

М. А. ЛУЦКИЙ
И. Э. ЕСАУЛЕНКО
А. М. ЗЕМСКОВ

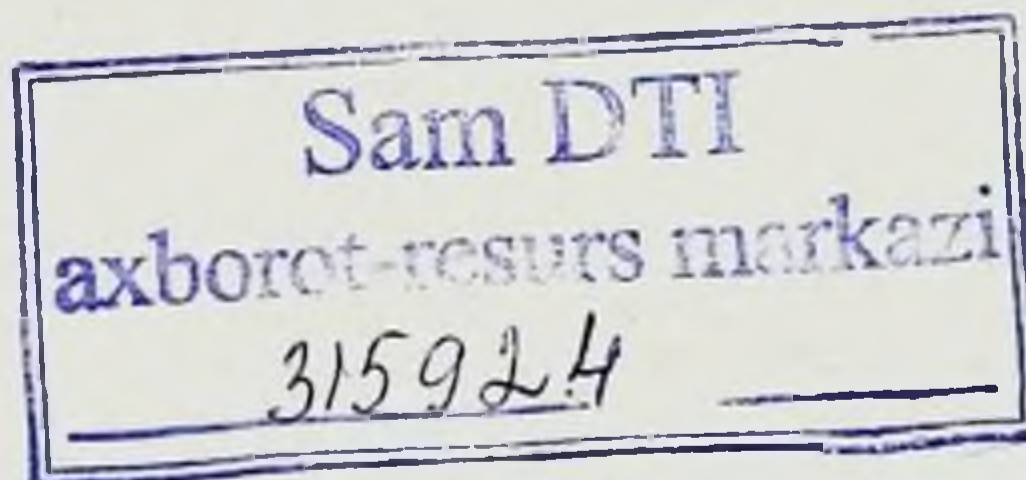
ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС
ПРИ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЯХ
И ИНСУЛЬТЕ



616.831-005
1860

М. А. ЛУЦКИЙ
И. Э. ЕСАУЛЕНКО
А. М. ЗЕМСКОВ

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС
ПРИ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЯХ
И ИНСУЛЬТЕ



МОСКВА «МЕДИЦИНА» 2012

УДК 616.831-005:616.45-001.1/.3

ББК 56.12

Л86

Рецензенты:

А. А. Скоромец, акад. РАМН, зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета;

Л. Ф. Панченко, акад. РАМН, профессор ФГУ «Национальный центр наркологии Росздрава»

Луцкий М. А., Есауленко И. Э., Земсков А. М.

Л86

Окислительный стресс при цереброваскулярных заболеваниях и инсульте. — М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2012. — 192 с.: ил. ISBN 978-5-225-10018-6

В монографии рассмотрены механизмы развития окислительного стресса, играющего важную роль в патогенезе цереброваскулярных заболеваний и инсульта, а также взаимозависимость интенсификации свободнорадикального окисления липидов, белков и активности ферментативного и неферментативного звеньев эндогенной системы антиоксидантной защиты. Представлены результаты клинического исследования, проведенного с целью оценки эффективности антиоксиданта мексидола при лечении больных с ишемическим инсультом.

Для неврологов, нейрохирургов, кардиологов и врачей общей практики.

УДК 616.831-005:616.45-001.1/.3

ББК 56.12

Lutsky M.A., Esaulenko I.E., Zemskov A.M.

Oxidative stress in cerebrovascular diseases and stroke. — Moscow: ОАО «Meditcina» Publishers, 2012. — 192 p., ill. ISBN 978-5-225-10018-6

The monograph considers the mechanisms responsible for the development of oxidative stress that plays an important role in the pathogenesis of cerebrovascular diseases and stroke, as well as the relationship between the rate of free radical oxidation of lipids and proteins and the activity of enzymatic and nonenzymatic components of the endogenous antioxidant defense system. It also gives the results of the clinical trial evaluating the efficacy of the antioxidant mexidol in the treatment of patients with ischemic stroke.

Readership: neurologists, neurosurgeons, cardiologists, and general practitioners.

ISBN 978-5-225-10018-6

© М. А. Луцкий, И. Э. Есауленко,
А. М. Земсков, 2012

Все права авторов защищены. Ни одна часть этого издания не может быть занесена в память компьютера либо воспроизведена любым способом без предварительного письменного разрешения издателя.

Предисловие	7
От авторов	9
Глава 1. Свободнорадикальное окисление липидов, белков в норме и при патологии	11
1.1. Свободнорадикальное окисление липидов и белков — универсальный процесс жизнедеятельности организма	11
1.2. Активность эндогенной системы антиоксидантной защиты	17
1.3. Свободнорадикальное окисление липидов и белков при различной патологии. Формирование окислительного стресса	22
Глава 2. Актуальность, медико-социальная и экономическая значимость цереброваскулярных заболеваний и инсульта	24
Глава 3. Формирование окислительного стресса при цереброваскулярных заболеваниях и инсульте	34
3.1. Методы исследования	34
3.2. Динамика параметров свободнорадикального окисления липидов, белков, суммарных показателей метаболитов оксида азота и показателей активности эндогенной системы антиоксидантной защиты, верифицирующая окислительный стресс при цереброваскулярных заболеваниях	38
3.2.1. Динамика параметров первичных, вторичных и конечных продуктов свободнорадикального окисления липидов, белков и суммарных показателей метаболитов оксида азота	38
3.2.2. Показатели активности неферментативного звена эндогенной системы антиоксидантной защиты	45
3.2.3. Показатели активности ферментативного звена эндогенной системы антиоксидантной защиты	53
Глава 4. Иммунометаболические корреляции при цереброваскулярной патологии и инсульте	61
Глава 5. Окислительный стресс в патогенезе ишемического инсульта	86
5.1. Особенности этиологии и патогенеза ишемического инсульта	86
5.2. Принципы подбора пациентов, формирование групп с различными патогенетическими вариантами развития ишемического инсульта	93
5.3. Визуальная трансформация результатов лабораторных исследований, проводимых при ишемическом инсульте	100

5.4. Сравнительная оценка параметров интенсивности свободно-радикального окисления липидов, белков, метаболитов оксида азота и показателей активности эндогенной системы антиоксидантной защиты у пациентов с тремя патогенетическими вариантами ишемического инсульта.	115
5.5. Анализ параметров интенсивности свободнорадикального окисления липидов, белков и показателей активности системы антиоксидантной защиты, верифицирующий роль окислительного стресса в развитии ишемического и геморрагического инсульта	127
Глава 6. Результаты клинического исследования по оценке эффективности антиоксиданта мексидола в комплексном лечении больных с ишемическим инсультом	135
6.1. Временная динамика параметров интенсивности свободнорадикального окисления и показателей активности системы антиоксидантной защиты, верифицирующая фактор значительной длительности окислительного стресса при ишемическом инсульте	135
6.2. Применение отечественного синтетического препарата «Мексидол» в комплексном лечении больных с ишемическим инсультом	140
6.2.1. Обоснование целесообразности применения мексидола для лечения больных с ишемическим инсультом с определением суточной дозы препарата и длительности курса лечения. Оформление протокола исследования	140
6.2.2. Сравнительная оценка динамики параметров интенсивности свободнорадикального окисления липидов, белков и показателей активности системы антиоксидантной защиты у больных с ишемическим инсультом, пациентов контрольной группы и доноров	146
6.3. Клинический анализ и динамика неврологического статуса у больных основной и контрольной групп	154
Приложения	159
Список рекомендуемой литературы.	184

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	— артериальная гипертензия
АД	— артериальное давление
АОЗ	— антиоксидантная защита
АРА	— антирадикальная активность (липидов крови)
БС	— битиразиновые сшивки
БТ	— белковые тиолы
ВГ	— восстановленный глутатион
ВК	— внутримозговое кровоизлияние
ГБ	— гипертоническая болезнь
ГИ	— геморрагический инсульт
ГК	— гипертонический криз
ГП	— глутатионпероксидаза
ГР	— глутатионредуктаза
ДК	— диеновые конъюгаты
ДЭП	— дисциркуляторная энцефалопатия
ИА	— индекс активации
ИИ	— ишемический инсульт
ИЛ	— интерлейкин
ИФ	— интерферон
К	— каталаза
КД	— кетодиены
КТ	— компьютерная томография
ЛТ	— лимфотоксин
МДА	— малоновый диальдегид
МОА	— метаболиты оксида азота
МРТ	— магнитно-резонансная томография
НК	— натуральные киллеры (клетки)
НСТ	— тест на метаболическую активность нейтрофилов (НСТак. — активированный, НСТсп. — спонтанный)
НТ	— небелковые тиолы
ОАА	— общая антиокислительная активность
ОГЭП	— острая гипертоническая энцефалопатия
ОНМК	— острое нарушение мозгового кровообращения
ОС	— окислительный стресс
ОТ	— общие тиолы
ОШ	— основания Шиффа
П	— пероксидаза
ПРЭ	— перекисная резистентность эритроцитов
САК	— субарахноидальное кровоизлияние
СОАК	— СО-концевые остатки аминокислот
СОД	— супероксиддисмутаза

- СОЭ — скорость оседания эритроцитов
- СРО — свободнорадикальное окисление
- ТИА — транзиторная ишемическая атака
- УЗДГ — ультразвуковая доплерография
- ФП — фагоцитарный показатель
- ФЧ — фагоцитарное число
- ФРИС — формула расстройств иммунной системы
- Ц — церулоплазмин
- Ig — иммуноглобулин

Сосудистые заболевания головного мозга, и ишемический инсульт в частности, — одна из важнейших медицинских и социальных проблем в мире. В нашей стране ежегодно регистрируют 400—450 тыс. новых случаев заболевания. Заболеваемость инсультом составляет 2,5—3,0 случая на 1000 населения в год, а в последние десятилетия увеличивается частота возникновения острых нарушений мозгового кровообращения в молодом возрасте.

В большинстве случаев развитию мозгового инсульта предшествуют длительные и сложные изменения в веществе головного мозга: в нейронах, глиальной ткани, микроциркуляторном русле, обусловленные артериальной гипертензией, атеросклерозом, сахарным диабетом и другими, сопутствующими заболеваниями. Эти изменения приводят к нарушению метаболических процессов, в том числе окислительно-восстановительных реакций, и могут отягощать течение мозгового инсульта.

В проведенных в последние два десятилетия исследованиях острейшей стадии ишемического инсульта установлено отсутствие тождества между острой фокальной церебральной ишемией, характеризующейся потенциальной обратимостью метаболических изменений в ишемизированной области головного мозга, и инфарктом головного мозга — морфологически сформировавшимся очагом необратимого повреждения мозговой ткани. Метаболические нарушения в зоне ишемии — это сложные многоступенчатые патофизиологические реакции — «патобиохимический каскад», в котором большое значение имеет окислительный стресс. Продолжительность и выраженность окислительного стресса оказывают влияние не только на течение острейшего периода инсульта, но также на отдаленные последствия ишемии и последующее диффузное повреждение вещества головного мозга.

Эти патофизиологические изменения, происходящие в острейший период инсульта, обуславливают необходимость максимально раннего начала цитопротективной терапии наряду с проведением реперфузии. Результаты экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют, что раннее применение цитопротекторов, в первую очередь препаратов полимодального действия, позволяет уменьшать выраженность локального воспаления, окислительного стресса, трофической дисфункции мозговой ткани, активировать эндогенные трофические и антиоксидантные системы, уменьшая тем самым повреждающее воздействие гипоксии и ишемии на вещество головного мозга.

Все эти важные аспекты изучения роли окислительного стресса и основных направлений его коррекции у больных с мозговым инсуль-

том детально освещены в предлагаемой вниманию читателей монографии «Окислительный стресс при цереброваскулярных заболеваниях и инсульте». Монография, написанная на основе результатов многолетних комплексных исследований, выполненных коллективом авторов под руководством заведующего кафедрой неврологии Воронежской государственной медицинской академии им. Н. Н. Бурденко профессора М. А. Луцкого, будет интересна клиницистам, специалистам, изучающим медико-биологические проблемы, вопросы патофизиологии и лечения сосудистых заболеваний головного мозга, а также неврологам, терапевтам, кардиологам.

Заведующий кафедрой неврологии и нейрохирургии
лечебного факультета
Российского национального исследовательского
медицинского университета им. Н. И. Пирогова,
академик РАМН, профессор
Е. И. Гусев

Цереброваскулярные заболевания, занимая ведущее место среди главных причин заболеваемости и смертности, являются также основными причинами первичной инвалидизации. В настоящее время в мире насчитывается 9 млн больных с цереброваскулярными заболеваниями, основное место среди них занимает инсульт, который каждый год поражает примерно 6 млн человек и уносит жизни 4,6 млн. В 2005 г. инсульт послужил причиной 5,7 млн летальных исходов в мире, вследствие чего он был объявлен глобальной эпидемией, угрожающей жизни и здоровью населения земного шара.

Основной причиной смерти населения Российской Федерации являются сердечно-сосудистые заболевания. За последние 5 лет от сердечно-сосудистых заболеваний умерли 6,4 млн человек, что привело к значительному уменьшению народонаселения Российской Федерации. Коэффициент общей смертности населения Российской Федерации увеличился на 44 %: с 11,2 на 1000 человек в 1990 г. до 16,4 в 2006 г. Если в ближайшие годы не преодолеть этот демографический кризис, возникнет угроза национальной безопасности, так как, согласно расчетам, к 2050 г. прогнозируется уменьшение населения Российской Федерации на 30 %: со 142,7 млн человек (по данным Росстата РФ на 01.01.06 г.) до 100 млн. Согласно данным ВОЗ, с 2005 по 2015 г. потеря внутреннего валового продукта (ВВП) в России из-за преждевременной смерти от сердечно-сосудистых заболеваний составит 8,2 трлн руб., т. е. 35 % от всего ВВП Российской Федерации. Лидирующее место в структуре причин смерти от сердечно-сосудистой патологии занимают инфаркт миокарда и инсульт (их удельный вес 84,1 %), поэтому они являются социально опасными заболеваниями.

В структуре смертности от болезней системы кровообращения сосудистые заболевания мозга составляют 39 %, а в общей смертности населения Российской Федерации — 23,4%. Ежегодная смертность от инсульта в России одна из наиболее высоких в мире — 175 на 100 тыс. населения.

По данным Национальной ассоциации по борьбе с инсультом (НАБИ), результаты эпидемиологических исследований подтвердили, что смертность от инсульта равна 41 на 100 тыс. населения при средней госпитальной летальности 34,6 %, а в течение года данный показатель возрастает до 50 %. В последующем ежегодный риск смерти у этой категории пациентов составляет более 9 %.

Инсульт является также основной причиной инвалидизации населения. По данным Национального регистра инсульта, 31 % пациентов, перенесших инсульт, требуется посторонняя помощь, а 20 % не могут самостоятельно ходить.

Согласно данным эпидемиологических исследований, проведенных НАБИ в Российской Федерации, число пациентов, перенесших инсульт, составляет более 500 тыс. в год. Таким образом, инсульт является не только значимой медицинской, но и стратегически важной, социальной и экономической проблемой [Гусев Е. И. и др., 2003, 2005, 2007, 2009]. По прогнозам социологов и неврологов на ближайшие десятилетия, значимость инсульта как медико-социальной и экономической проблемы еще более возрастет, что можно объяснить «постарением» населения, а также увеличением числа лиц с факторами риска.

В связи с этим дальнейшее изучение сложных патогенетических механизмов развития инсульта в аспекте обоснования проведения и оценки эффективности патогенетической терапии имеет большое медицинское, социальное и экономическое значение. Изучению данной проблемы и посвящена настоящая работа, в которой проанализирована взаимосвязь интенсивности свободнорадикального окисления липидов и белков с активностью ферментативного и неферментативного звеньев эндогенной системы антиоксидантной защиты в плане формирования окислительного стресса при цереброваскулярных заболеваниях и инсульте. Окислительный стресс как патогенетический механизм начинает формироваться с первых часов сосудистой катастрофы, в течение 1-х суток постепенно становится более выраженным и продолжается более 10 дней [Гусев Е. И. и др., 2001, 2003, 2005, 2007]. Данные, полученные в настоящем исследовании, позволяют расширить наши знания по этой проблеме и обосновать патогенетическую стратегию применения антиоксидантов в комплексном лечении больных с цереброваскулярными заболеваниями и инсультом, которая, мы надеемся, найдет широкое применение в практическом здравоохранении и будет способствовать повышению качества жизни пациентов.

СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ, БЕЛКОВ В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ

1.1. Свободнорадикальное окисление липидов и белков — универсальный процесс жизнедеятельности организма

Процессы свободнорадикального окисления (СРО), занимая центральное место в метаболизме клетки, служат источником энергии, необходимой для жизнедеятельности клетки и организма в целом. Эти процессы «готовят» пластический материал для создания и обновления клеточных структур, принимают непосредственное участие в реакциях, связанных с метаболизмом углеводов, липидов и белков.

Процессы СРО липидов и белков являются одним из важных регуляторов метаболизма углеводов, белков, липидов, нуклеиновых кислот, лежащего в основе пластического и энергетического обеспечения функций клетки и организма в целом. Кроме того, они являются лимитирующим звеном регуляции морфофункционального состояния биологических мембран, их проницаемости и внутриклеточного гомеостаза. Следует отметить немаловажную роль процессов СРО в регуляции интенсивности пролиферации клеток, биосинтезе простагландинов и катехоламинов.

В процессе всех реакций митохондриального и микросомального окисления в результате неполного восстановления кислорода до воды могут образовываться его активные формы: синглетный кислород, супероксидный анион-радикал, гидроксильный радикал, пергидроксильный радикал, перекись водорода. В результате реакций активных форм кислорода прежде всего с ненасыщенными жирными кислотами в присутствии ионов металлов переменной валентности образуются так называемые перекисные соединения. В связи с этим весь процесс, имеющий свободнорадикальный характер, получил название «свободнорадикальное окисление липидов и белков». Реакции СРО, имеющие универсальный характер, являются показателем устойчивости стационарного режима превращений в организме и, оказывая влияние на его адап-

тивные способности, определяют возможность развития патологии. Это обусловлено высокой биологической активностью соединений, образующихся в реакциях СРО, комплексом системных перестроек метаболизма, изменениями характера межклеточных и межсистемных взаимоотношений, а также решающей ролью в жизнедеятельности биомембран организма, в структуре которых важное место занимают липиды с высоким содержанием ненасыщенных жирных кислот.

Можно выделить несколько форм кислорода (и путей их превращения в клетке), играющих основную роль в потенцировании перекисных реакций, определяя их регуляторную и патофизиологическую значимость. Эти формы кислорода образуются в ходе его ступенчатого восстановления. При потере кислородом одного электрона образуется супероксидный анион-радикал (O_2^-) который может генерироваться при аэробном дыхании в митохондриях вследствие недостаточной эффективности переноса электронов во всех компонентах дыхательной цепи. Генерация супероксидных анион-радикалов в значительных количествах происходит при активации цитохром Р450-зависимых оксидоредуктаз эндоплазматического ретикулума и функционировании различных мембраносвязанных оксидаз (ксантиноксидаза и др.) на определенных этапах биосинтеза и окисления катехоламинов.

Более высокая степень окисления кислорода достигается при взаимодействии супероксидного аниона с протоном. В этой реакции (I стадия) образуется пергидроксильный радикал, являющийся более сильным окислителем, чем супероксидный анион-радикал. На II стадии восстановления молекулярного кислорода образуется перекись водорода, на III — гидроксильный радикал (HO^{\cdot}), характеризующийся очень высокой реакционной способностью и являющийся одним из основных инициаторов реакций СРО. При определенных условиях дисмутация супероксидного анион-радикала может продуцировать еще одну электронно-возбужденную форму кислорода, отличающуюся от основной внутримолекулярной перестройки электронов и имеющую наиболее высокий энергетический уровень, а именно синглетный кислород (1O_2). Как и гидроксильный радикал (O_2^-), синглетный кислород характеризуется высокой реакционной и биохимической эффективностью. Его образование сопровождается хемилюминесценцией в видимой области спектра, что позволяет судить о характере превращений активированных форм кислорода в изучаемой системе. Большой вклад в образование АФК в организме вносит их генерация клетками системы мононуклеарных фагоцитов.

Окисление жирно-кислотных остатков в составе фосфолипидов происходит по свободнорадикальному пути. Образующиеся в результате этого гидроперекиси фосфолипидов неус-

тойчивы, происходит их самопроизвольный распад, что характеризует СРО как цепной избыточный выраженный многоступенчатый процесс с дополнительными разветвлениями. Такой путь окисления липидов характерен не только для эритроцитарных мембран, но и для различных внутриклеточных мембранных образований (эндоплазматический ретикулум, ядра, митохондрии, лизосомы).

СРО является типичным цепным процессом с выраженными разветвлениями, протекающим по свободнорадикальному механизму в несколько стадий. При ступенчатой деградации полиненасыщенных липидов в реакциях СРО образуется ряд первичных, вторичных и конечных молекулярных продуктов, играющих важную роль в процессах структурной модификации биомембран и изменений их физико-химических свойств. Поскольку диеновая конъюгация в молекулах полиненасыщенных жирных кислот и их гидроперекиси появляются на начальных стадиях СРО липидов, то их относят к его первичным продуктам: диеновым конъюгатам и кетодиенам. Аналогом первичных продуктов при СРО белков являются СО-концевые остатки аминокислот.

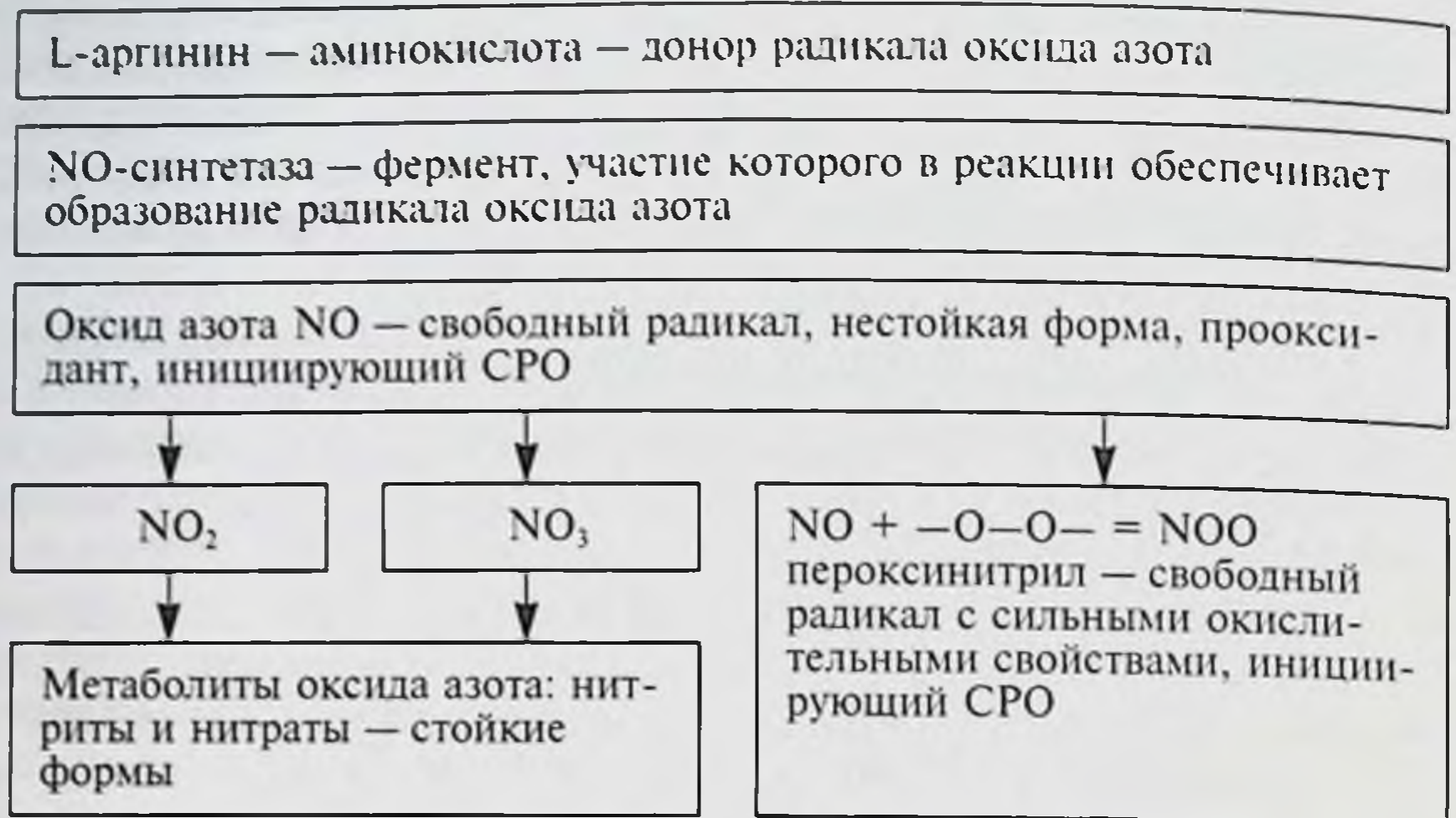
Перекиси липидов — нестойкие вещества и легко распадаются, особенно в присутствии катализаторов — ионов металлов переменной валентности, с образованием более устойчивых вторичных продуктов, к которым относят кислородсодержащие соединения — альдегиды и диальдегиды, в частности малоновый диальдегид, образующийся при СРО липидов. Битирозин (битирозиновые сшивки) — это вторичный продукт СРО белков. Параметры первичных и вторичных продуктов СРО липидов и белков отражают реальную интенсивность процессов СРО.

Оксид азота и его метаболиты в зависимости от системы окислительного метаболизма могут стимулировать окисление, являясь мощными прооксидантами, и механизм эндогенной системы антиоксидантной защиты организма (схема 1.1), поэтому необходимо знание этих двух процессов: СРО липидов и белков; действие оксида азота и его метаболитов.

Эти процессы необходимо рассматривать в неразрывной функциональной связи.

Оксид азота — это радикал, который образуется в результате окисления азотсодержащих активных функциональных групп, проявляет прооксидантные свойства и восстанавливается до токсикантов: нитратов и нитритов. Оксид азота и его метаболиты обладают прооксидантными свойствами, инициируя СРО липидов и белков, и, кроме того, в определенных условиях метаболиты оксида азота, реагируя со свободным кислородным радикалом — супероксидным анион-радикалом, образуют токсичные соединения.

Схема 1.1. Система оксида азота и его метаболитов



Высокая биологическая активность продуктов СРО определяет два противоположных типа их действия в организме. Первичные продукты СРО, концентрация которых в норме невысока, оказывают позитивное действие, заключающееся в обратимых гидрофильно-гидрофобных превращениях жирно-кислотных остатков мембранных фосфолипидов с позитивным изменением функционального состояния биомембран и активацией многих мембраносвязывающих ферментов. Вторичные продукты СРО, имеющие, помимо карбоксильной, альдегидные и кетонные группы, оказывают повреждающее действие на структурно-функциональное состояние биомембран.

Поскольку диеновая конъюгация в молекулах полиненасыщенных жирных кислот и их гидроперекиси появляются на начальных стадиях СРО липидов и белков, то их относят к его первичным продуктам.

Обладая высокой реакционной способностью, первичные продукты СРО повреждают различные биомолекулы, в первую очередь белки. Повреждающее действие липидных перекисей и свободных радикалов на белковую молекулу реализуется за счет их взаимодействия с группами белков, что является основой их инактивирующего влияния на многие ферменты. Липидные перекиси легко вызывают полимеризацию ферментов, увеличивают скорость потребления кислорода и оказывают разобщающее действие на окислительное фосфорилирование в митохондриях. Первичные продукты СРО оказывают разрушительное действие на узловые ферменты гликолиза и цикла трикарбоновых кислот в дыхательной цепи.

В результате взаимодействия ненасыщенных жирно-кислотных остатков фосфолипидов липидного слоя биомембран

Схема 1.2. Свободнорадикальное окисление липидов и белков



с активными формами кислорода образование и накопление гидроперекисей фосфолипидов приводят к увеличению подвижности полипептидной цепи белков. Это сопровождается деформацией мембранного липопротеинового комплекса с повышением проницаемости мембран для протонов и воды, снижением активности мембраносвязанных ферментов.

Повышение уровня диеновых конъюгатов, кетодиенов и аналогов первичных продуктов СРО белков — СО-концевых остатков аминокислот — свидетельствует об активации процессов СРО. Избыточность этих продуктов оказывает негативное влияние на функциональное состояние биомембран с их последующей фрагментацией и возможным разрушением. Первичные продукты СРО липидов и белков нестойкие и быстро распадаются с образованием вторичных продуктов, а именно малонового диальдегида и битирозина (битирозиновые сшивки). Этот сложный процесс схематично можно представить следующим образом (схема 1.2).

Перекиси липидов — сравнительно нестойкие вещества и легко подвергаются гемолитическому распаду, особенно в присутствии катализаторов—ионов металлов переменной валентности, с образованием более устойчивых вторичных продуктов СРО липидов и белков. В биологических системах эти продукты обычно находятся в высоких стационарных концентрациях и принимают участие в различных биохимических

процессах. Вторичные продукты СРО (кетоны и альдегиды в клетках и тканях) являются субстратами многих цитозольных и митохондриальных ферментов. Вторичный продукт СРО липидов — малоновый диальдегид — образуется в результате окислительной модификации углеводородных хвостов молекул липидов и жирных кислот, фактически в результате распада диеновых конъюгатов и кетодиенов. Повышение уровня МДА свидетельствует об избыточной активации процессов СРО, снижение по сравнению с нормой — об угнетении липидного обмена. Малоновый диальдегид очень токсичен и химически активен. Вторичным продуктом СРО белков является битирозин (битирозиновые сшивки).

Вторичные продукты СРО, имеющие, помимо карбоксильной, альдегидные, кетонные и эпоксидные функциональные группы, оказывают повреждающее действие. В первую очередь это связано с нарушением структурно-функционального состояния биомембран.

При избыточной активации процессов СРО липидов и белков, когда окислительной деградации подвергается значительное количество мембранных фосфолипидов и основное значение имеет уменьшение количества непредельных фосфолипидов, интегральные белки оказываются как бы «вмороженными» в более ригидную матрицу. При этом изменяется конформационная подвижность полипептидной цепи, необходимая для нормального функционирования ферментов, рецепторов и каналобразующих белков. В результате их функциональная активность ингибируется, в частности нарушается активность Ca^{2+} -АТФазы и удаление Ca^{2+} из клетки, где и реализуется их повреждающее действие. Накапливающиеся в результате активации СРО окисленные фосфолипиды образуют упорядоченные группы — так называемые перекисные кластеры, что приводит к образованию гидрофильных пор в гидрофобной области мембраны и увеличению ее проницаемости, в частности для тех же Ca^{2+} . Это может играть важную роль в возникновении их избытка в клетке с реализацией его повреждающего действия.

Дальнейшее увеличение количества продуктов СРО и перекисных кластеров может стать основой фрагментации и разрушения биомембран. Увеличение параметров малонового диальдегида сопровождается заметным снижением активности глюкозо-6-фосфатазы в эндоплазматическом ретикулуме, различных АТФаз и ацетилхолинэстеразы в эритроцитах. В клетках, насыщенных диеновыми конъюгатами, происходит быстрое снижение активности аденилатциклазы, АТФазы, глутаматдекарбоксилазы, лактатдегидрогеназы, цитохромоксидазы, сукцинатдегидрогеназы и различных митохондриальных оксигеназ. Малоновый диальдегид химически активен и токсичен, оказывает повреждающее действие, связанное с нарушением

структурно-функционального состояния биомембран, способствует увеличению их проницаемости для Ca^{2+} , что может играть важную роль в возникновении их избытка в клетке с реализацией его повреждающего действия.

Диальдегиды и ряд других вторичных продуктов СРО липидов и белков (малоновый диальдегид и битирозин), взаимодействуя с N-концевыми остатками аминокислот, белков и аминогруппами фосфолипидов, образуют конъюгированные флуоресцирующие соединения типа оснований Шиффа (ОШ). Эти соединения являются более стабильными или конечными продуктами СРО липидов и белков, так как их утилизация в организме происходит с очень низкой скоростью, в результате чего они накапливаются в тканях организма. Флуоресцирующие продукты СРО — комплексы липопротеидов, входящих в состав внутриклеточного образования — липофусцина. Соединения типа ОШ, обладая высокой реакционной способностью, могут производить межмолекулярные «сшивки», а также вступать в реакции полимеризации и поликонденсации. В результате этого биополимеры и биомембраны теряют характерные для них функциональные свойства. Увеличение ОШ свидетельствует о тенденции к хронизации избыточной активации СРО липидов и белков.

Таким образом, процессы СРО липидов и белков, являясь важными регуляторами метаболизма и биосинтеза клетки, служат источником энергии, необходимой для жизнедеятельности клетки и всего организма в целом.

1.2. Активность эндогенной системы антиоксидантной защиты

В любой клетке организма постоянно имеются условия для протекания процессов СРО, обусловленные наличием субстратов (жирно-кислые остатки липидов, COOH -группы белков и аминокислот), а также инициаторов и катализаторов (активные формы кислорода и ионы металлов переменной валентности). В то же время в норме содержание продуктов СРО невелико, что достигается существованием в организме постоянно функционирующего комплекса биологических механизмов эндогенной системы антиоксидантной защиты (АОЗ). Система АОЗ ограничивает процесс СРО липидов и белков практически во всех его звеньях и поддерживает эти реакции на относительно постоянном уровне. Строгая регламентация реакций СРО обеспечивается согласованным функционированием ферментативных и неферментативных звеньев эндогенной системы АОЗ, контролирующей в организме уровень активных форм кислорода, свободных радикалов и молекулярных продуктов СРО липидов и белков. Функциониру-

axborot-resurs markazi

315924

щие в каждой клетке, органах, тканях и в организме в целом ферментативные и неферментативные звенья эндогенной системы АОЗ играют исключительную роль в поддержании гомеостаза при взаимодействии организма с изменяющимися условиями среды и обеспечении его жизнедеятельности.

Активность ферментативного звена. Главную роль в ферментативном звене АОЗ играет супероксиддисмутаза (СОД).

Наиболее важным высокоактивным метаболитом реакции дисмутации супероксидных радикалов супероксиддисмутазой является перекись водорода, образующаяся в большом количестве в результате биохимических реакций, протекающих в митохондриях, эндоплазматическом ретикулуме, пероксисомах и цитозоле клеток.

Супероксиддисмутаза катализирует реакцию дисмутации супероксидного анион-радикала с образованием перекиси водорода. В связи с повышением концентрации перекиси водорода она способна оказывать токсическое действие на клетку как сильный окислитель. В этой ситуации проявляют активность и субстратиндуцируемые ферменты (каталаза и пероксидаза), нейтрализующие перекись водорода до воды и кислорода, которые метаболизируются клетками.

В результате жизнедеятельности организма образуется примерно 65 % общего количества перекиси водорода, которую рассматривают как необходимый метаболит, участвующий в реализации различных физиологических функций организма. Наряду с этим перекись водорода как сильный окислитель способна оказывать и токсическое действие на клетку, поэтому очень большое значение имеют поддержание нормального уровня перекиси водорода и предотвращение ее накопления в организме. Основную роль в этом играют ферменты, в первую очередь каталаза и пероксидаза, которые избирательно катализируют разрушение молекул перекиси водорода.

Каталаза — гематинсодержащий фермент, разрушающий перекись водорода без участия акцепторов кислорода, а донором электронов служит сама перекись водорода. Молекула каталазы состоит из четырех одинаковых субъединиц. Фермент находится в основном в цитоплазме клеток, пероксисомах, митохондриях и эндоплазматическом ретикулуме, т. е. именно там, где вырабатывается наибольшее количество перекиси водорода. Каталаза присутствует практически во всех тканях организма, но наибольшая ее активность отмечается в эритроцитах, печени и почках.

Каталазу относят к ферментам, которые наиболее длительно сохраняют высокую активность, почти не требуют энергии активации, а скорость реакции разложения перекиси водорода лимитируется лишь скоростью диффузии субстрата к активному центру каталазы. Особенностью каталазы, благодаря которой она отличается от других ферментов, является выполне-

ние с ю двойной функции — каталазной и пероксидазной. При высоких концентрациях перекиси водорода в клетке преобладает каталазная активность, а при низких — пероксидазная. Специфичность каталазы, выполняющей пероксидазную функцию, также велика. Ее субстратами являются перекись водорода, метил- и этилгидроперекиси. Донорами водорода для нее могут быть также алифатические спирты (метанол, этанол, бутанол). Количественное соотношение каталазы и перекиси водорода в клетке обуславливает возможность реализации либо каталазной, либо пероксидазной функции этого фермента. При низких концентрациях перекиси водорода, помимо каталазы, она разлагается группой ферментов-пероксидаз, которые отличаются друг от друга субстратами, используемыми в качестве доноров водорода.

Пероксидаза в отличие от каталазы содержит всего одну гемовую группу на одну молекулу фермента. Так же как и каталаза, пероксидаза восстанавливает перекись водорода до воды, используя в качестве доноров водорода фенолы, амины и органические кислоты. В тканях животных пероксидаза распространена не так широко, как каталаза. Наибольшая активность пероксидаз выявлена в тонкой и толстой кишке, селезенке и легких. Пероксидазная активность крови в основном обусловлена наличием пероксидазы в гранулоцитах. Наряду с этим пероксидазной активностью обладает гемоглобин и его комплекс с гаптоглобином. В то же время пероксидазы, в частности миелопероксидаза, адсорбируясь на мембранах фагоцитированных бактерий, генерируют альдегиды, синглетный кислород и другие свободные радикалы, которые повреждают клетки. Пероксидаза может окислять полиненасыщенные жирные кислоты с образованием гидроперекисей и малонового диальдегида.

Супероксиддисмутаза каталаза, и пероксидаза — субстратиндуцируемые ферменты.

Центральное место в ферментативном звене системы АОЗ организма, обеспечивающем его защиту от повреждающего действия перекисей различной природы, занимает глутатионпероксидаза (ГП), которая является одним из компонентов антиперекисного комплекса, включающего глутатион и глутатионредуктазу. Последняя восстанавливает окисленный глутатион, образующийся в процессе функционирования глутатионзависимой антиперекисной системы.

Глутатионпероксидаза — фермент, катализирующий превращение перекиси водорода и органических гидроперекисей до гидросоединений, которые в дальнейшем могут метаболизироваться клеточными системами. В целом антиоксидантный эффект ГП-1 и ГП-2 в цепи СРО липидов и белков, инициируемый активными формами кислорода, заключается в следующем. Селенсодержащая ГП-1 предотвращает продолжение процесса СРО, во-первых, обезвреживая уже образовавшиеся

гидроперекиси жирных кислот, во-вторых, предупреждая их образование, расщепляя перекись водорода, которая, реагируя с супероксидным анион-радикалом, генерирует радикал гидроксила, чрезвычайно активно окисляющий органические молекулы всех типов. Кроме ГП-1, образование иона гидроксила предупреждают каталаза и пероксидаза, восстанавливающие перекиси водорода.

Эффективность глутатионпероксидазного механизма восстановления гидроперекисей в значительной степени зависит от уровня основного донора водорода для осуществления этой реакции — глутатиона. Поддержание достаточного уровня восстановленной формы глутатиона, окисляющегося при функционировании глутатионзависимых антиперекисных систем, осуществляется специальным ферментом — глутатионредуктазой. Функционирование различных глутатионпероксидаз и глутатион-S-трансфераз в организме теснейшим образом связано с глутатионом, который играет важнейшую роль в системе АОЗ организма.

Глутатионредуктазу (ГР) относят к ферментативному звену АОЗ. Субстратом для работы ГР является окисленный глутатион, который она переводит в восстановленный. Активность фермента возрастает при увеличении концентрации восстановленных форм пиримидиннуклеотидов и окисленного глутатиона. Таким образом, глутатионредуктаза и глутатионпероксидаза формируют замкнутый антиперекисный комплекс, в котором пероксидаза нейтрализует перекиси до водорода и воды, при этом глутатион окисляется, а глутатионредуктаза восстанавливает окисленный глутатион, превращая его в субстрат для деятельности глутатионпероксидазы.

Активность неферментативного звена. Помимо ферментативного звена, ограничивающего процесс СРО липидов и белков на его разных стадиях, эндогенная система АОЗ организма включает неферментативное звено, играющее не менее важную роль, которое состоит из низкомолекулярных эндогенных антиоксидантов и соединений с различными механизмами действия.

Глутатион — серосодержащий трипептид, образованный аминокислотами (цистеин, глутаминовая кислота и глицин), имеет почти универсальное распространение в тканях животных, растений и микроорганизмов. Глутатион, присутствующий в организме в восстановленной и окисленной формах, представляет собой основной клеточный фонд мобильных сульфгидрильных групп. Окисленная форма глутатиона — глутатиондисульфид — составляет всего 1—5 % от его общего количества. Глутатион участвует в транспорте аминокислот, обмене дисульфидов и поддержании сульфгидрильных групп белков в восстановленном состоянии. Как тиоловое соединение глутатион может принимать участие в реакциях с гидро-

перекисями без участия ферментов и катализаторов. Он может ингибировать СРО на уровне инициирования цепного процесса, способен реагировать со свободными радикалами так же активно, как токоферол.

Альфа-токоферол (витамин Е), являясь одним из основных эндогенных жирорастворимых антиоксидантов, может осуществлять антиоксидантную функцию тремя основными способами: создавая компактную мембранную архитектуру, предотвращающую атаку активных форм кислорода на ненасыщенные жирно-кислотные остатки мембранных фосфолипидов; локально разрушая образующиеся липидные перекисные радикалы; разрушая кислородные радикалы на полярных участках биомембран, где функционируют белки электронно-транспортной цепи. Витамин Е — эффективный «тушитель» синглетного кислорода, акцептор анион-радикала кислорода и «перехватчик» свободных радикалов непосредственно реагирует с ними на стадии обрыва цепей. Антиоксидантную активность витамина Е связывают главным образом с его взаимодействием с перекисными соединениями органической природы. Образующиеся фенольные радикалы токоферола стабильны и не вступают в реакцию с ненасыщенными жирными кислотами, поэтому они не участвуют в продолжении цепных реакций СРО, но в то же время могут вызвать обрыв цепи при взаимодействии с перекисными радикалами жирных кислот. Активно реагировать с перекисными радикалами может только восстановленная форма витамина Е, имеющая свободную гидроксильную группу. Окисленная форма практически не реагирует с перекисными радикалами. Переход одной формы витамина Е в другую со значительной потерей антирадикальной активности рассматривают как своеобразный способ регуляции интенсивности процессов СРО липидов и белков.

Антиоксидантными свойствами обладают и соединения, содержащие сульфгидрильные группы, относящиеся к ферментативному звену системы АОЗ. Это общие, белковые и небелковые, тиолы — SH-группировки, которые взаимодействуют с активными формами кислорода и перекисными радикалами, восстанавливая последние до нетоксичных продуктов.

Таким образом, в организме существует целый ряд взаимосвязанных антиоксидантных механизмов, основное назначение которых — поддержание реакций СРО на стационарном физиологическом уровне. На каждом этапе СРО действует специализированный механизм, осуществляющий эти функции. Одна часть входящих в него компонентов строго специфична, например СОД, другая (ГП, ГР, токоферол) характеризуется большой широтой действия и меньшей субстратной специфичностью.

Гармоничное взаимодействие ферментативного и ферментативного звеньев эндогенной системы АОЗ обеспечивает

стабильную реализацию свободнорадикальных цепных реакций и поддержание на стационарном уровне концентраций активных форм кислорода, свободных радикалов и молекулярных продуктов СРО липидов и белков.

1.3. Свободнорадикальное окисление липидов и белков при различной патологии. Формирование окислительного стресса

При любой патологии в организме создаются условия для интенсификации СРО, в результате чего значительно возрастает количество молекулярных первичных, вторичных и конечных продуктов, которые являются мощными прооксидантами, инициирующими СРО. Развивается так называемый феномен снежной лавины. Таким образом, при формировании патологического процесса СРО выступает как неспецифическое патогенетическое звено.

Следующий этап этого процесса — проявление функционального дисбаланса в неферментативном и ферментативном звеньях эндогенной системы 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.

При этом установлена прямая связь между уровнем активных форм кислорода, свободных радикалов, молекулярных продуктов СРО и выраженностью окислительного стресса. Их избыток (как проявление окислительного стресса) приводит к нарушению функционального и структурного состояния клеточных биомембран, что является одним из ключевых направлений в развитии патологии. Таким образом, окислительный стресс необходимо рассматривать как один из механизмов развития ряда заболеваний, в том числе цереброваскулярных.

Патологическая роль окислительного стресса при цереброваскулярных заболеваниях заключается еще и в том, что свободные радикалы и молекулярные продукты СРО активно взаимодействуют с молекулами, формирующими нейрональные и внутриклеточные биомембраны, чем можно объяснить прямую связь между накоплением этих продуктов и тяжестью окислительного стресса.

Процессы окислительного стресса начинаются с первых минут церебральной сосудистой катастрофы и сохраняются длительно, являясь одним из основных механизмов формирования отдаленных последствий инсульта.

Реакции СРО, в которые вовлекаются липиды и белки в нормальных условиях, при развитии патологического процесса выступают как неспецифическое патогенетическое звено заболевания, вызывая так называемую свободнорадикальную патологию, или окислительный стресс. Интенсификация процессов СРО и дисбаланс в системе АОЗ — основные проявления окислительного стресса.

Стресс именно окислительный, а не оксидантный, как его называли раньше. Термин «окислительный стресс» более адаптирован для обозначения самого процесса, лежащего в основе его формирования, а именно СРО. Оксиданты, прооксиданты и антиоксиданты являются просто «боевыми» единицами процессов СРО и окислительного стресса. При этом отмечена прямая связь между уровнем активных форм кислорода, свободных радикалов, молекулярных продуктов СРО и выраженностью окислительного стресса. Их избыток как проявление окислительного стресса приводит к нарушению функционального и структурного состояния клеточных биомембран, что является одним из ключевых направлений в развитии патологии. Таким образом, окислительный стресс следует рассматривать как один из механизмов развития цереброваскулярной патологии. Необходимо выделить два направления формирования окислительного стресса:

- интенсификация процессов СРО липидов и белков;
- 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, образно выражаясь, 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 необходимо рассматривать как поломку одного из механизмов в едином комплексе метаболического иммунитета, которая окажет негативное влияние на жизнедеятельность организма и его взаимоотношения с меняющимися факторами окружающей среды, что приведет к дезадаптации организма и развитию патологии.

АКТУАЛЬНОСТЬ, МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ И ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ИНСУЛЬТА

Увеличение распространенности сосудистых заболеваний, отмечаемое в последние годы, обусловило повышение частоты развития острых нарушений мозгового кровообращения. Ежегодно в Российской Федерации инсульт возникает более чем у 450 тыс. человек, т. е. каждые 1,5 мин у кого-то из россиян впервые развивается это заболевание. Наблюдается «омоложение» инсульта с увеличением его распространенности среди лиц трудоспособного возраста — до 65 лет.

За последние 5 лет в Российской Федерации от болезней системы кровообращения умерли 6,4 млн человек. В 2005 г. из 1610 умерших, пришедшихся на 100 тыс. населения, от сосудистых заболеваний умерли 908 (56 %) человек, причем 169 (18,7 %) из них были трудоспособного возраста.

Сосудистые заболевания мозга занимают 2-е место в структуре смертности от болезней системы кровообращения (39 %) и в общей смертности населения (23,4 %). Ежегодная смертность от инсульта в Российской Федерации — одна из наиболее высоких в мире (175 на 100 тыс. населения). За последние 10 лет показатели заболеваемости и смертности от инсульта среди лиц трудоспособного возраста в России увеличились более чем на 30 %: смертность составила 41 на 100 тыс. населения, ранняя 30-дневная летальность — 34,6 %, в течение года умирают примерно половина заболевших.

Инсульт — основная причина инвалидизации населения. По данным Национального регистра инсульта, 31 % больных, перенесших инсульт, нуждаются в посторонней помощи для ухода за собой, а 20 % не могут самостоятельно ходить, лишь примерно 20 % больных могут вернуться к прежней работе. Инсульт накладывает особые обязательства на членов семьи больного, значительно снижая их трудовой потенциал, и является тяжелым социально-экономическим бременем для общества.

В России стоимость лечения одного больного, перенесшего инсульт, включающее стационарное лечение, медико-социальную реабилитацию и вторичную профилактику, 127 тыс. руб.

в год. Таким образом, общая сумма прямых расходов на пациентов, перенесших инсульт, из расчета 499 тыс. случаев в год в Российской Федерации составляет 63,4 млрд руб. Непрямые расходы на лечение больных инсультом, оцениваемые по потере ВВП из-за преждевременной смерти, инвалидизации и временной нетрудоспособности населения, равны в России около 304 млрд руб. в год. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), за 2005—2015 гг. потеря ВВП в России из-за преждевременной смерти от сосудистых заболеваний может составить 8,2 трлн руб. Таким образом, показатели, основанные на экономической оценке данных, свидетельствуют о чрезвычайно высокой «цене» заболевания.

Инсульт объявлен глобальной эпидемией, угрожающей жизни и здоровью населения всего мира. ВОЗ и Всемирная ассоциация инсульта разработали программу «Глобальная инициатива по инульту» с целью создания информационной базы данных об инсульте и координации деятельности стран по его профилактике и лечению.

Цереброваскулярная патология занимает 2—3-е место среди основных причин смерти и является ведущей причиной инвалидизации населения в экономически развитых странах. Смертность от цереброваскулярных заболеваний уступает лишь смертности от заболеваний сердца и опухолей всех локализаций. Ежегодно от инсульта умирают примерно 5 млн человек, а более 15 млн переносят нефатальный инсульт. Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют, что около 20 % больных умирают в течение 1-го месяца после первого инсульта, а к концу года летальность составляет более 50 %. Примерно для 80 % больных, которые выживают в первые 30 дней после инсульта, относительный риск смерти в 2 раза выше, чем в общей популяции. Общее число больных, в анамнезе которых есть данные о перенесенном инсульте или транзиторной ишемической атаке, в мире превышает 50 млн.

По данным Национального центра статистики здоровья США, ликвидация всех основных сердечно-сосудистых заболеваний приведет к увеличению ожидаемой продолжительности жизни на 9,78 года. В то же время ликвидация всех форм рака привела бы к ее увеличению всего на 3 года.

В нашей стране смертность от инсульта превышает 40 %, занимает 2-е место в общей смертности населения и остается одной из самых высоких в мире. Острые нарушения мозгового кровообращения приводят к уменьшению длительности предстоящей жизни у мужчин на 1,62—3,41, у женщин на 1,07—3,02 года. Около 10 % больных остаются тяжелыми инвалидами, полностью лишенными способности к самообслуживанию.

Ожидается, что в ближайшие годы значимость инсульта как медико-социальной проблемы еще более возрастет, что

связывают с «постарением» населения и увеличением числа лиц, у которых имеются факторы риска, в популяции. Прогнозируется, что к 2020 г. общая распространенность сердечно-сосудистых заболеваний увеличится на 60—70 %.

В последние годы отмечается значительный прогресс в изучении патогенетических механизмов сосудистых заболеваний мозга. Благодаря использованию достижений молекулярной биологии, нейрохимии, нейроэндокринологии расшифрован сложный каскад молекулярных и биохимических реакций, возникающих при церебральной ишемии и гипоксии, создано большое количество лекарственных средств, способных воздействовать на кровоток и метаболизм мозга. Однако лечение острых нарушений мозгового кровообращения по-прежнему недостаточно эффективно, что объясняют ограниченной способностью нервной ткани к регенерации и длительностью «терапевтического окна», когда лечебные мероприятия могут быть эффективными. Наиболее острая проблема — профилактика цереброваскулярных заболеваний и инсульта.

Сосудистые заболевания мозга — актуальная медицинская и социальная проблема. Сегодня в мире цереброваскулярные болезни диагностированы приблизительно у 9 млн человек. Основное место среди них занимают инсульты, каждый год поражающие от 5,6 до 6,6 млн человек и уносящие 4,6 млн жизней; смертность от цереброваскулярных заболеваний находится на 3-м (после заболеваний сердца и опухолей всех локализаций) месте и достигает в экономически развитых странах 11—12 %.

Цереброваскулярные заболевания и инсульт с учетом расходов на лечение и медицинскую реабилитацию, а также потерь в сфере производства наносят огромный ущерб экономике. Так, в США прямые и непрямые расходы на каждого больного с инсультом в течение его жизни после острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) составляют от 55 до 73 тыс. долл. в год.

Изменить сложившуюся ситуацию можно только путем создания системы оказания адекватной лечебно-профилактической помощи населению. В то же время научно обоснованное планирование и организация действенной системы лечения и реабилитации больных с инсультом невозможны без точных эпидемиологических данных, анализа факторов риска, оказывающих воздействие на частоту возникновения и течение заболевания в отдельных странах и регионах с учетом их географических и этнических особенностей.

В России до настоящего время отсутствует достоверная статистика заболеваемости инсультом и смертности от него. Так, анализ структуры причин смерти показал, что среди всех случаев смерти, отнесенных к цереброваскулярной патологии, диагноз «инсульт» с указанием его характера установлен всего в 20,6 % случаев, недифференцированный диагноз «острое на-

рушение мозгового кровообращения» — в 38,6 %, в остальных 40,8 % случаев фигурировал неопределенный диагноз «церебральный атеросклероз».

Отсутствие достоверных продолжительных популяционных эпидемиологических исследований затрудняет планирование адекватной лечебно-профилактической помощи населению, не позволяет оценить влияние изменяющихся социально-бытовых условий на заболеваемость инсультами и их исходы и делает невозможным сопоставление показателей заболеваемости, смертности и факторов риска развития ОНМК в разных регионах Российской Федерации, а также их сравнение с показателями в других странах.

Научной базой для оценки эпидемиологической ситуации в регионах и эффективности работы по профилактике и лечению ОНМК является регистр инсульта, основанный на демографических показателях и территориальном принципе, позволяющий также оценить медицинские и социально-экономические последствия инсультов, определить состояние системы оказания помощи больным в данном регионе, рассчитать потребность в реабилитационных мероприятиях, выявить ведущие факторы риска в различных регионах и разработать способы их коррекции.

В Российской Федерации первые данные о заболеваемости инсультом и смертности от него получены с помощью регистра в НИИ неврологии АМН СССР в 1972—1975 гг. Анализ проводили в 1972—1974, 1985 и 1983—1993 гг. в Москве в рамках программы МОНИКА, в начале 90-х годов — в 4 городах Сибири (Новосибирск, Красноярск, Тында, Анадырь), в 1998 г. — в Ижевске, в 1997—2000 гг. — в Краснодаре.

Несмотря на то что в этих регистрах в разные годы участвовали лишь отдельные города, работу проводили по различным программам, в исследования включали разные возрастные группы населения, что значительно затрудняло сопоставление полученных данных; значение этой работы трудно переоценить, поскольку полученные данные могут послужить основой для последующего эпидемиологического анализа.

С учетом важности проблемы Национальной ассоциацией по борьбе с инсультом в 1999—2000 гг. было организовано эпидемиологическое исследование для изучения распространенности ОНМК в разных регионах страны. С целью решения поставленной задачи были созданы программа «Регистр инсульта в России» и единая компьютерная база данных, изданы соответствующие методические рекомендации, проведен обучающий семинар для руководителей учреждений, работающих по данной программе. Для обеспечения высокого уровня достоверности информации проводили контроль из головного центра, перекрестный контроль, а также самоконтроль, предусмотренный программой регистра.

В процессе анализа рассчитывали следующие основные показатели: заболеваемость инсультом, смертность от инсульта и летальность.

Заболеваемость определяли как количество случаев развития инсульта со смертельным исходом и нефатального инсульта на 1000 жителей изучаемого района в год; выделяли первичные и повторные случаи.

Смертность — количество случаев развития инсульта, закончившегося смертью больного (в течение 28 дней после начала инсульта), по отношению ко всем зарегистрированным случаям развития инсульта на 1000 жителей изучаемого района в год.

Летальность — доля (в процентах) случаев развития инсульта со смертельным исходом по отношению ко всем зарегистрированным случаям развития инсульта в изучаемом районе.

Для определения частоты развития инсульта использовали данные о возрастно-половой структуре изучаемых популяций на основании результатов Всесоюзной переписи населения 1989 г. и списков избирателей, участвовавших в выборах в республиканские и местные органы власти. Полученные данные обработаны статистически с использованием программы «Statistica» и специально разработанной программы.

В исследование были включены 2 398 498 жителей 19 городов России в возрасте 25 лет и старше.

При анализе данных регистра инсульта за 2001—2003 гг. установлено, что в России заболеваемость инсультом среди лиц старше 25 лет за указанный период составила $3,48 \pm 0,21$, а стандартизованная по возрасту и полу — 2,59 (на 1000 населения в год).

Результаты сравнительной оценки заболеваемости инсультом разных форм свидетельствовали о значительном преобладании инфарктов мозга (65,58 % от всех случаев развития инсультов). Частота возникновения внутримозговых кровоизлияний (ВК) составила 14,10 %, субарахноидальных (САК) — 3,0 %, недифференцированные инсульты отмечены в 18,77 % случаев. Соотношение частоты ишемического инсульта (ИИ) и геморрагического (ГИ) составило 4:1 (соответственно 2,18 и 0,57 на 1000 жителей в год), что свидетельствует об увеличении в 2001—2003 гг. доли ГИ по сравнению с данными, представленными в более ранних регистрах (соотношение 5:1). Существенно различалась заболеваемость по возрастным группам при ИИ и ГИ.

Смертность от инсульта в 2001—2003 гг. составила $1,17 \pm 0,06$ (стандартизованная по возрасту и полу — 0,93) на 1000 населения в год, что значительно выше показателей в экономически развитых странах (0,37—0,47). В возрастных группах до 55 лет смертность при ГИ превышала таковую при

ИИ; противоположная тенденция наблюдалась в группах больных старше 60 лет.

По данным предыдущих регистров, общая летальность составляла в Москве 37,8 %, Красноярске 37,4 %, Новосибирске 28,1 %, Тынде 33,3 %, Анадыре 32,1 %, Ижевске 32,2 %, Краснодаре 42,1 % (учитывали случаи смерти в течение первых 28 дней).

У больных с инсультом 28-дневная летальность снизилась с 40,4 % в 2001 г. до 35,4 % в 2003 г. ($p < 0,0001$), при этом летальность среди больных с ИИ достоверно не изменилась (соответственно 21,8 и 21,9 %), но значительно уменьшилась при ГИ (с 61,4 до 57,2%; $p < 0,027$).

Существенное снижение летальности в 2003 г. по сравнению с 2001 г. отмечено при повторных инсультах (35,0 и 51,8 % соответственно; $p < 0,001$), в то время как при первичных инсультах значимых изменений этого показателя не отмечено (33,9 и 34,8 %).

Результаты анализа свидетельствуют, что в 2001 г. только $59,9 \pm 4,90$ % больных получали медицинскую помощь в стационаре (в разных городах от 38,5 до 81,1 %), 34 % больных лечились на дому, 0,4 % — в домах престарелых. Обращает на себя внимание тот факт, что 5,5 % больных с инсультом вообще не получали медицинскую помощь. В 2003 г. частота госпитализации увеличилась до $73,4 \pm 6,94$; меньшая доля больных лечилась на дому или не получала медицинскую помощь (23,9 и 2,1 % соответственно).

При анализе летальности установлено, что наименьшей она была при лечении в стационаре (19,9 %), при оказании помощи на дому возрастала более чем в 3 раза (66,8 %) и максимальной была в домах престарелых, а также при отсутствии медицинской помощи (89,5 и 98,8 % соответственно). Столь значительные различия в летальности при лечении в стационаре и на дому нельзя объяснить только тем, что в стационар нередко госпитализируют больных с инсультом средней тяжести и легким, а пациенты с наиболее тяжелым инсультом остаются дома, важное значение имеет объем проводимых диагностических и лечебных мероприятий, который значительно больше в стационаре.

Сравнение полученных данных с результатами предыдущих регистров показало, что к 2001 г. в большинстве городов страны увеличилось число больных с инсультом, получающих помощь в стационаре. Так, в 80-е годы прошлого века в Ленинграде (Санкт-Петербург) госпитализировали 37 % больных, в городах Владимирской области — 35 %, Новосибирске — 52 %, Красноярске — 36 %, Тынде — 71 %, Ижевске — 50,4 %, при этом также отмечалось, что летальность в стационаре была ниже, чем при лечении на дому. По данным европейских регистров, уровень госпитализации в Швеции (Гетеборг) со-

ставляет 88 %, в Дании (Копенгаген) — 79 %, в Ирландии (Дублин) — 74 %, в Финляндии (Эспо) — 70 %, в Югославии (Загреб) — 83 %, в Израиле (Зерифин) — 75 %.

При анализе факторов риска выявлено достоверное снижение ($p < 0,001$) частоты артериальной гипертензии — АГ (с 92,5 % в 2001 г. до 86,8 % в 2003 г.), кардиоваскулярных заболеваний (соответственно с 73,2 до 60,7 %) и мерцательной аритмии (с 25,0 до 20,3 %). При сопоставлении этих данных с показателями предыдущих регистров установлено увеличение доли больных с АГ в Российской Федерации. Так, в 80—90-е годы прошлого века в Новосибирске частота АГ среди всех больных с инсультом составила 82 %, в том числе при ИИ — 80 %, при ГИ — 82,7 %, в Тынде среди всех больных с инсультом — 60,8 %, в Краснодаре среди больных с первичным инсультом — 66 %, в Ижевске — 75,75 % случаев.

При сравнительной оценке частоты АГ при разных типах ОНМК установлено, что она максимальна при ВК (96,3 %) по сравнению с таковой при ИИ (93,3 %) и САК (89,2 %). Значимых различий в частоте АГ при первичных и повторных инсультах не обнаружено.

Проведенный анализ также показал, что даже в крупных городах частота использования методов нейровизуализации для дифференциальной диагностики характера инсульта не превышает 20 %. Кроме того, полученные данные позволяют констатировать низкую обеспеченность регионов специализированными койками для лечения больных с инсультом, недостаточное использование хирургических методов лечения при ВК, низкую эффективность терапии АГ.

Таким образом, отмеченные за 3 года проведения программы «Регистр инсульта в России» положительные тенденции (снижение частоты выявления основных факторов риска развития заболевания, уменьшение 28-дневной летальности, увеличение количества госпитализации больных с инсультом) позволяют надеяться на дальнейшее улучшение ситуации и снижение заболеваемости инсультом и смертности от него в ближайшие годы в большинстве регионов Российской Федерации, а также на обеспечение высокого качества медицинского обслуживания больных с инсультом. Улучшение основных эпидемиологических параметров будет способствовать адекватному планированию объема оказания медицинской помощи населению, снижению заболеваемости и инвалидизации, организации и усовершенствованию системы первичной и вторичной профилактики инсульта, повышению качества и продолжительности жизни больных.

Изменить существующую ситуацию можно только путем создания адекватной системы лечебно-профилактической помощи населению. В то же время научно обоснованное планирование и организация действенной системы лечения и реа-

билитации больных с ОНМК невозможны без точных эпидемиологических данных, анализа факторов риска, оказывающих воздействие на возникновение и течение заболевания в популяции отдельных стран и регионов с учетом их географических и этнических особенностей. Однако до настоящего времени в Российской Федерации отсутствуют достоверные статистические данные о заболеваемости инсультом и смертности от него.

Отсутствие достоверных продолжительных популяционных эпидемиологических исследований затрудняет планирование адекватной лечебно-профилактической помощи населению, не позволяет оценить влияние изменяющихся социально-бытовых условий на заболеваемость и исходы инсультов и делает невозможным сопоставление показателей заболеваемости, смертности и факторов риска развития ОНМК в разных регионах Российской Федерации и в других странах.

В связи с этим одна из задач Национальной ассоциации по борьбе с инсультом — организация эпидемиологических исследований с целью изучения распространенности ОНМК в разных регионах страны. Для получения достоверных данных об эпидемиологии инсульта, оценки ситуации в регионах и эффективности работы по профилактике и лечению ОНМК был выбран метод регистра, который, согласно рекомендациям ВОЗ, является научной основой организации лечения и медико-социальной реабилитации больных с инсультами и профилактики заболевания.

Регистр инсульта основан на демографических показателях и территориальном принципе и, помимо получения достоверных эпидемиологических данных, позволяет оценить медицинские и социально-экономические последствия инсультов, определить состояние системы оказания помощи больным в данном регионе, рассчитать потребность в лечебных и реабилитационных мероприятиях, выявить основные факторы риска в различных регионах и разработать пути их коррекции.

Для оценки динамики основных эпидемиологических параметров исследование по единой программе регистра будет продолжено в течение 3 лет, затем регистр будет проведен повторно, чтобы оценить эффективность лечебных и профилактических мероприятий. Это энергоемкая и творческая работа, требующая тщательного выполнения, результаты которой станут видны через годы, но их значимость трудно переоценить. Получение достоверных статистических данных позволит адекватно планировать объем оказания медицинской помощи населению, снизить заболеваемость, инвалидизацию, улучшить качество и продолжительность жизни населения.

В обращении к Федеральному Собранию от 10 мая 2006 г. В. В. Путин отметил, что для преодоления демографического кризиса в Российской Федерации необходимо решить 3 зада-

чи и первостепенная из них — снижение смертности. Реализация приоритетного национального проекта «Здоровье» в 2008—2009 гг. и направлена на борьбу с основными причинами сверхсмертности населения нашей страны, в первую очередь от сердечно-сосудистых заболеваний. Смертность от инсульта занимает 2—3-е место в структуре общей смертности в Российской Федерации. Инсульт — это социально опасная болезнь, для борьбы с которой требуются современные подходы и адекватные решения.

Для реализации этих решений и предназначена ведомственная целевая программа «Снижение смертности и инвалидности от сосудистых заболеваний мозга в Российской Федерации на 2008—2010 годы» в рамках приоритетного национального проекта «Здоровье», подготовленная рабочей группой Минздравсоцразвития РФ, в которую вошли ведущие специалисты, занимающиеся проблемой цереброваскулярных заболеваний и инсульта. После обсуждения и принятия этой программы на совещании Минздравсоцразвития РФ 16 декабря 2006 г. начата ее реализация в регионах Российской Федерации. Далее освещены некоторые аспекты реализации этой программы в Воронежском регионе. Программа основана на системном мультидисциплинарном подходе, что предусматривает координацию всех служб, учреждений и специалистов, необходимых для решения проблем профилактики, диагностики и лечения инсульта, а также преодоление раздробленности и разобщенности медицинских и экономических ресурсов. Приказом по Главному управлению здравоохранением Воронежской области была сформирована рабочая группа, в которую вошли ведущие специалисты, работающие над решением данной проблемы, руководители органов и учреждений здравоохранения, а также представители муниципальных структур.

С учетом основного направления целевой ведомственной программы — оптимизация системы оказания помощи больным с цереброваскулярной патологией и инсультом — подготовлена географическая и демографическая характеристика Воронежской области. Площадь Воронежского региона составляет 52,4 тыс. км². В соответствии с административно-территориальным делением Воронежской области определены 31 муниципальный район и 3 городских округа с населением 2313,6 тыс., из них трудоспособного возраста — 1403,4 тыс. Доля городского населения региона 62,7 %, 40 % которого — лица трудоспособного возраста. Доля сельского населения региона 37,3 %, 20,7 % которого — лица трудоспособного возраста. Население Воронежа 926,5 тыс. С целью оптимизации системы оказания помощи больным с церебральным инсультом принято решение о создании в Воронежском регионе сети отделений для лечения этих больных — Stroke Unit (SU) и

регионального сосудистого центра для координации их работы. В этом центре будут оказывать высокотехнологичную, высокоэффективную медицинскую помощь с использованием системного и селективного тромболитика, выполнять эндоваскулярные интервенционные вмешательства с применением ангиопластики. За 3 года реализации ведомственной комплексной программы предполагают добиться снижения смертности от инсульта на 15 %, инвалидизации больных на 4 %.

ФОРМИРОВАНИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА ПРИ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ И ИНСУЛЬТЕ

3.1. Методы исследования

Клинико-лабораторное исследование в соответствии с 8 клиническими формами цереброваскулярных заболеваний включало 8 клинических групп, по 20 больных в каждой: всего 160 пациентов с различными клиническими формами цереброваскулярной патологии и инсульта.

- I группа: гипертоническая болезнь I стадии, риск 1.
- II группа: гипертоническая болезнь II стадии, риск 2.
- III группа: гипертоническая болезнь III стадии, риск 2.
- IV группа: острая гипертоническая энцефалопатия (гипертонический криз).
- V группа: транзиторная ишемическая атака.
- VI группа: ишемический инсульт (инфаркт мозга).
- VII группа: геморрагический инсульт (внутричерепное кровоизлияние).
- VIII группа: дисциркуляторная энцефалопатия II стадии.

Всем пациентам был проведен комплекс биохимических исследований, отражающий интенсивность СРО белков (2 показателя), липидов (4 показателя) и активность эндогенной системы АОЗ:

Свободнорадикальное окисление белков:

- ▲ СО-концевые остатки аминокислот, ОЕ/мл;
- ▲ битирозиновые сшивки, ОЕ/мл

Свободнорадикальное окисление липидов:

- диеновые конъюгаты, ОЕ/мл · 100 (относительные единицы оптической плотности/мл · 100);
- кетодиены, ОЕ/мл · 100
- малоновый диальдегид, мкМ/л;
- флуоресцирующие основания Шиффа, ОЕ/мл · 100.

Активность эндогенной системы АОЗ включает 13 параметров: 7 — неферментативного звена и 6 — ферментативного.

Неферментативное звено системы АОЗ:

- ~ общие тиолы, мМ/л;
- ~ белковые тиолы, мМ/л;
- ~ витамин Е, мкМ/л;
- ~ восстановленный глутатион, мМ/л;
- ~ антирадикальная активность липидов крови, мМ/л · мин;
- ~ общая антиокислительная активность, квант/с · мл;
- ~ перекисная резистентность эритроцитов крови, $\Delta S \cdot 10^3$.

Ферментативное звено системы АОЗ:

- активность пероксидазы, ОЕ/л;
- активность СОД, ОЕ/мг;
- активность каталазы, мкМ/л · мин;
- активность глутатионпероксидазы, мкМ/л · мин;
- активность глутатионредуктазы, мкМ/л · мин;
- церулоплазмин, мкМ/л · мин.

Аналогичный комплекс исследований был проведен 20 донорам той же возрастной категории без клинических проявлений цереброваскулярной патологии.

Для получения этих показателей и параметров, а также анализа динамики их содержания в крови использовали цельную стабилизированную кровь, взвесь эритроцитов, концентраты лейкоцитов, сыворотку и плазму крови, полученные общепринятыми методами.

При исследовании крови применяли различные методики (спектрофотометрия, спектрокалориметрия, фотоэлектрокалориметрия и биохемилюминисценция), а также оборудование (спектроколориметр «Спекол-10» с приставкой для измерения флюоресценции, спектрофлуориметр «F-8», спектрофотометр, хемилюминометр, фотоэлектроколориметр).

Всего проанализированы и математически обработаны данные по 20 показателям и параметрам. Математическую обработку полученных параметров и показателей проводили с оценкой достоверности различия выделенных характеристик у пациентов с цереброваскулярной патологией, инсультом и доноров. По каждому параметру и показателю были рассчитаны выборочное среднее, а также 95 % доверительные интервалы для генеральных средних.

Для вычислений использовали следующие выражения:

$$\bar{x} - (\Delta_{\bar{x}} \leq \bar{x} \leq \bar{x} + \Delta_{\bar{x}}),$$

$$\Delta_{\bar{x}} = t\mu_{\bar{x}}, \mu_{\bar{x}} = \frac{s}{\sqrt{n}}$$

где \bar{x} — генеральная средняя; \bar{x} — выборочная средняя; $\Delta_{\bar{x}}$ — предельная ошибка выборочной средней; $\mu_{\bar{x}}$ — средняя квадратическая стандартная ошибка; t — коэффициент доверия (статистический показатель Стьюдента t , при доверительной

Таблица 3.1. Сравнительная оценка параметров и показателей доноров и 8 клинических групп пациентов с цереброваскулярной патологией и инсультом

Показатель	Доноры	Группа больных							
		I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
Малоновый диальдегид	1,356 ± 0,058	1,157 ± 0,044	1,458 ± 0,029	1,328 ± 0,027	1,801 ± 0,043	1,279 ± 0,03	1,86 ± 0,023	1,74 ± 0,36	1,39 ± 0,19
Дниеновые конъюгаты	34,6 ± 1,83	37,417 ± 1,47	45,352 ± 2,15	38,35 ± 1,43	49 ± 3,5	36,98 ± 2,37	40,067 ± 0,869	44,067 ± 1,21	39,39 ± 1,04
Кетодиены	19,62 ± 0,77	20,317 ± 1,14	25,067 ± 3,41	17,533 ± 0,95	20,083 ± 2	21,94 ± 1,15	21,25 ± 3,32	16,417 ± 15,47	23,99 ± 15,3
Основания Шиффа	22,6 ± 2,2	35,333 ± 1,77	39,333 ± 1,69	30,333 ± 1,61	40 ± 2,18	40,66 ± 1,18	37,083 ± 1,56	34,133 ± 1,19	28,57 ± 1,02
Витамин E	23,86 ± 0,71	16,9 ± 0,74	22,433 ± 1,8	21,833 ± 0,73	21,783 ± 1,68	19,04 ± 0,99	17,833 ± 1,72	21,767 ± 1,91	21,06 ± 1,74
Общие тиолы	44,52 ± 0,85	36,575 ± 0,48	34,15 ± 1,04	33,74 ± 0,8	33,3 ± 1,33	35,88 ± 0,56	41,25 ± 1,05	30,133 ± 1,28	37,82 ± 1,11
Небелковые тиолы	5,642 ± 0,21	5,233 ± 0,089	2,783 ± 0,22	3,78 ± 0,084	4,217 ± 0,117	3,36 ± 0,099	4,317 ± 0,221	3,933 ± 0,249	5,14 ± 0,079
Белковые тиолы	38,878 ± 0,82	31,342 ± 0,47	31,367 ± 0,99	29,96 ± 0,79	29,083 ± 1,31	32,52 ± 0,54	36,933 ± 0,868	26,2 ± 1,32	32,68 ± 1,15
Восстановленный глутатион	0,572 ± 0,027	0,498 ± 0,01	0,262 ± 0,013	0,318 ± 0,008	0,258 ± 0,014	0,334 ± 0,013	0,43 ± 0,01	0,303 ± 0,009	0,45 ± 0,179
Общая антиокислительная активность	8,46 ± 0,239	8,3 ± 0,153	9,55 ± 0,38	7,42 ± 0,165	9,5 ± 0,36	8,16 ± 0,211	9,083 ± 0,35	8,825 ± 0,365	10,05 ± 0,195
Антирадикальная активность	60,4 ± 1,94	40 ± 0,93	37,5 ± 2,48	41,8 ± 0,914	34,67 ± 2,19	39,44 ± 1,39	29 ± 2,37	37 ± 1,93	60,67 ± 1,76

Активность: супероксиддисмутазы	1,14 ± 0,038	1,26 ± 0,07	1,47 ± 0,168	1,23 ± 0,052	1,47 ± 0,107	1,39 ± 0,065	1,3 ± 0,16	1,21 ± 0,004	1,27 ± 0,166
каталазы	31,1 ± 1,43	32,28 ± 1,32	30,2 ± 3,52	36,3 ± 1,2	41,02 ± 2,19	39,32 ± 1,35	34,83 ± 3,15	32,28 ± 1,72	32,75 ± 1,55
пероксидазы	33,76 ± 1,29	35,95 ± 1,29	37,37 ± 3,47	38,84 ± 1,136	44,03 ± 2,2	41,26 ± 1,31	35,23 ± 3,16	33,2 ± 1,87	31,6 ± 1,7
церулоплазмина	26 ± 5,89	24,45 ± 5,72	26,52 ± 5,92	29,1 ± 2,8	22,15 ± 17,5	25,22 ± 17,1	24,68 ± 2,8	16,57 ± 5,89	30,01 ± 5,72
глутатионпероксидазы	9,68 ± 0,36	6,8 ± 0,211	7,07 ± 0,59	7,66 ± 0,179	9,17 ± 0,475	9,98 ± 0,332	10,72 ± 0,612	8,42 ± 0,29	10,55 ± 0,12
глутатионредуктазы	372,2 ± 6,69	356 ± 9,96	351,6 ± 8,63	380,2 ± 9,57	369 ± 20,5	360,2 ± 11,1	360,5 ± 7,2	369,8 ± 19,87	317,13 ± 19,7
Перекисная резистентность эритроцитов	381,6 ± 8,66	370,8 ± 7,83	361 ± 10,2	367 ± 10,8	351,1 ± 11,9	363 ± 7,47	352,1 ± 11	365 ± 8,66	298,07 ± 2,8
Метаболиты оксида азота	21,22 ± 0,725	29,48 ± 1,74	27,17 ± 5,1	26,53 ± 1,45	30,28 ± 3,03	25,99 ± 1,77	23,3 ± 4,95	24,5 ± 0,598	31,77 ± 0,428
СО-концевые остатки аминокислот	0,46 ± 0,023	0,37 ± 0,019	0,45 ± 0,018	0,41 ± 0,016	0,49 ± 0,024	0,4 ± 0,013	0,4 ± 0,015	0,43 ± 0,012	0,46 ± 0,182
Битиразиновые сшивки	0,3 ± 0,012	0,36 ± 0,007	0,34 ± 0,017	0,36 ± 0,008	0,45 ± 0,017	0,3 ± 0,009	0,35 ± 0,015	0,35 ± 0,012	0,27 ± 0,182

Примечание. Единицы измерения показателей и параметров — см. с. 34—35.

вероятности $p = 0,95$, $t = 1,96$); s — среднее квадратическое отклонение в выборке; n — объем выборки.

Результаты лабораторных исследований параметров и показателей после математической обработки представлены в табл. 3.1.

Динамика этих параметров и показателей отражена в лепестковых и линейных диаграммах, представленных в разделе 3.2.

3.2. Динамика параметров свободнорадикального окисления липидов, белков, суммарных показателей метаболитов оксида азота и показателей активности эндогенной системы антиоксидантной защиты, верифицирующая окислительный стресс при цереброваскулярных заболеваниях

3.2.1. Динамика параметров первичных, вторичных и конечных продуктов свободнорадикального окисления липидов, белков и суммарных показателей метаболитов оксида азота

Кетодиены и диеновые конъюгаты — первичные (нестойкие) продукты СРО липидов — образуются в результате окислительной деструкции липидов и жирных кислот. В норме их присутствие в организме в относительно невысоких концентрациях оказывает позитивное действие, заключающееся в обратимых гидрофильно-гидрофобных превращениях жирно-кислотных остатков мембранных фосфолипидов. Повышение их концентрации свидетельствует об остроте процесса и избыточной липопероксидации, а значит, указывает на интенсификацию СРО липидов как проявление окислительного стресса в следующих клинических группах больных: с гипертонической болезнью II и III стадий; гипертоническим кризом, транзиторной ишемической атакой (ТИА), ишемическим инсультом, геморрагическим инсультом, дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭП) (рис. 3.1; 3.2).

Малоновый диальдегид — вторичный продукт СРО липидов, образующийся в результате распада диеновых конъюгатов и кетодиенов, при окислительной модификации углеводородных хвостов молекул липидов и жирных кислот. Повышение его уровня при цереброваскулярных заболеваниях (рис. 3.3) свидетельствует об избыточной активации СРО липидов. Особенно ярко это выражено в IV (гипертонический криз), в VI (ишемический инсульт) и VII (геморрагический инсульт) клинических группах.

Малоновый диальдегид химически активен и очень токсичен, оказывает повреждающее действие, связанное с нарушением структурно-функционального состояния биомембран, способствует увеличению их проницаемости для Ca^{2+} , что мо-

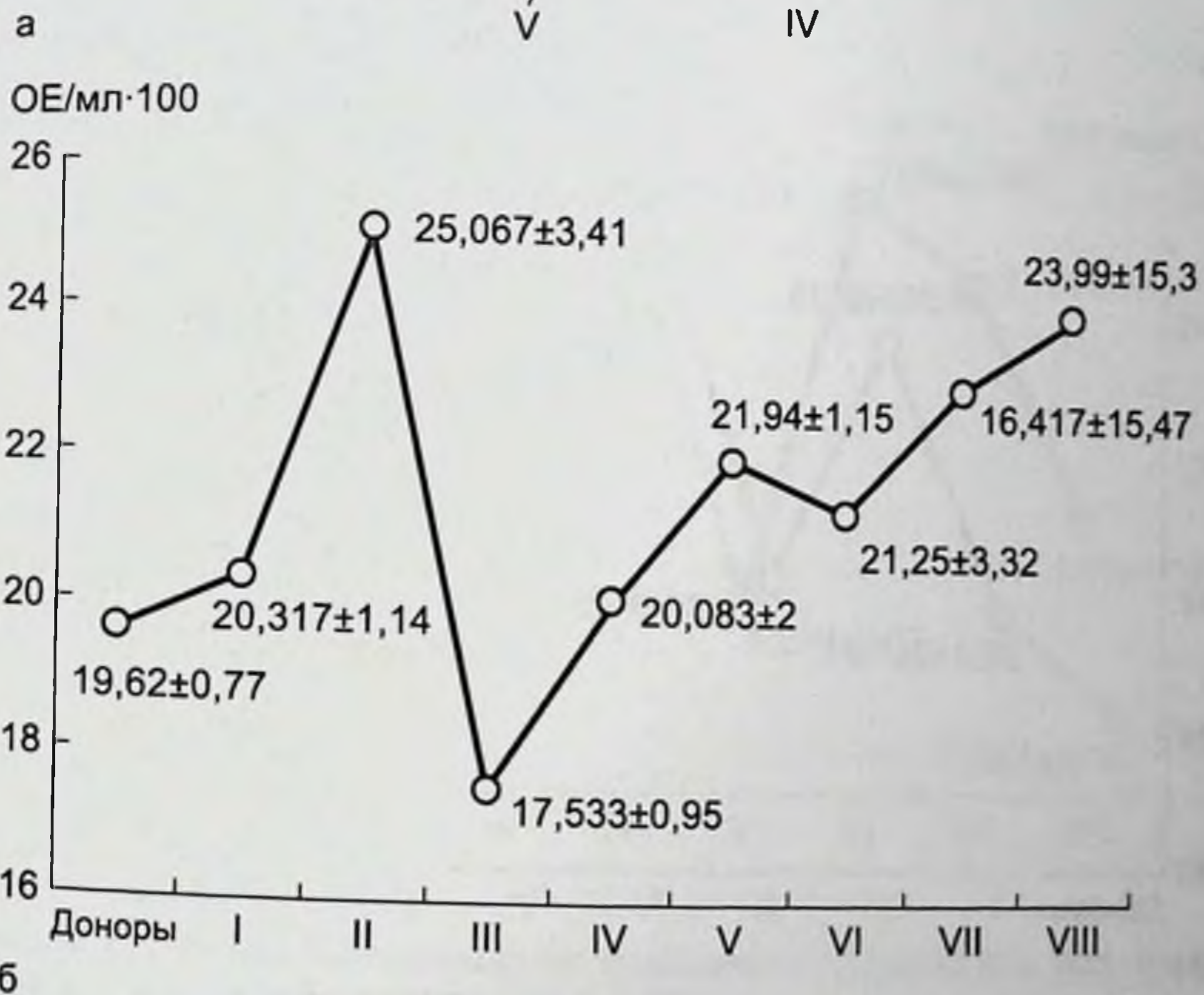
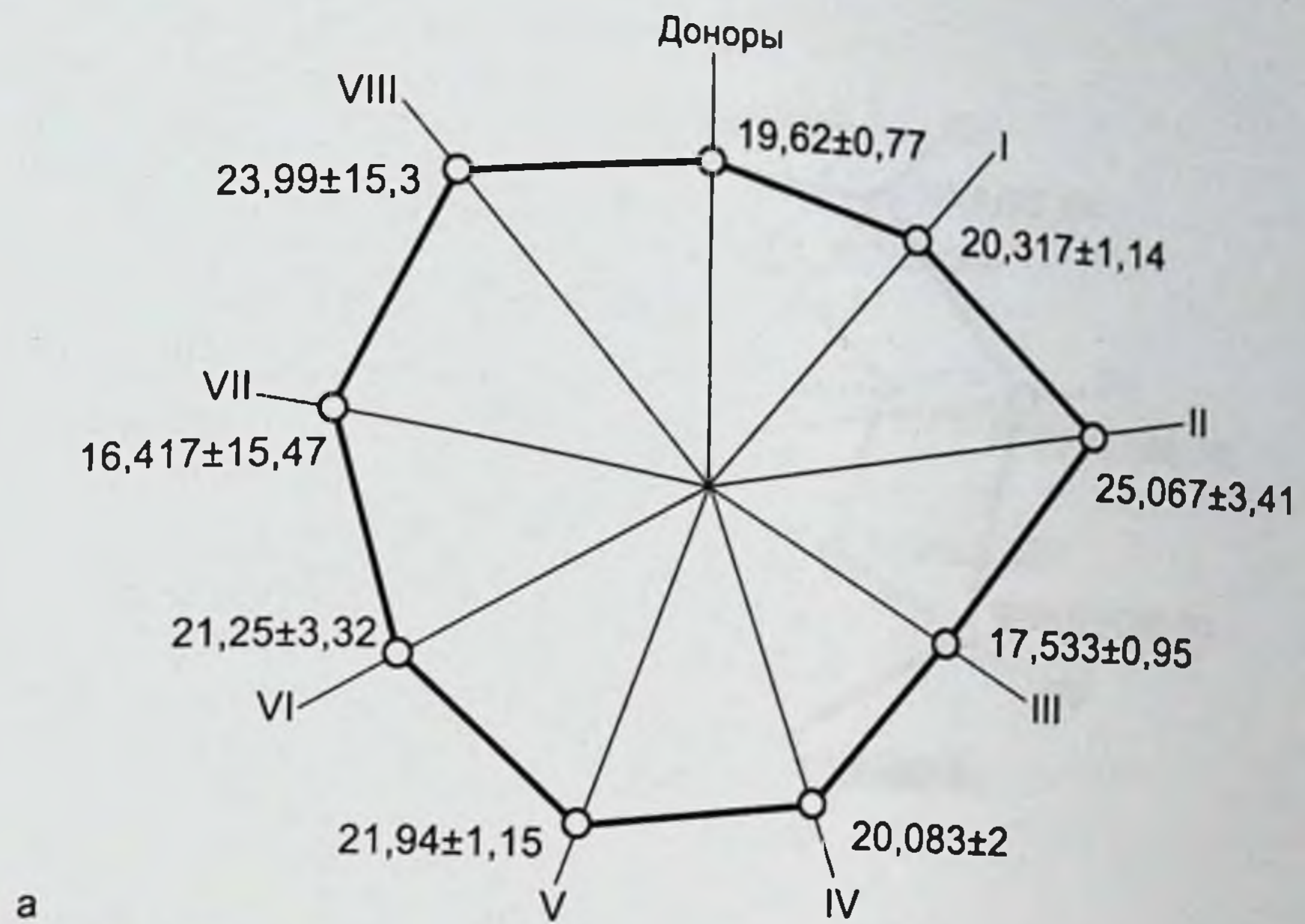


Рис. 3.1. Динамика параметров кетодиенов при цереброваскулярных заболеваниях ($p < 0,05$).

а — лепестковая диаграмма; б — линейная.

I — артериальная гипертензия I стадии; II — артериальная гипертензия II стадии; III — артериальная гипертензия III стадии; IV — гипертонический криз; V — транзиторные ишемические атаки; VI — ишемический инсульт; VII — геморрагический инсульт; VIII — хроническая дисциркуляторная энцефалопатия.

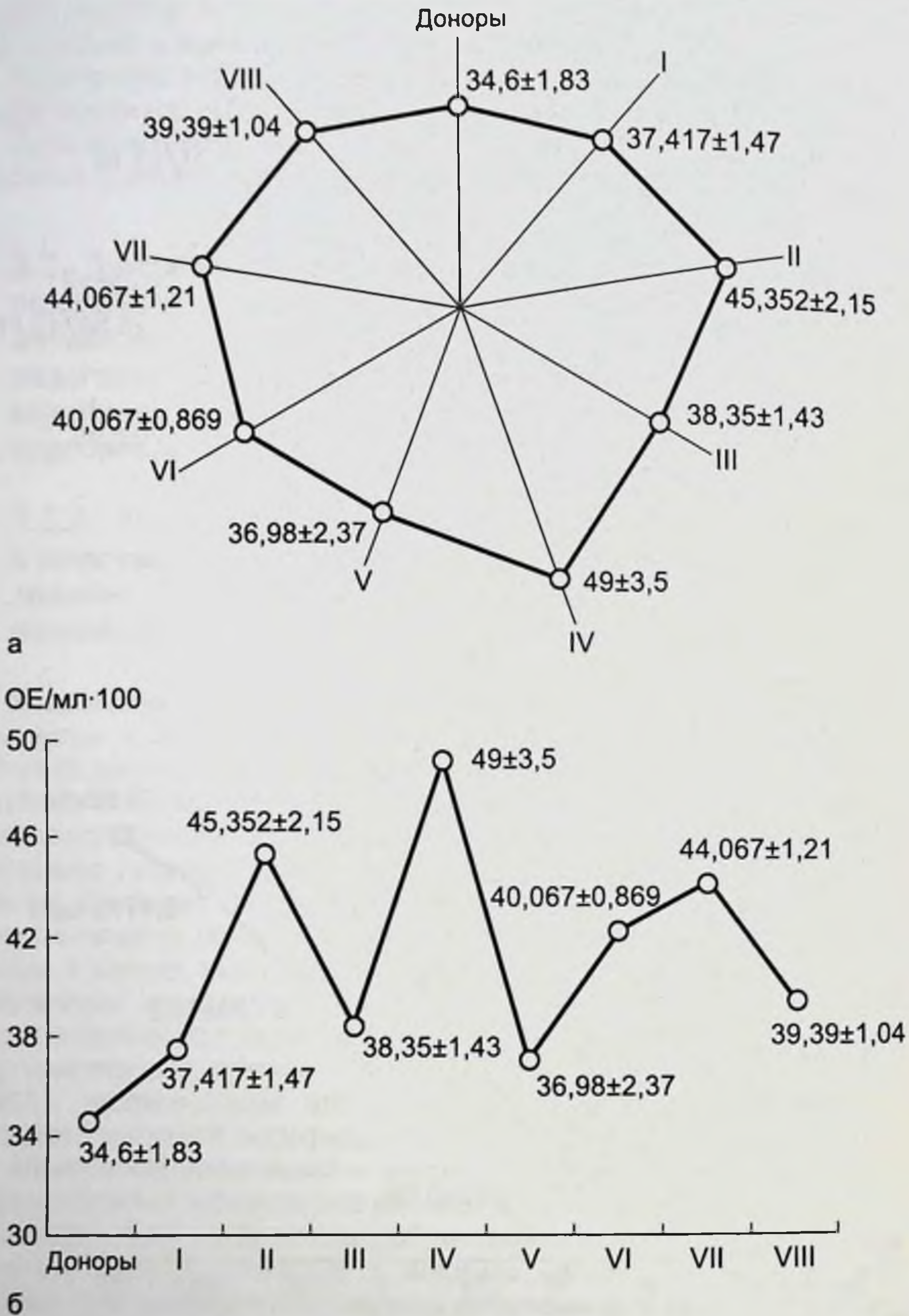


Рис. 3.2. Динамика параметров диеновых конъюгатов ($p < 0,05$).
Обозначения такие же, как на рис. 3.1.

жет играть важную роль в возникновении их избытка в клетке и реализации его повреждающего действия на клетку.

СО-концевые остатки аминокислот — первичные продукты СРО белков (рис. 3.4). Они нестойкие, быстро распадаются, и

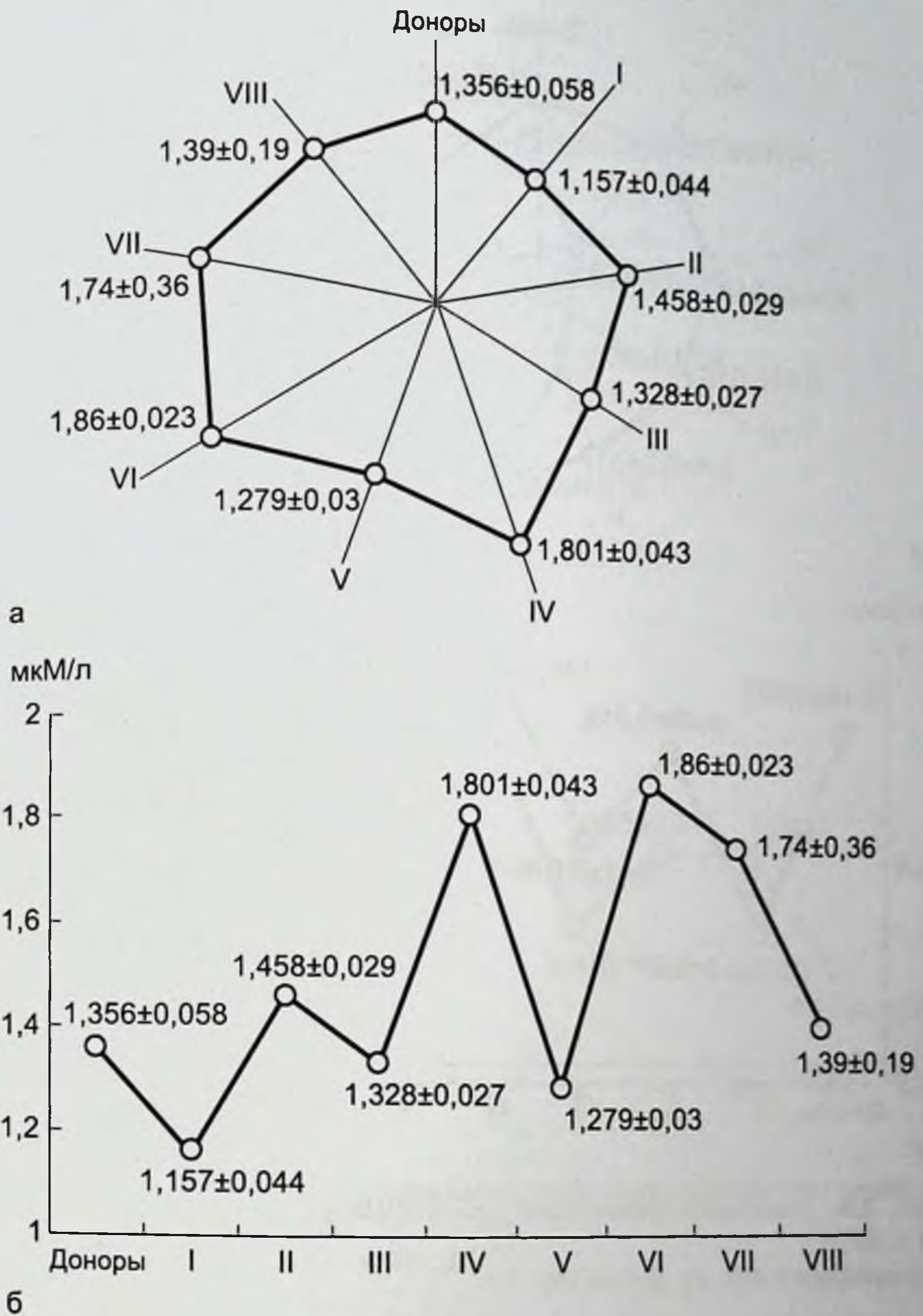


Рис. 3.3. Динамика параметров малонового диальдегида при цереброваскулярных заболеваниях ($p < 0,05$).

Обозначения такие же, как на рис. 3.1.

динамика их показателя не нашла особого отражения в представленных графиках.

Битирозиновые сшивки — вторичные, более стойкие показатели СРО белков. Динамика этого показателя ярко выражена

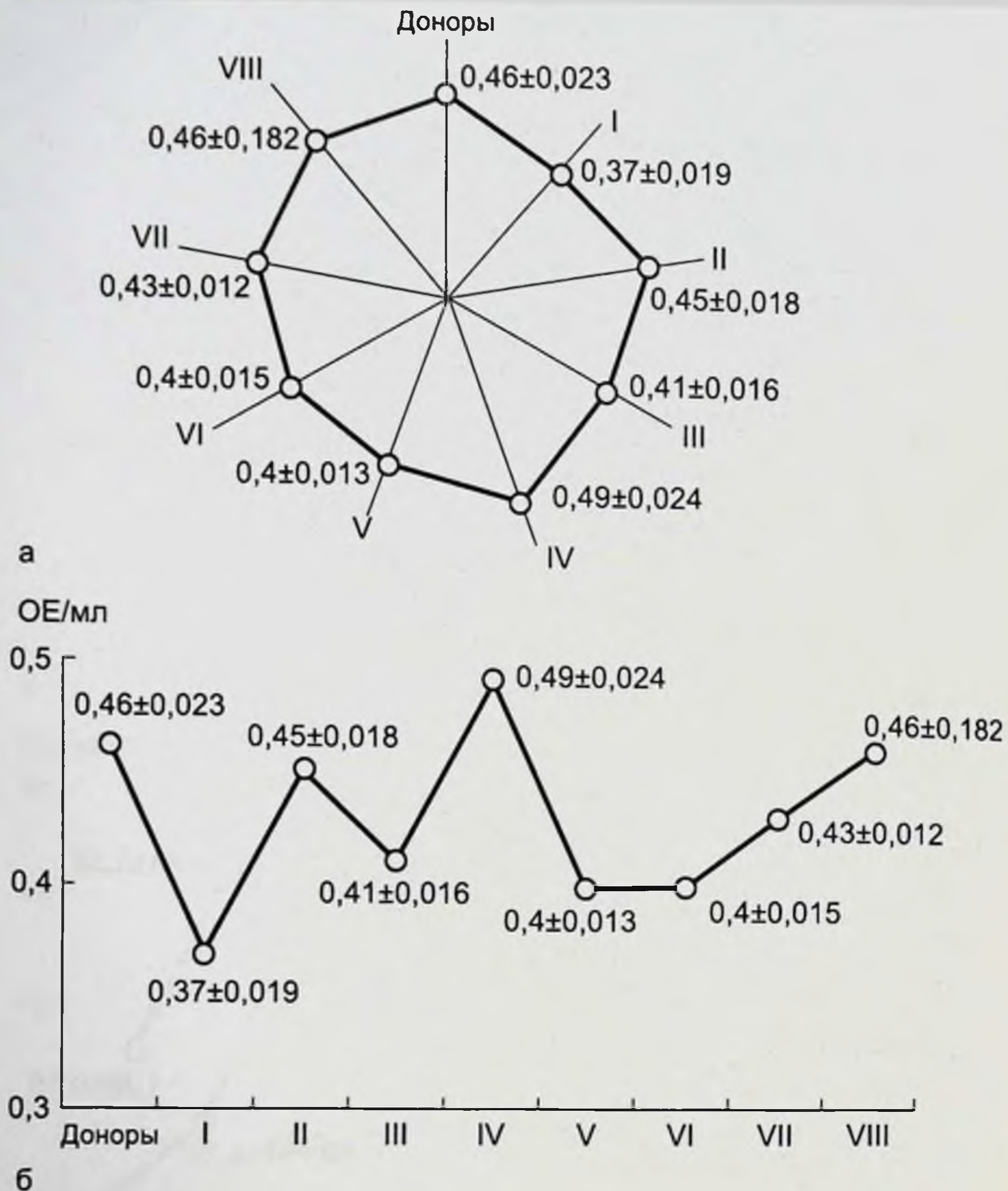


Рис. 3.4. Динамика параметров СО-концевых остатков аминокислот ($p < 0,05$).

Обозначения такие же, как на рис. 3.1.

на представленной лепестковой диаграмме (рис. 3.5): при гипертоническом кризе, ишемическом и геморрагическом инсульте он значительно увеличился по сравнению с таковыми доноров, что свидетельствует об интенсификации СРО белков, подтверждающей наличие окислительного стресса при этих заболеваниях. Менее значимо изменение этого показателя при гипертонической болезни I—III стадий.

Флуоресцирующие основания Шиффа — конечный продукт СРО липидов и белков (рис. 3.6), которые образуются при взаи-

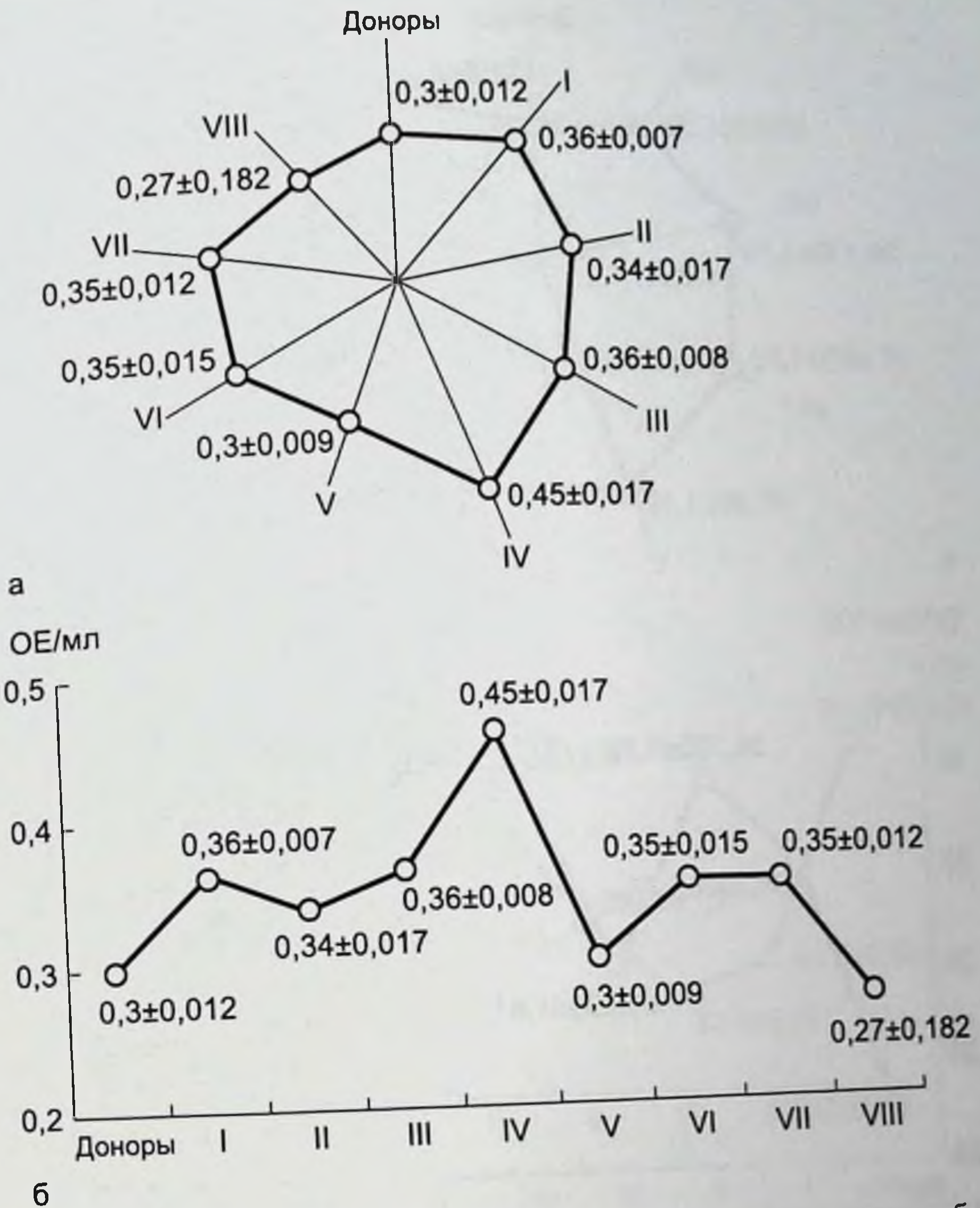


Рис. 3.5. Динамика параметров битирозиновых сшивок при цереброваскулярных заболеваниях ($p < 0,05$).
 Обозначения такие же, как на рис. 3.1.

модействии малонового диальдегида и битирозина с белками, в результате которого образуются липопротеиды — конъюгированные флуоресцирующие соединения, являющиеся балластом для клетки, нарушающим функцию клеточных мембран. Кроме того, увеличение количества флуоресцирующих оснований Шиффа свидетельствует о тенденции к хронизации процесса интенсификации СРО липидов и белков (см. рис. 3.6).

Оксид азота — радикал, образующийся в результате окисления азотсодержащих активных функциональных групп. Оксид

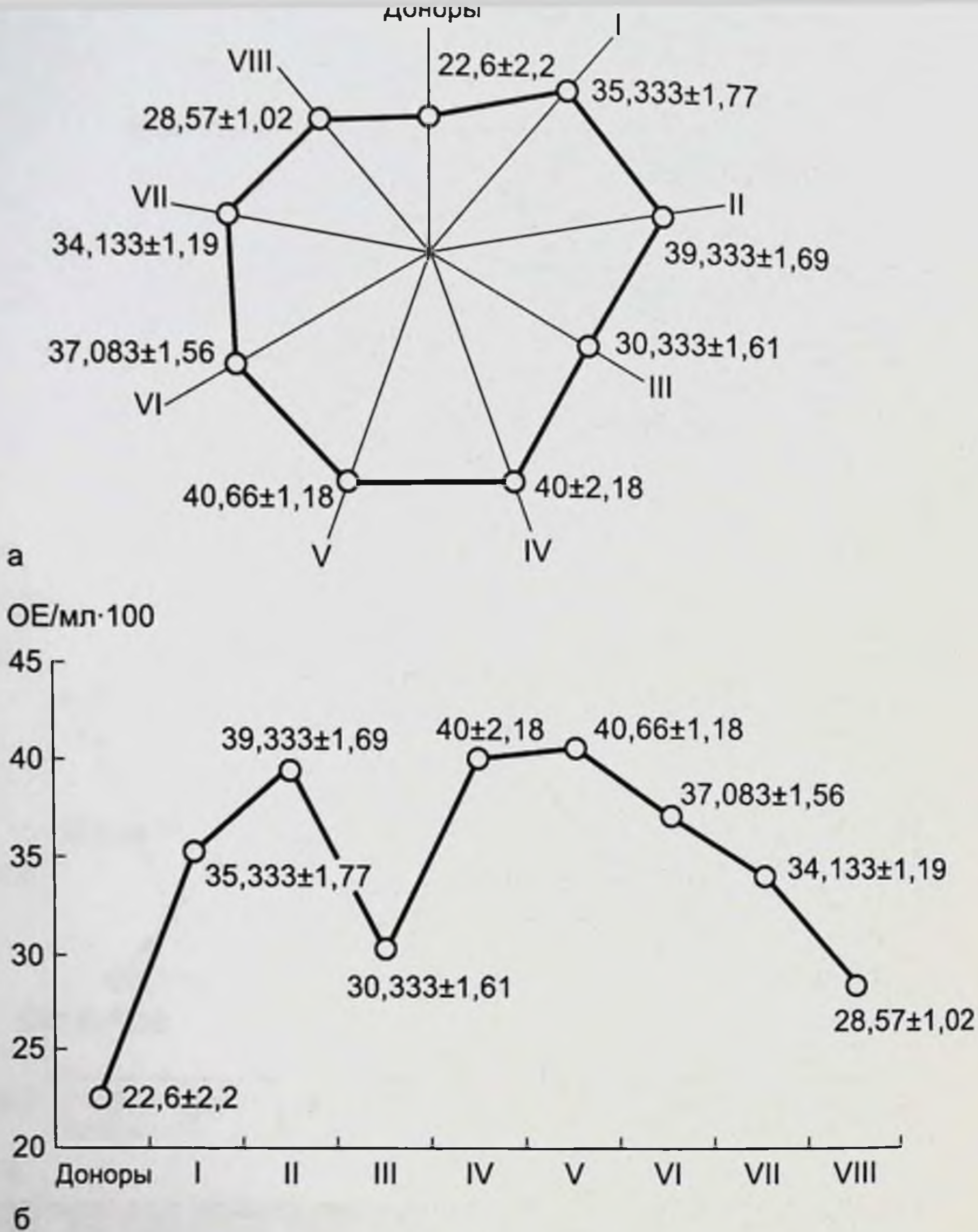


Рис. 3.6. Динамика параметров флуоресцирующих оснований Шиффа при цереброваскулярных заболеваниях ($p < 0,05$).

Обозначения такие же, как на рис. 3.1.

азота и его метаболиты проявляют прооксидантные свойства, инициируя СРО липидов и белков. Кроме того, в определенных условиях метаболиты оксида азота реагируют со свободным кислородным радикалом — супероксидным анион-радикалом, в результате чего образуется токсичное, особенно для нервной системы, соединение — пероксинитрит. Повышение концентрации метаболитов оксида азота при всех клинических формах цереброваскулярных заболеваний, особенно значи-

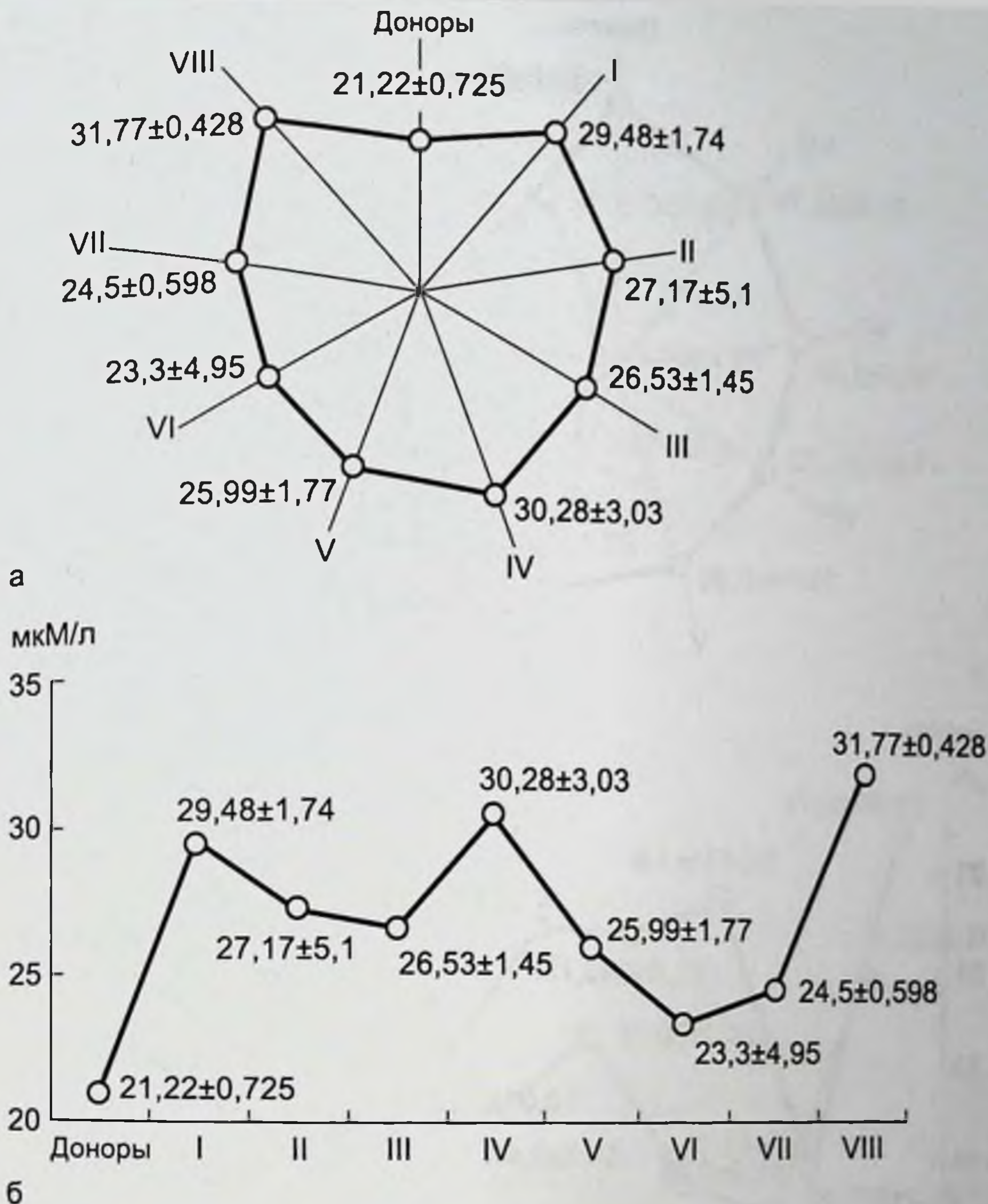


Рис. 3.7. Динамика параметров суммарных показателей метаболитов оксида азота при цереброваскулярных заболеваниях ($p < 0,05$). Обозначения такие же, как на рис. 3.1.

тельно при ТИА, ишемическом и геморрагическом инсультах, подтверждает эти негативные явления (рис. 3.7).

3.2.2. Показатели активности неферментативного звена эндогенной системы антиоксидантной защиты

Витамин E — эндогенный биоантиоксидант — относят к неферментативному звену системы АОЗ, он взаимодействует с радикалами липидов и перекисей с образованием балластных

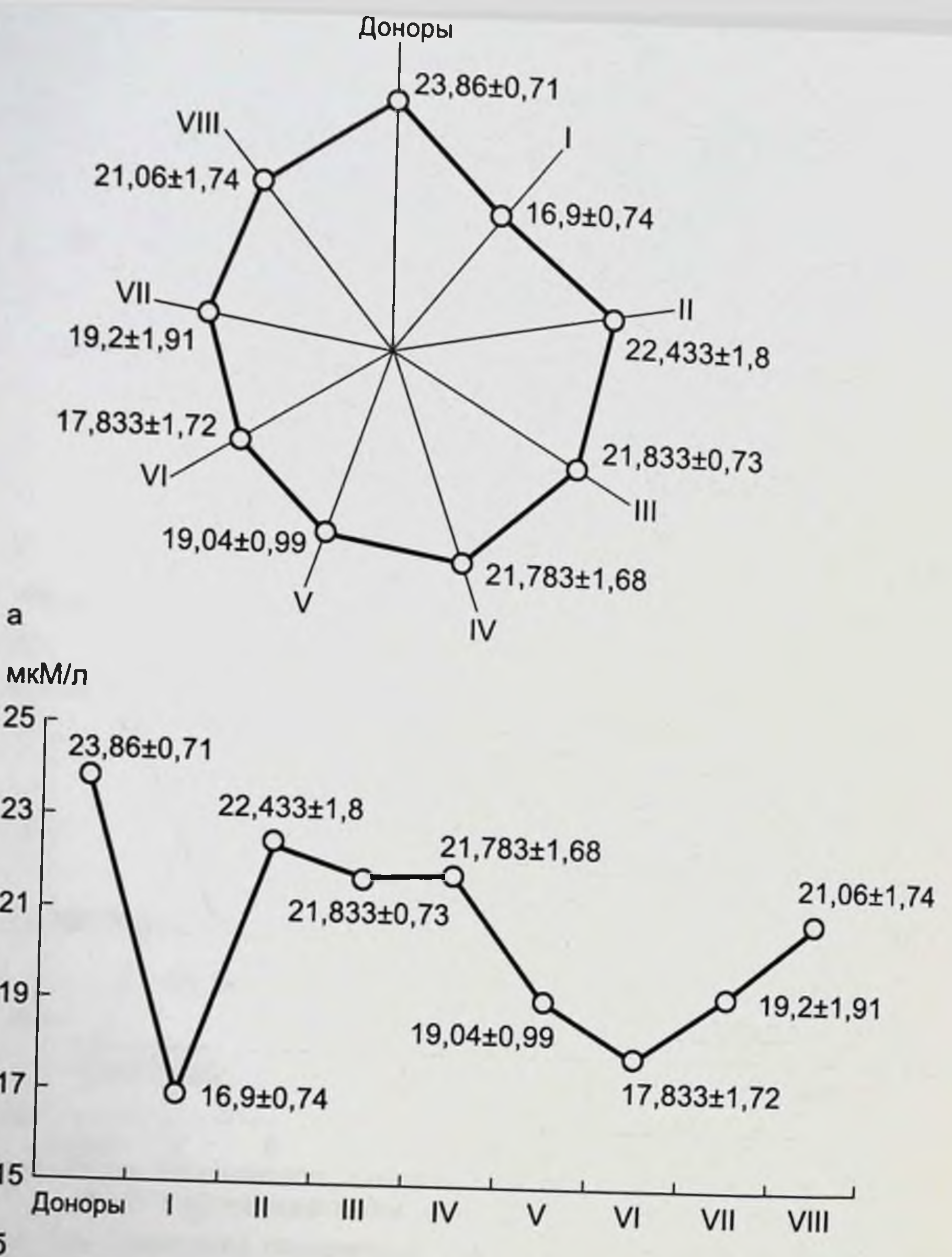


Рис. 3.8. Динамика показателей активности витамина Е при цереброваскулярных заболеваниях ($p < 0,05$).
Обозначения такие же, как на рис. 3.1.

продуктов, при этом сам окисляется. Витамин Е — эффективный «тушитель» синглетного кислорода, акцептор супероксидного анион-радикала и «перехватчик» свободных радикалов. Уменьшение содержания витамина Е в крови при гипертонической болезни I стадии, гипертоническом кризе, ишемическом и геморрагическом инсульте (рис. 3.8) свидетельст-

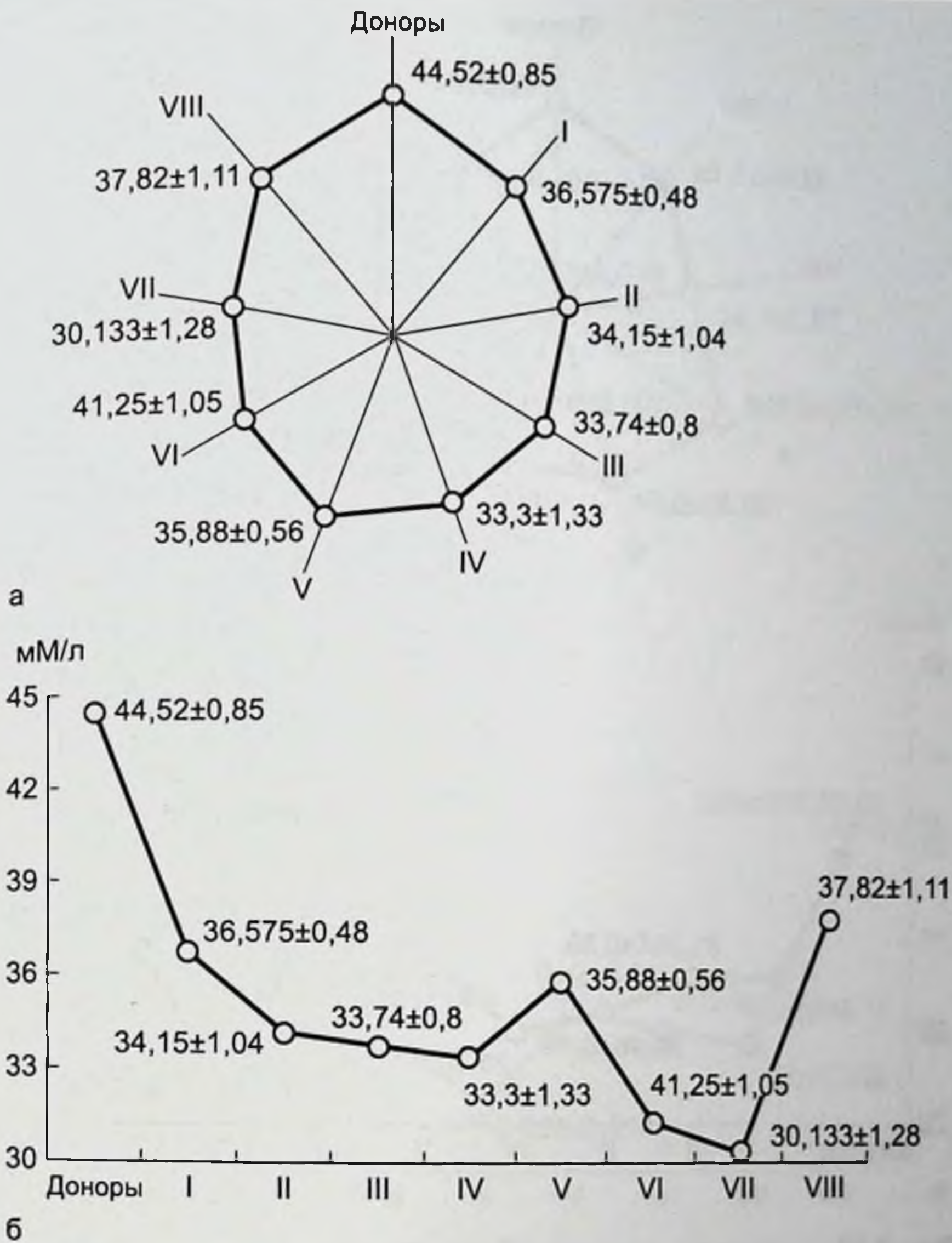


Рис. 3.9. Динамика показателей активности общих тиолов при цереброваскулярных заболеваниях ($p < 0,05$). Обозначения такие же, как на рис. 3.1.

вует о значительной активации СРО липидов и дисбалансе в неферментативном звене АОЗ.

Общие и белковые тиолы — SH-группы белков и аминокислот — относят к неферментативному звену системы АОЗ организма, реагируют с активными формами кислорода, при этом сами окисляются. Снижение их концентрации в крови во всех клинических группах свидетельствует о выраженной актива-

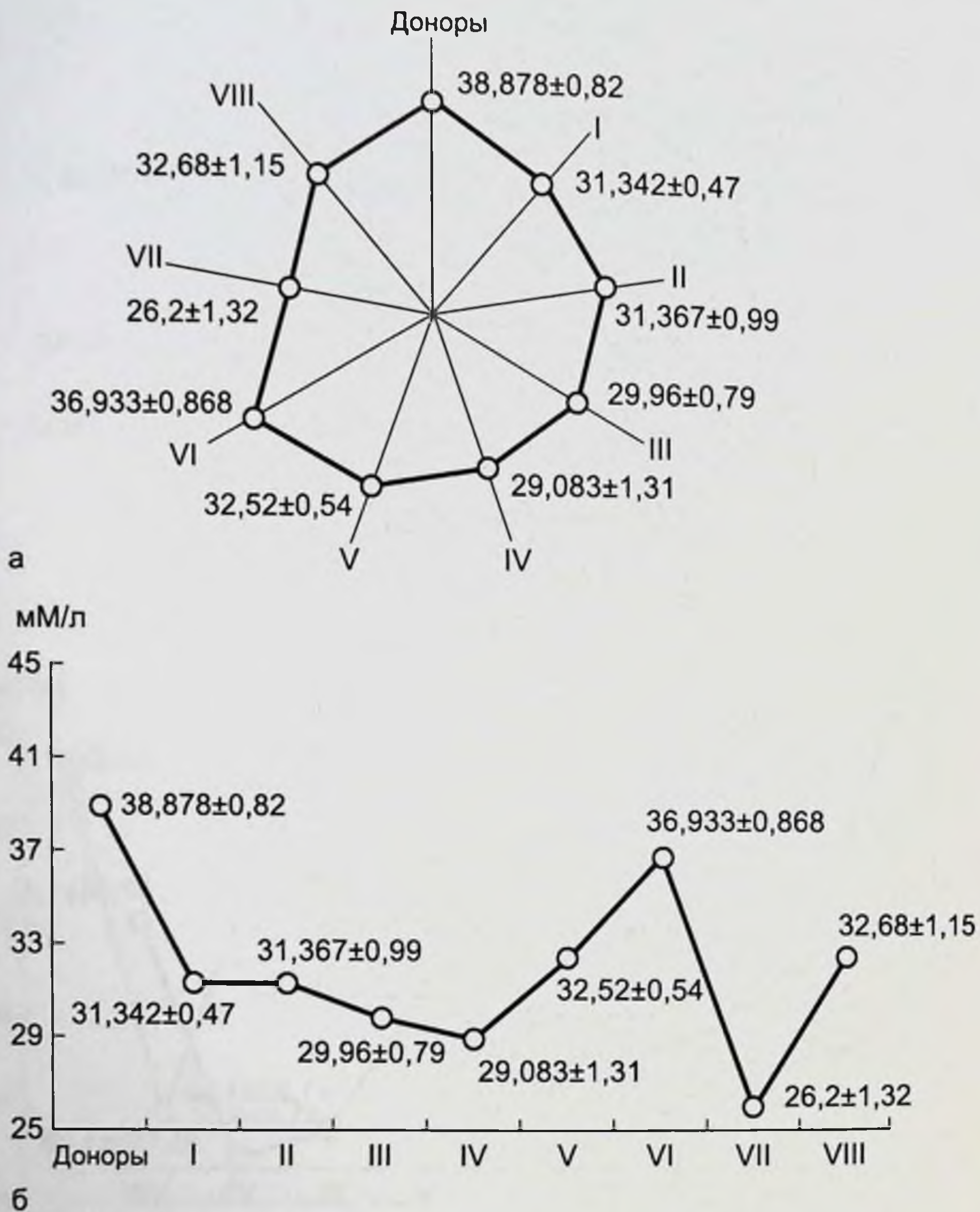


Рис. 3.10. Динамика показателей активности белковых тиолов при цереброваскулярных заболеваниях ($p < 0,05$).
Обозначения такие же, как на рис. 3.1.

ции СРО липидов (рис. 3.9; 3.10). Этот показатель является также косвенным признаком, верифицирующим снижение концентрации восстановленного глутатиона — субстрата, необходимого для работы ферментативного звена антиоксидантной защиты и всего антиперекисного комплекса.

Восстановленный глутатион — эндогенный биоантиоксидант, который, участвуя в реакциях с гидроперекисями, окисляется сам (рис. 3.11).

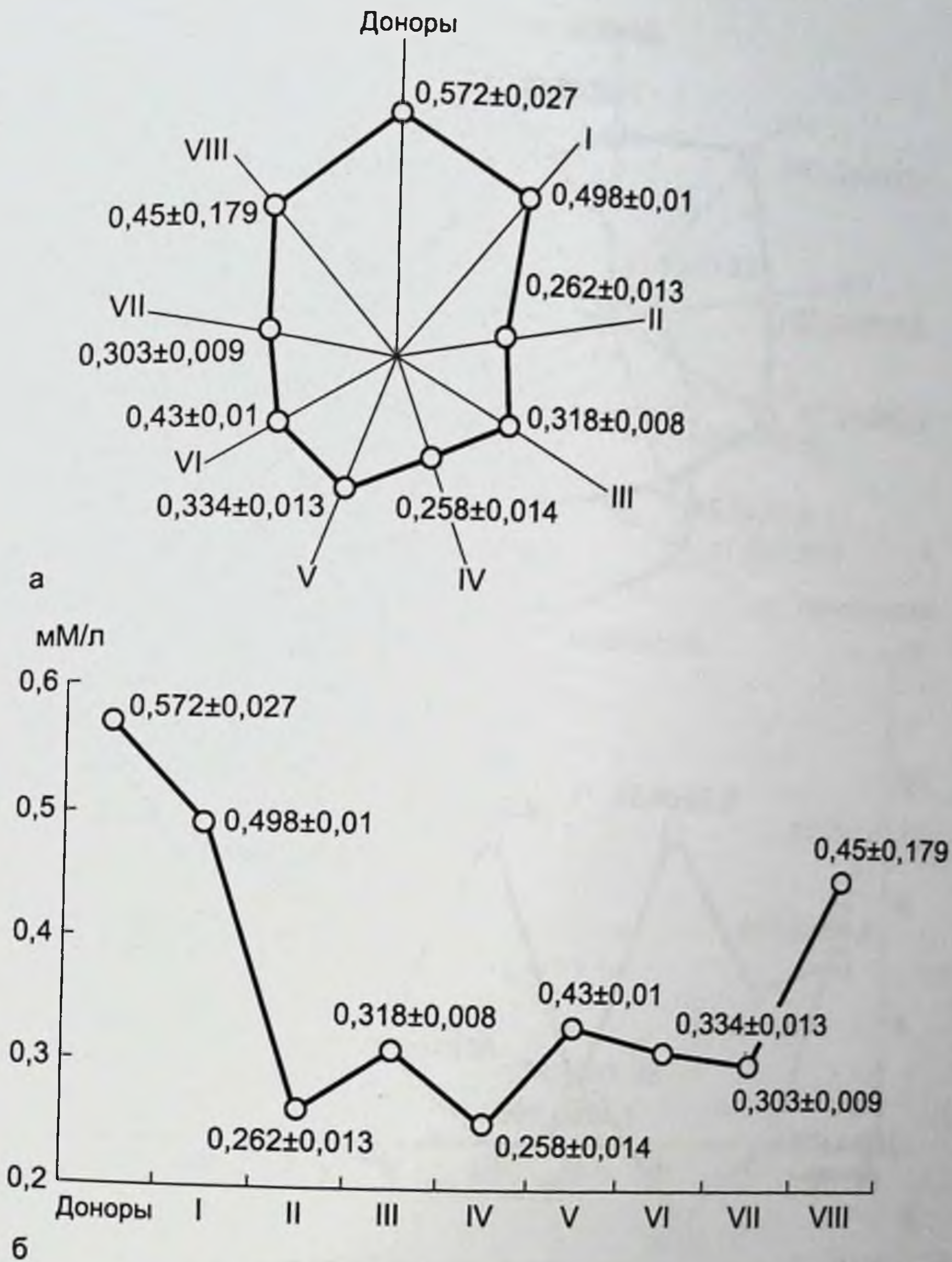


Рис. 3.11. Динамика показателей активности восстановленного глутатиона при цереброваскулярных заболеваниях ($p < 0,05$). Обозначения такие же, как на рис. 3.1.

В качестве субстрата для антиоксидантной активности используют глутатионпероксидазу. Окисленный глутатион является субстратом для работы глутатионредуктазы. Глутатион участвует в транспорте аминокислот и поддержании сульфгидрильных групп белков в восстановленном состоянии. Снижение концентрации восстановленного глутатиона во всех клинических группах свидетельствует о дисбалансе в фермен-

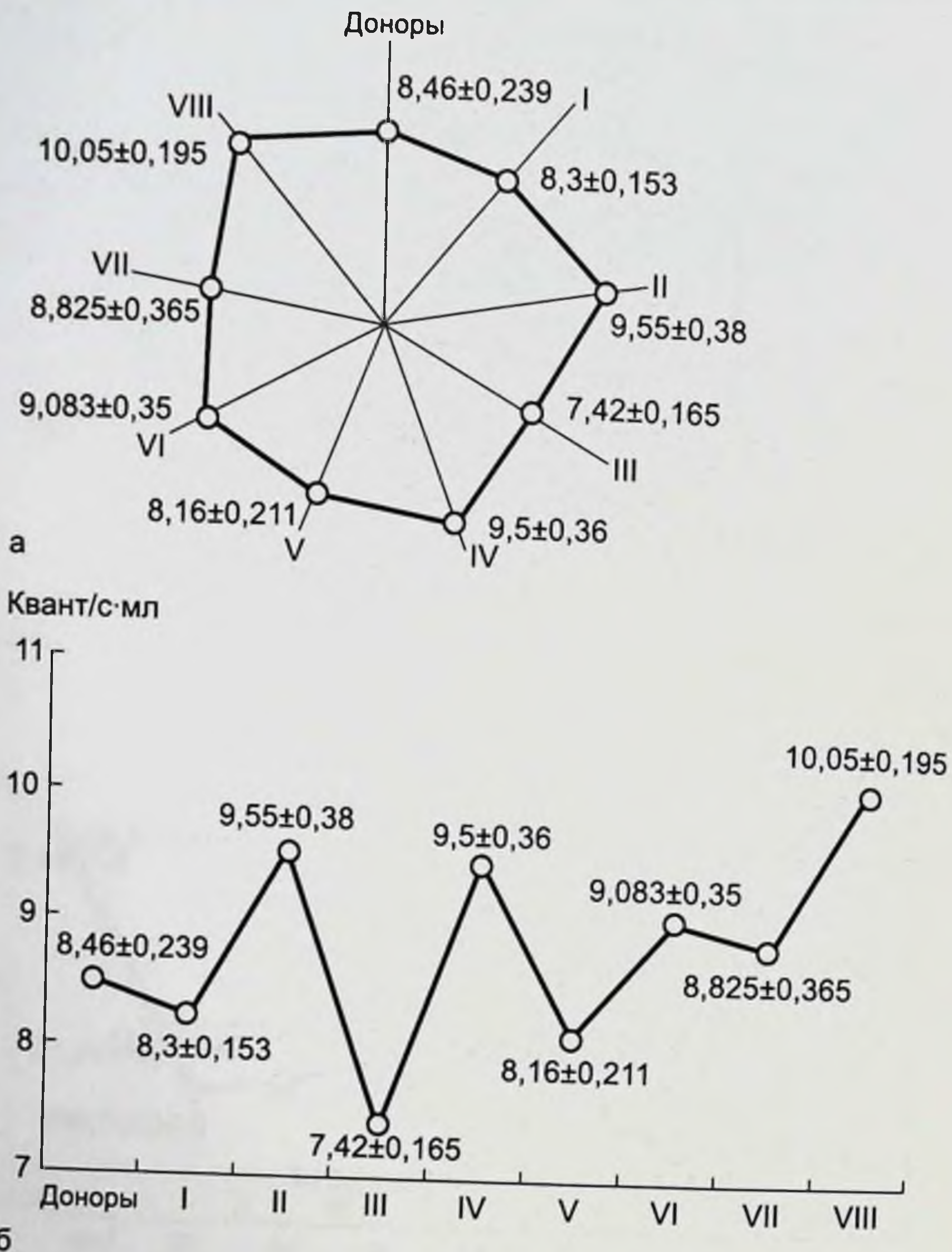


Рис. 3.12. Динамика показателей общей антиокислительной активности при цереброваскулярных заболеваниях ($p < 0,05$). Обозначения такие же, как на рис. 3.1.

тативном звене системы АОЗ, так как при снижении восстановленного глутатиона в крови соответственно снижается активность глутатионпероксидазы, потому что ферменту не хватает субстрата для работы, значит, в конечном итоге нарушается активность всего антиперекисного комплекса.

Общая антиокислительная активность — это суммарная антиокислительная активность белков, витаминов, эндогенных биоантиоксидантов. Увеличение этого показателя — свидетель-

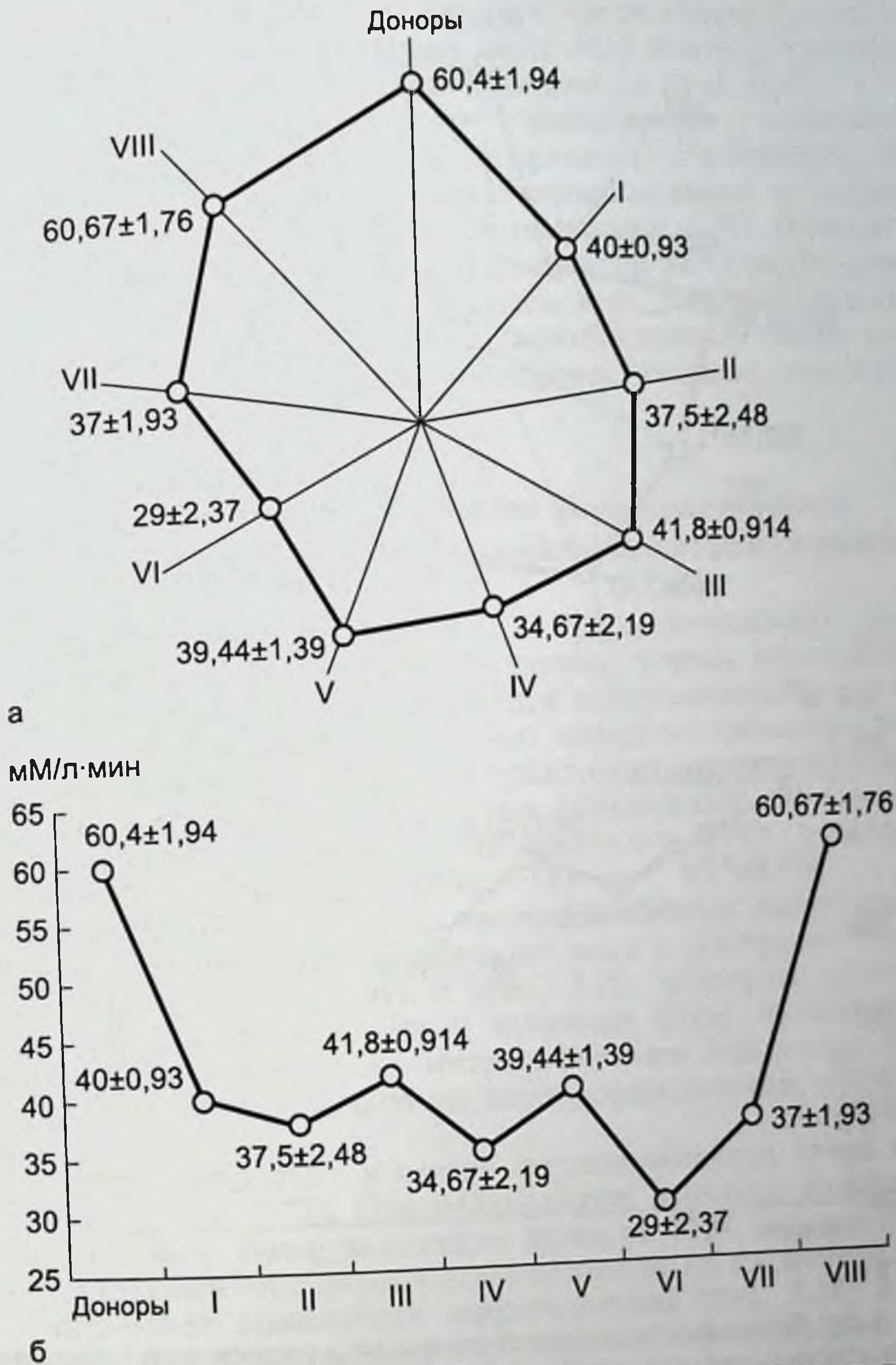


Рис. 3.13. Динамика показателей антирадикальной активности липидов крови при цереброваскулярных заболеваниях ($p < 0,05$).
Обозначения такие же, как на рис. 3.1.

ство значительной интенсификации процессов СРО при следующих клинических формах: гипертонической болезни II стадии, гипертоническом кризе, ишемическом инсульте, геморрагическом инсульте, дисциркуляторной энцефалопатии (рис. 3.12).

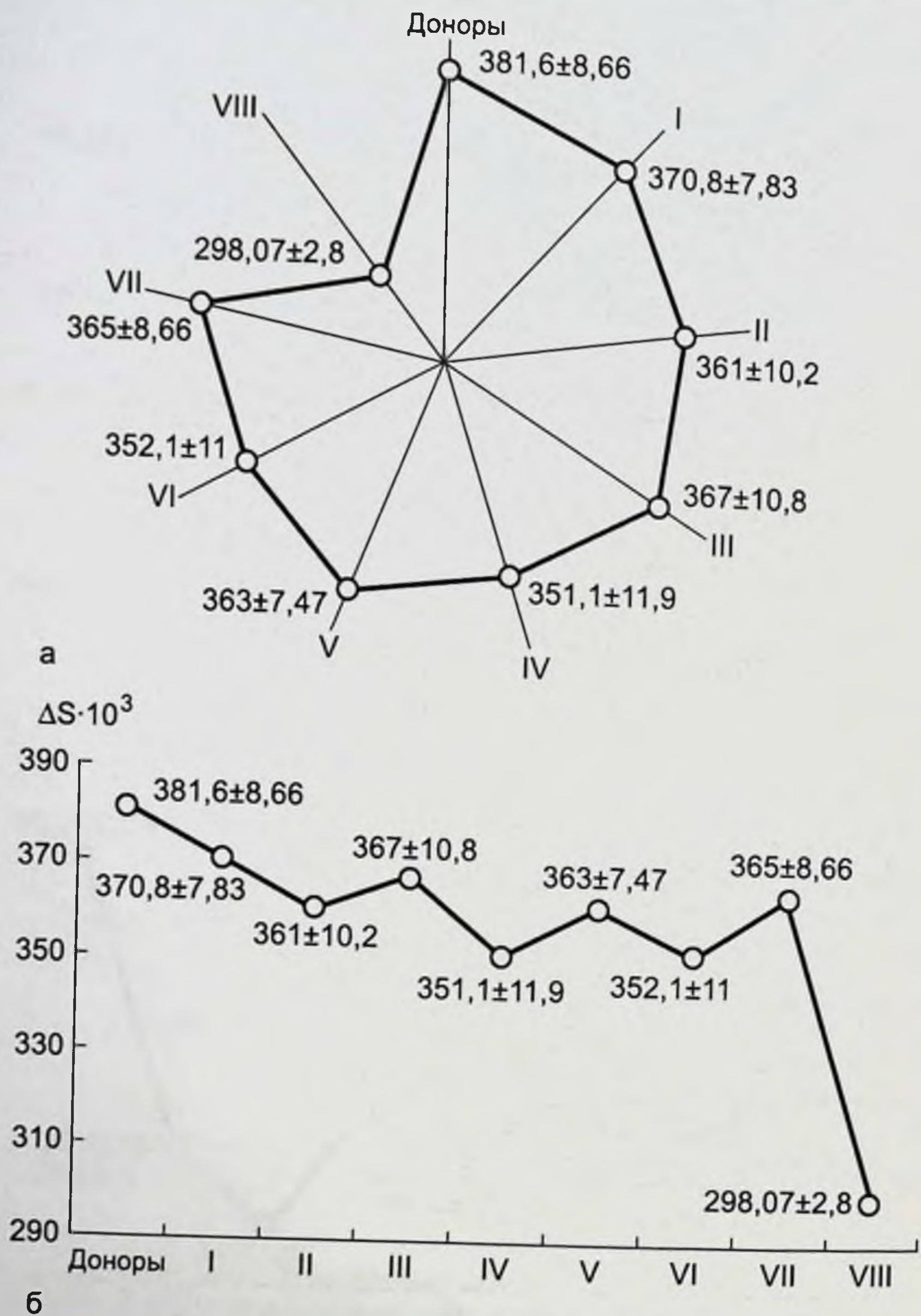


Рис. 3.14. Динамика показателей активности перекисной резистентности эритроцитов при цереброваскулярных заболеваниях ($p < 0,05$). Обозначения такие же, как на рис. 3.1.

Антирадикальная активность липидов крови — это суммарная антирадикальная активность липидов крови, антиоксидантные свойства которой проявляются нейтрализацией активных форм кислорода, радикалов липидов, а также способностью нейтрализовать перекиси водорода. Снижение суммарной

антирадикальной активности липидов крови свидетельствует о дисбалансе в неферментативном звене АОЗ при всех клинических формах цереброваскулярной патологии (рис. 3.13).

Перекисная резистентность эритроцитов — косвенный показатель активности всего антиперекисного комплекса, активно участвующего в процессах перекисидации и направленного на нивелирование интенсификации СРО липидов и белков. Тенденция к снижению параметра активности перекисной резистентности эритроцитов еще раз подтверждает функциональный дисбаланс в неферментативном звене системы АОЗ при всех формах цереброваскулярной патологии (рис. 3.14).

3.2.3. Показатели активности ферментативного звена эндогенной системы антиоксидантной защиты

Супероксиддисмутазу относят к ферментативному звену системы АОЗ. Она переводит активные формы кислорода в перекись водорода с ее последующей нейтрализацией, что является основным антиоксидантным эффектом фермента. Увеличение уровня этого фермента практически при всех клинических формах цереброваскулярных заболеваний еще раз подтверждает факт интенсификации процессов СРО липидов и белков при этой патологии (рис. 3.15).

Каталаза, относящаяся к ферментативному звену системы АОЗ, нейтрализует перекись до воды и водорода. Повышение параметров фермента (рис. 3.16) свидетельствует об избытке перекиси водорода и активных форм кислорода, а также подтверждает факт интенсификации процессов СРО при всех клинических формах цереброваскулярных заболеваний.

Пероксидаза входит в состав ферментативного звена системы АОЗ (рис. 3.17). Она нейтрализует перекись до воды и водорода. При гипертоническом кризе и ТИА зафиксирована выраженная тенденция к повышению этого параметра.

Увеличение показателей **церулоплазмينا** (рис. 3.18) в 1-й день лечения свидетельствует об интенсификации процессов СРО белков и липидов при ДЭП, а тенденция к снижению этого показателя практически до нормы — на нивелирование дисбаланса в ферментативном звене системы АОЗ.

Глутатионпероксидаза (ГП), которую относят к ферментативному звену системы АОЗ, нейтрализует в организме гидроперекиси, перенося электрон от глутатиона на перекись, при этом глутатион окисляется. Таким образом, восстановленный глутатион является субстратом для работы ГП. Временная динамика уровня ГП свидетельствует о тенденции к его повы-

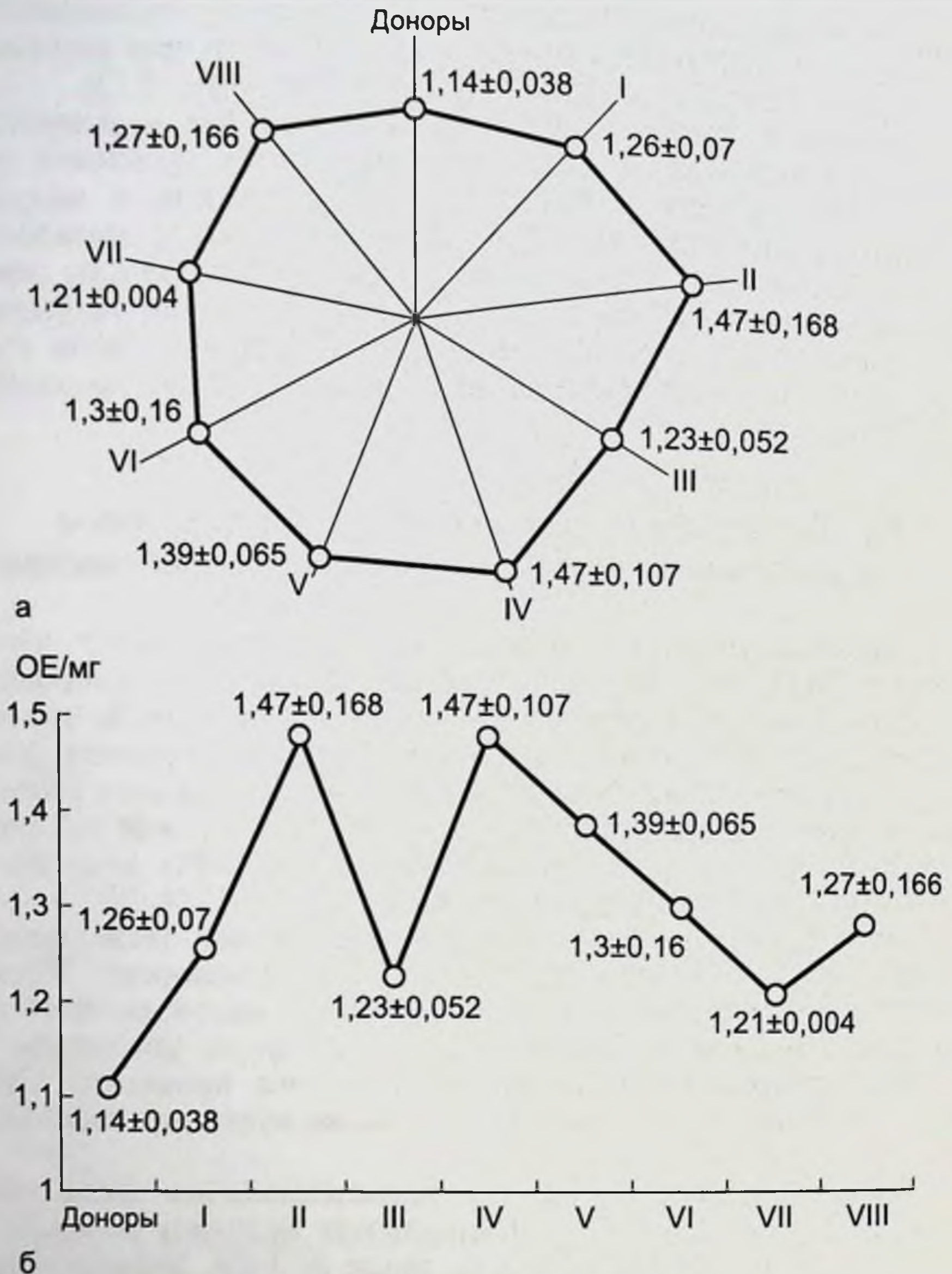
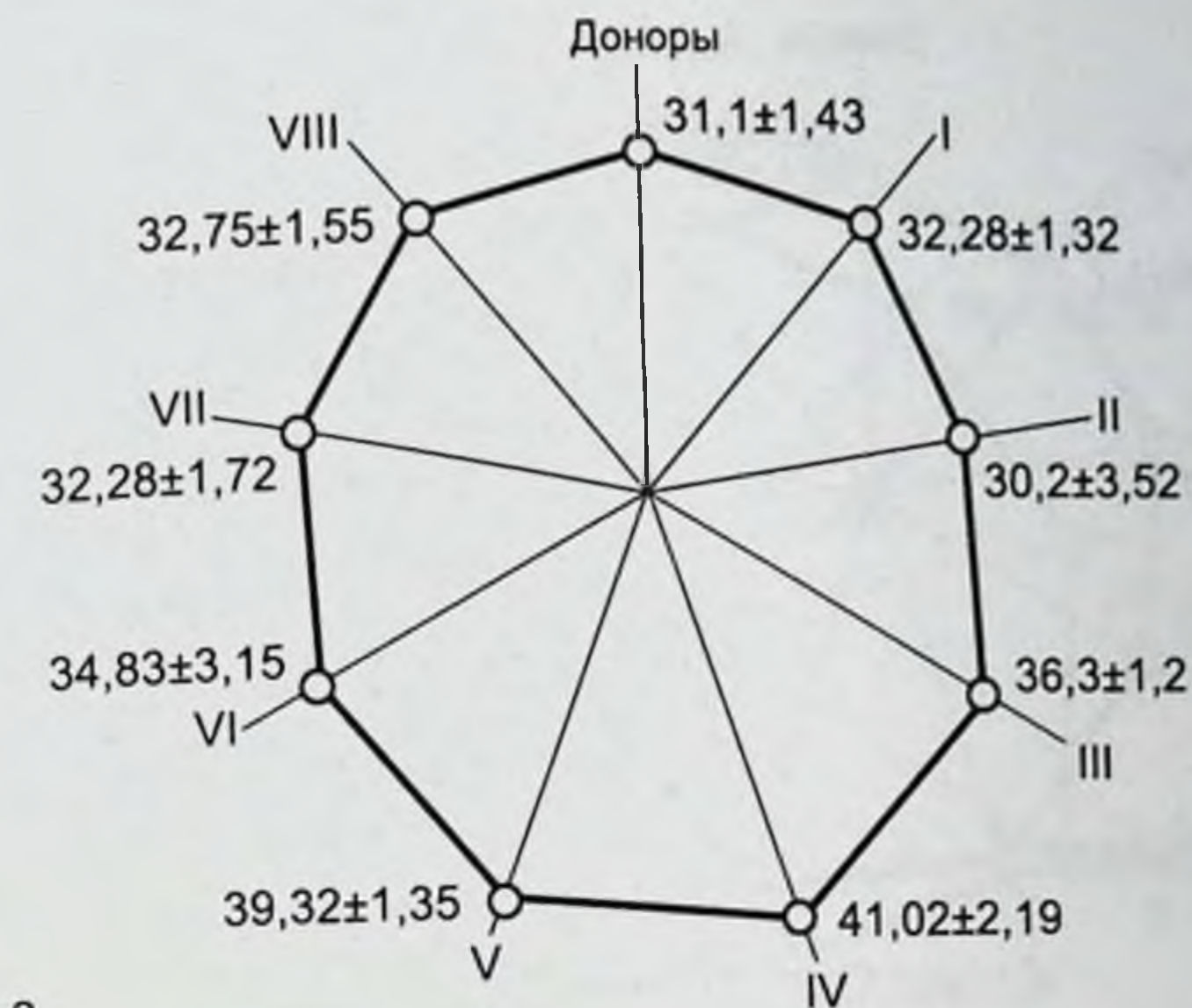


Рис. 3.15. Динамика показателей активности супероксиддисмутазы при цереброваскулярных заболеваниях ($p < 0,05$).

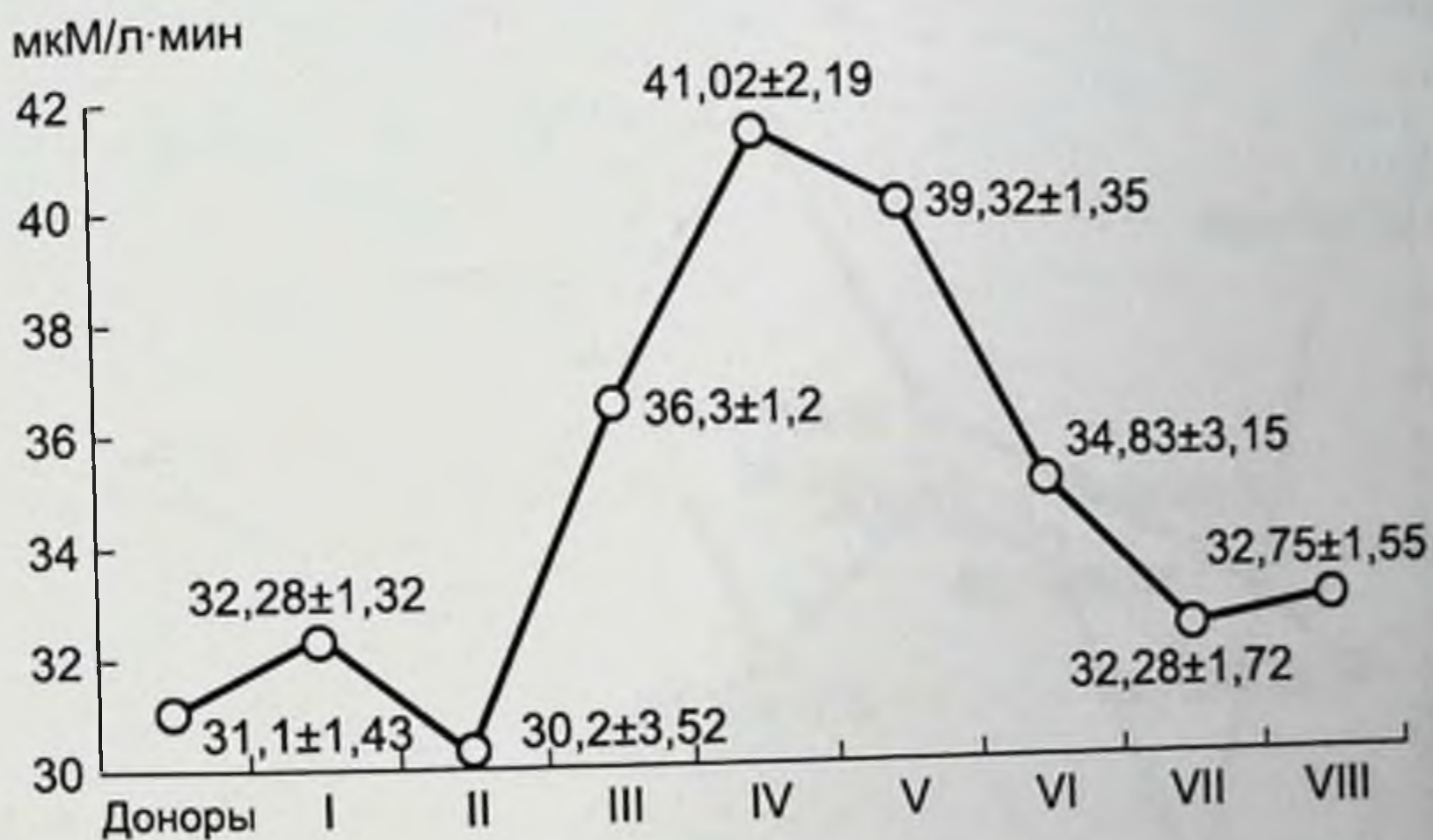
Обозначения такие же, как на рис. 3.1.

шению, особенно к 90-му дню лечения, что подтверждает активность всего антиперекисного комплекса, а также увеличение параметров восстановленного глутатиона (рис. 3.19).

Глутатионредуктаза (ГР) является составной частью ферментативного звена системы АОЗ (рис. 3.20). Субстратом для работы ГР служит окисленный глутатион, который она переводит в восстановленный. Достаточный уровень ГР, зафикси-



а



б

Рис. 3.16. Динамика показателей активности каталазы при цереброваскулярных заболеваниях ($p < 0,05$).

Обозначения такие же, как на рис. 3.1.

рованный во временной динамике, еще раз подтверждает активность всего антиперекисного комплекса.

Результаты подробного анализа параметров интенсивности СРО и показателей активности эндогенной системы антиоксидантной защиты при всех клинических формах цереброваскулярных заболеваний и инсульта верифицируют 2 блока составляющих формирования окислительного стресса при ост-

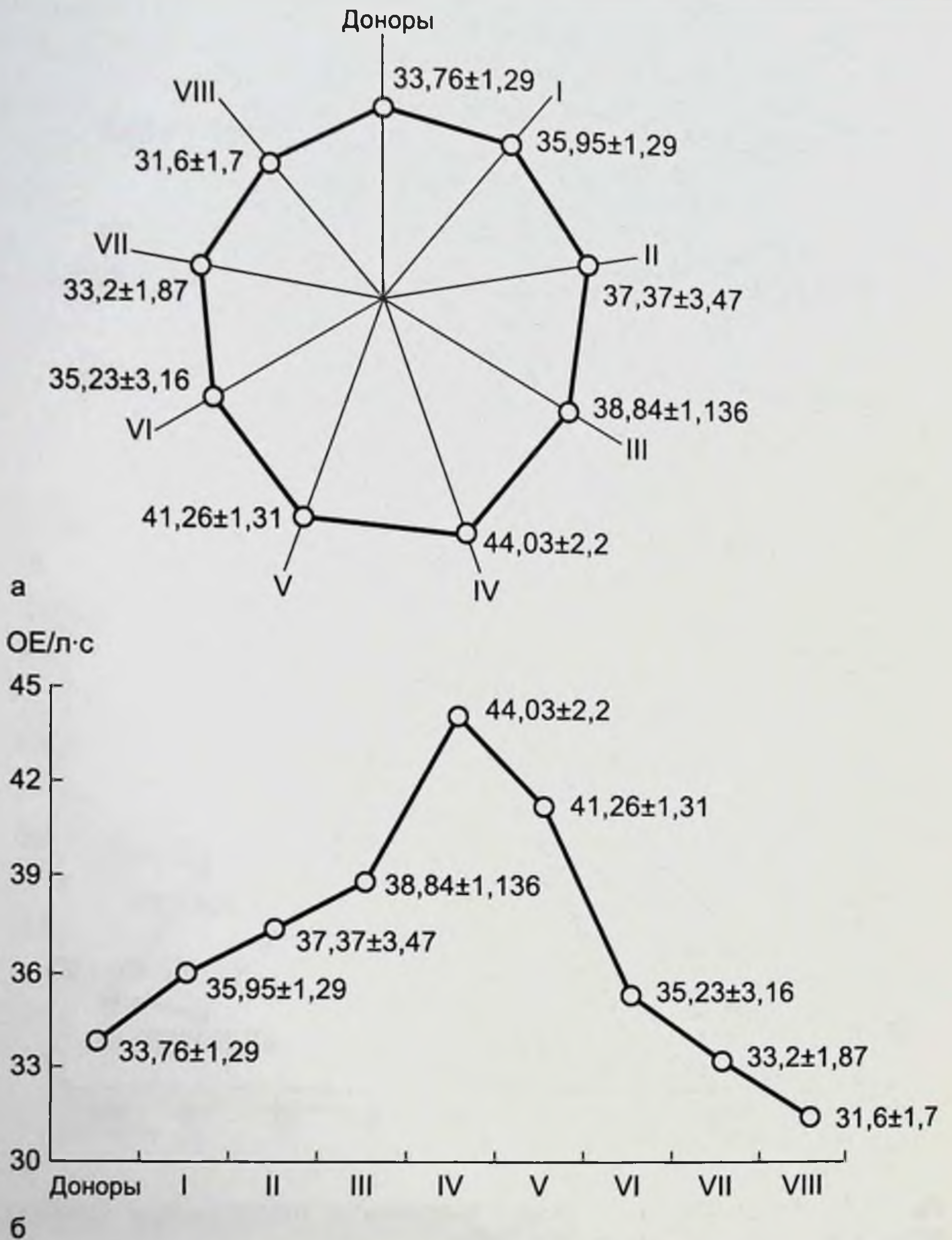


Рис. 3.17. Динамика показателей активности пероксидазы при цереброваскулярных заболеваниях ($p < 0,05$).

Обозначения такие же, как на рис. 3.1.

рой гипертонической энцефалопатии (гипертонический криз), транзиторной ишемической атаке, ишемическом и геморрагическом инсультах и дисциркуляторной энцефалопатии. При этом следует отметить, что выраженность проявлений окислительного стресса при острой гипертонической энцефалопатии

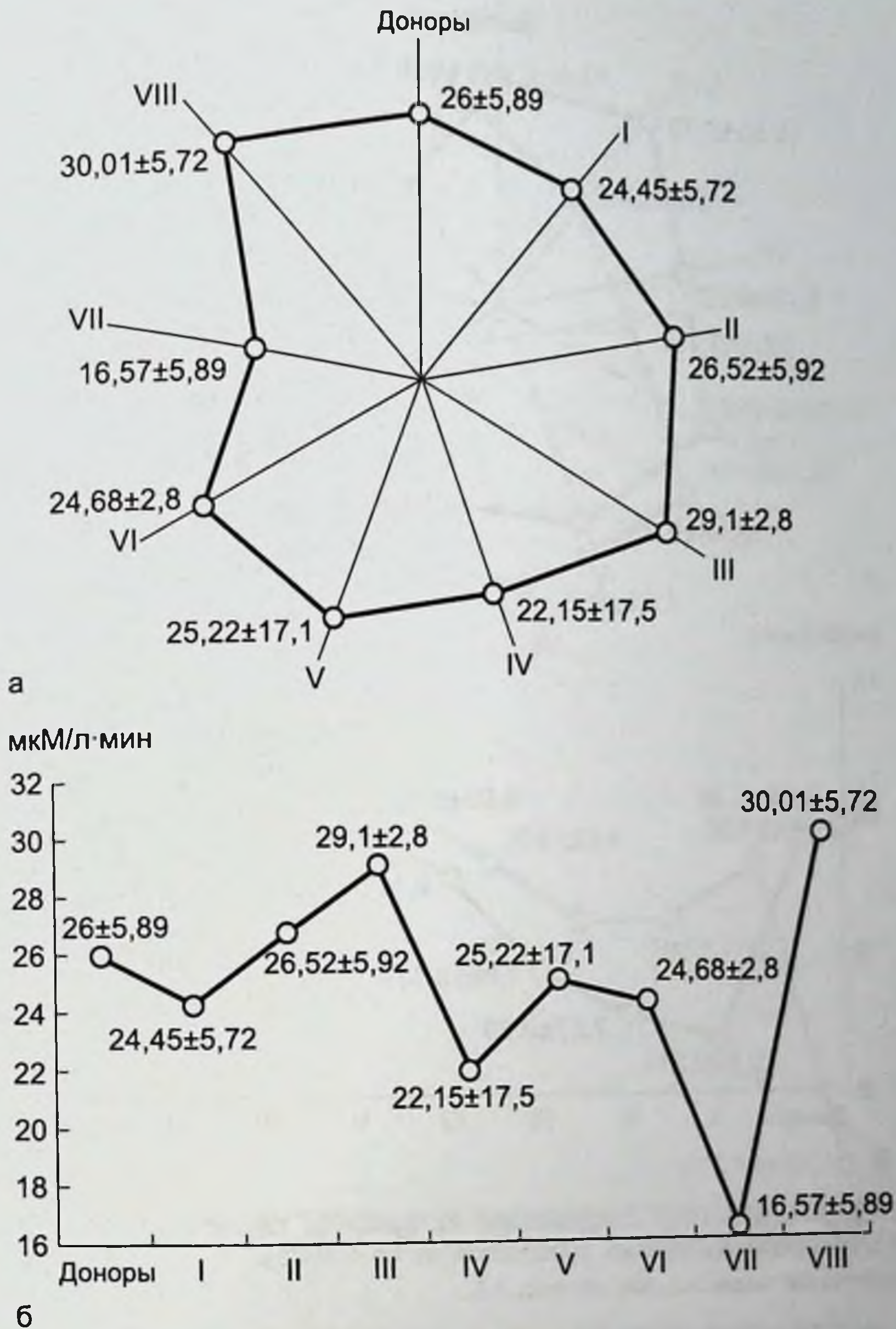
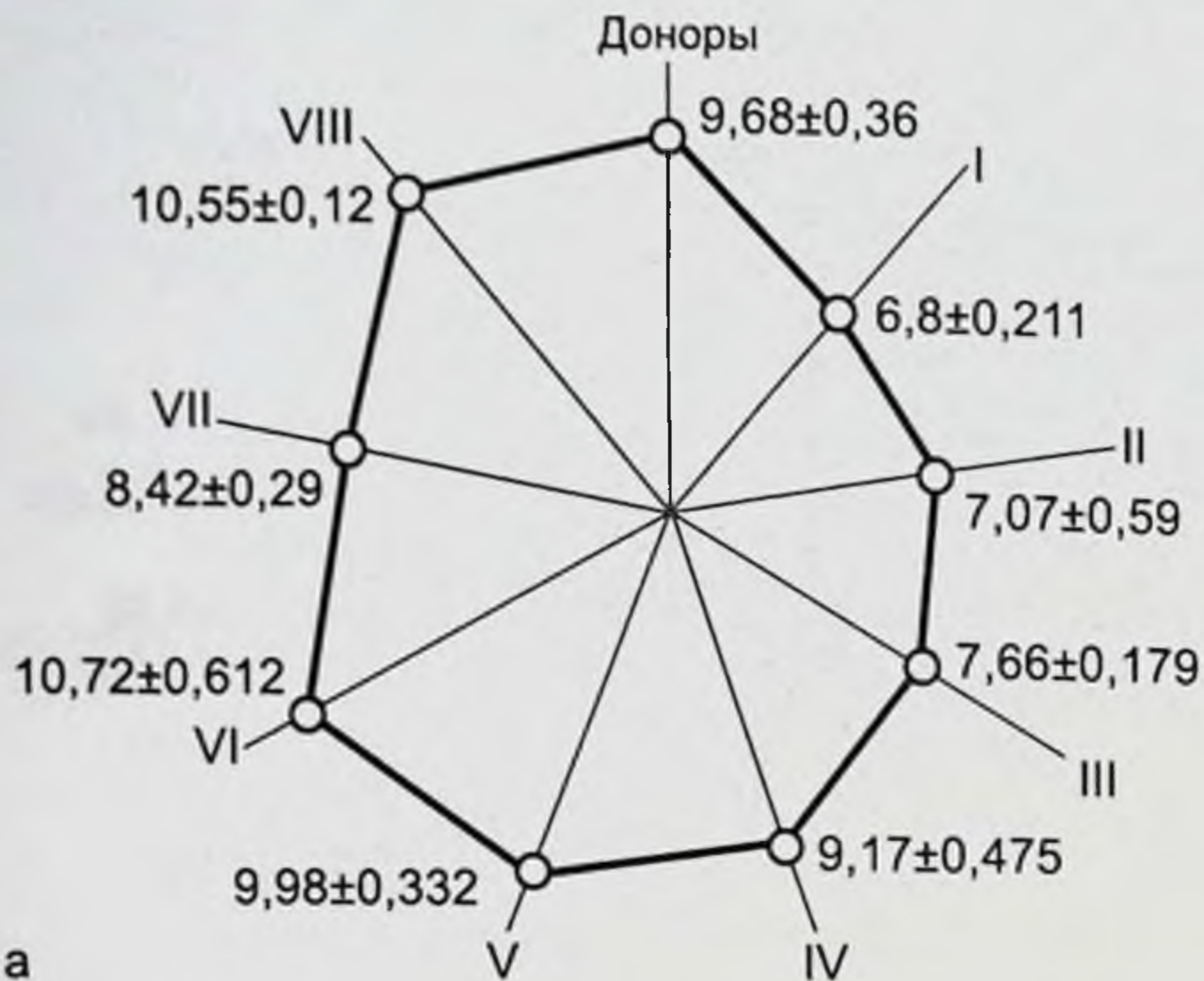


Рис. 3.18. Динамика показателей активности церулоплазмина при цереброваскулярных заболеваниях ($p < 0,05$).

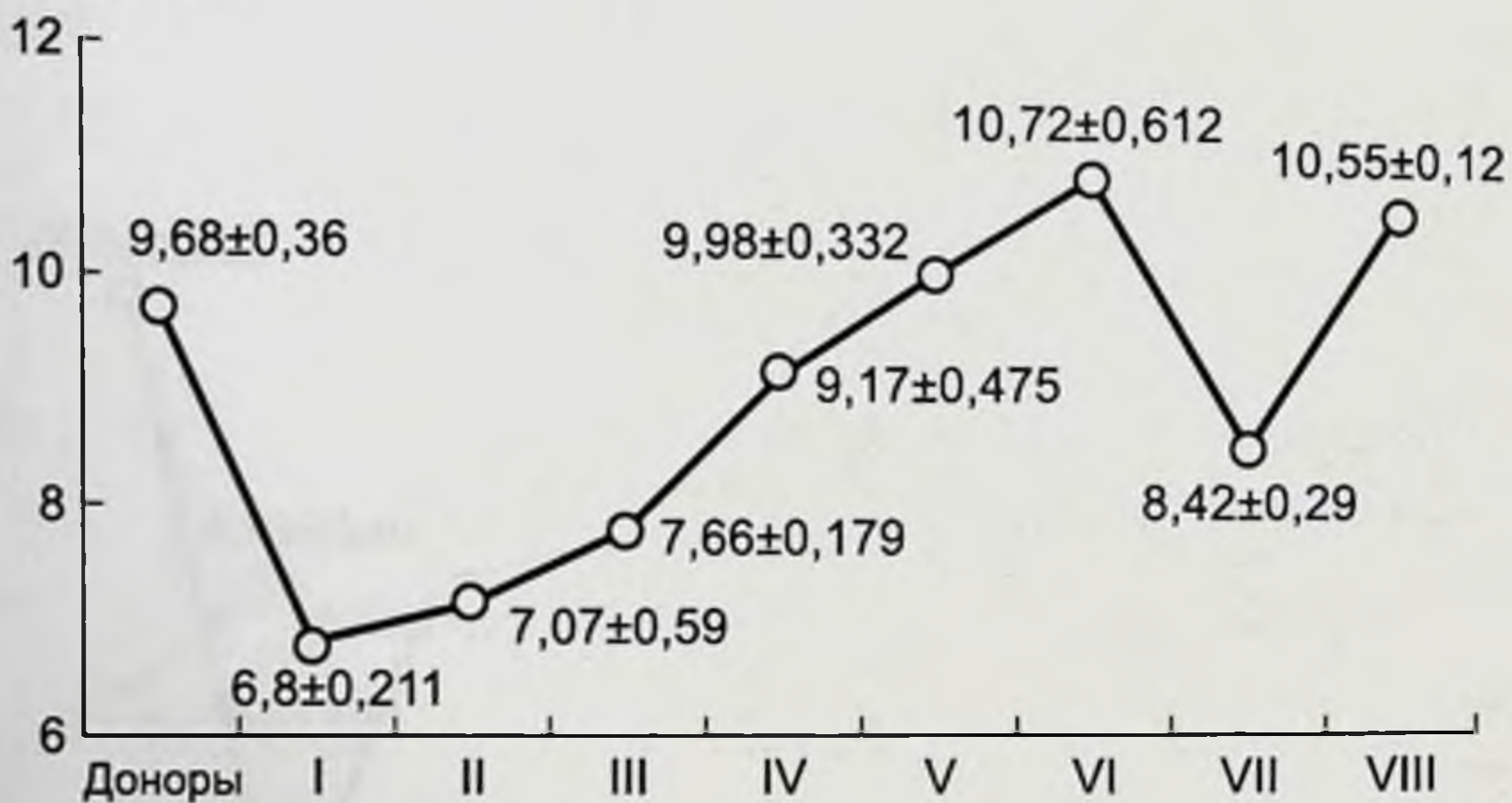
Обозначения такие же, как на рис. 3.1.

(гипертонический криз) напоминает интенсивность окислительного стресса при ишемическом и геморрагическом инсультах. Все это является подтверждением образного выражения замечательных клиницистов — Г. Ф. Ланга, А. Л. Мясни-



а

мкМ/л·мин



б

Рис. 3.19. Динамика показателей активности глутатионпероксидазы при цереброваскулярных заболеваниях ($p < 0,05$).

Обозначения такие же, как на рис. 3.1.

кова, Е. М. Тареева, считавших, что гипертонический криз — это «входные ворота» инсульта. Конечно, динамика указанных параметров и показателей свидетельствует о формировании 2 блоков, отражающих окислительный стресс: интенсификации процессов СРО и функционального дисбаланса в эндогенной системе АОЗ, ее ферментативном и неферментативном звеньях, но эти показатели более динамичны и быстро стабилизируются при гипертонической болезни II и III стадий, дисцир-

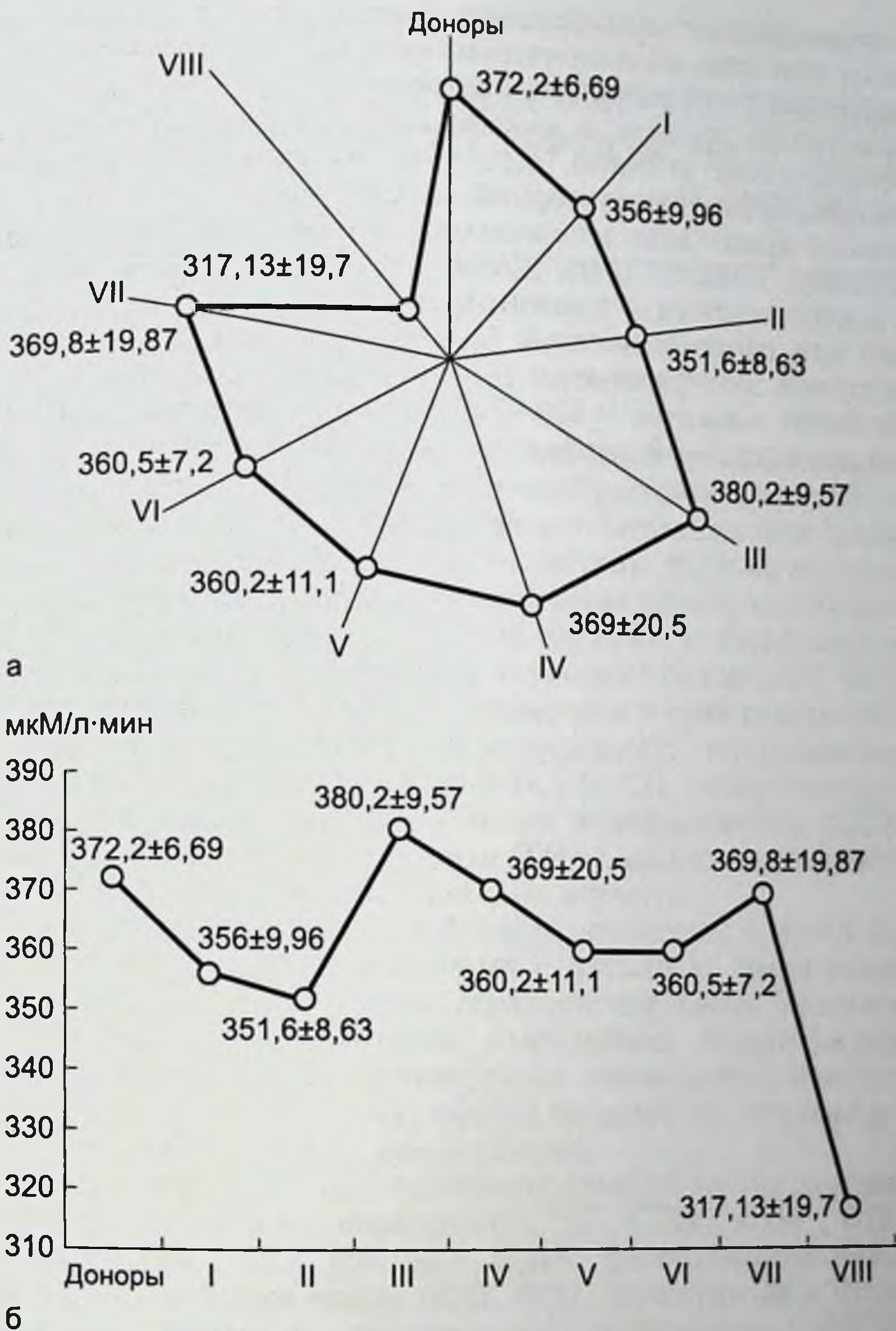


Рис. 3.20. Динамика показателей активности глутатионредуктазы при цереброваскулярных заболеваниях ($p < 0,05$).
Обозначения такие же, как на рис. 3.1.

куляторной энцефалопатии, что указывает на обратимость этих явлений, тогда как при гипертоническом кризе, транзиторной ишемической атаке, ишемическом и геморрагическом инсультах динамика параметров и показателей более выраженная и сохраняется такой в течение длительного времени,

что подтверждает значительную длительность окислительного стресса при этих нозологических формах. Все это необходимо использовать для разработки идеологии формирования патогенетической терапии, а именно применении антиоксидантов в комплексном лечении. При ишемическом и геморрагическом инсультах, транзиторной ишемической атаке, гипертоническом кризе дозы назначаемых антиоксидантов, например мексидола, должны быть высокими — не менее 500—600 мг/сут, а курс лечения — пролонгированным до 3—4 нед. В то же время при гипертонической болезни II и III стадий, дисциркуляторной энцефалопатии II стадии дозы мексидола должны быть более низкими — 100—200 мг/сут, а продолжительность курса лечения 7—10 дней.

ИММУНОМЕТАБОЛИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯЦИИ ПРИ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ И ИНСУЛЬТЕ

Нарушения метаболических процессов в организме при тяжелых расстройствах мозгового кровообращения давно являются предметом изучения. Установлены определенные закономерности взаимоотношения СРО и системы АОЗ, на основании чего были разработаны принципы лечения цереброваскулярной патологии. Однако роль иммунной системы в патогенезе этих заболеваний, изменения соответствующих показателей, их связи с вариацией лабораторных параметров в сравнительном аспекте при цереброваскулярных нарушениях: гипертонической болезни I, II, III стадий (ГБ-I, ГБ-II, ГБ-III), гипертоническом кризе (ГК), острой гипертонической энцефалопатии (ОГЭП), транзиторной ишемической атаке (ТИА), ишемическом (ИИ) и геморрагическом (ГИ) инсультах, не изучены.

Согласно нозологическим формам, выделено 8 групп больных (по 20 в каждой), у которых с помощью традиционных методик оценивали рутинные гематологические и биохимические показатели: эритроциты, гемоглобин, эозинофильные, палочкоядерные и сегментоядерные лейкоциты, моноциты, СОЭ, глюкоза, АсАТ, АлАТ, общий билирубин, мочевины, холестерин, липопротеиды, общий белок.

В числе определенных иммунологических тестов значились лимфоидные клетки с маркерами CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD19⁺, CD11b⁺, IgG, IgA, IgM, ЦИК, фагоцитарный показатель и фагоцитарное число (ФП, ФЧ), спонтанный и активированный тесты с нитросиним тетразолием (НСТсп., НСТак.), интерлейкины 4 и 8 (ИЛ-4, ИЛ-8). В качестве критериев оценки СРО липидов и белков были избраны: диеновые конъюгаты (ДК), кетодиены (КД), малоновый диальдегид (МДА), основания Шиффа (ОШ), СО-концевые остатки аминокислот (СОАК), битирозиновые сшивки (БС), для оценки активности эндогенной системы АОЗ: общие, небелковые, белковые тиолы (ОТ, НТ, БТ), витамин Е, восстановленный глутатион (ВГ), антирадикальная активность (АРА) липидов крови, общая антиокислительная активность (ОАА), активность супероксиддисмутазы (СОД), каталазы (К), пероксида-

зы (П), церулоплазмина (Ц), глутатионпероксидазы (ГП), глутатионредуктазы (ГР), перекисная резистентность эритроцитов (ПРЭ), метаболиты оксида азота (МОА), СОАК, БС.

Таким образом, 55 тестов характеризовали основные популяции и субпопуляции лимфоцитов, иммунные глобулины разных классов, провоспалительные и противовоспалительные цитокины, поглотительную и метаболическую способность фагоцитов, вторичные продукты СРО биоантиоксидантов с токсическими свойствами, ферментативное и неферментативное звенья системы АОЗ.

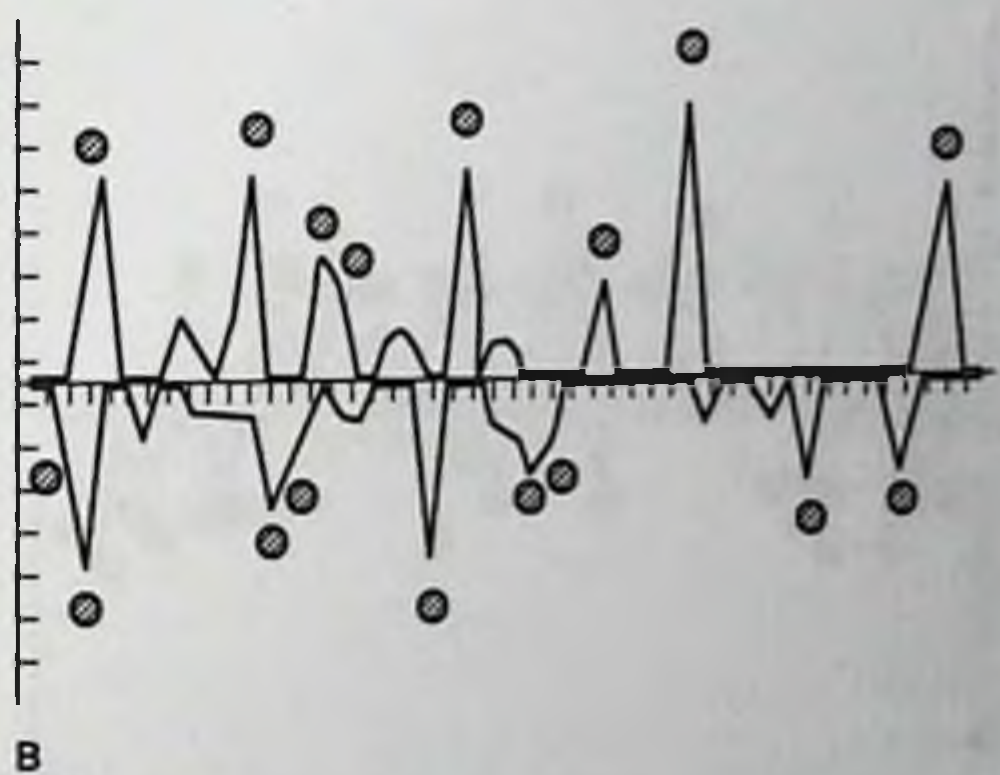
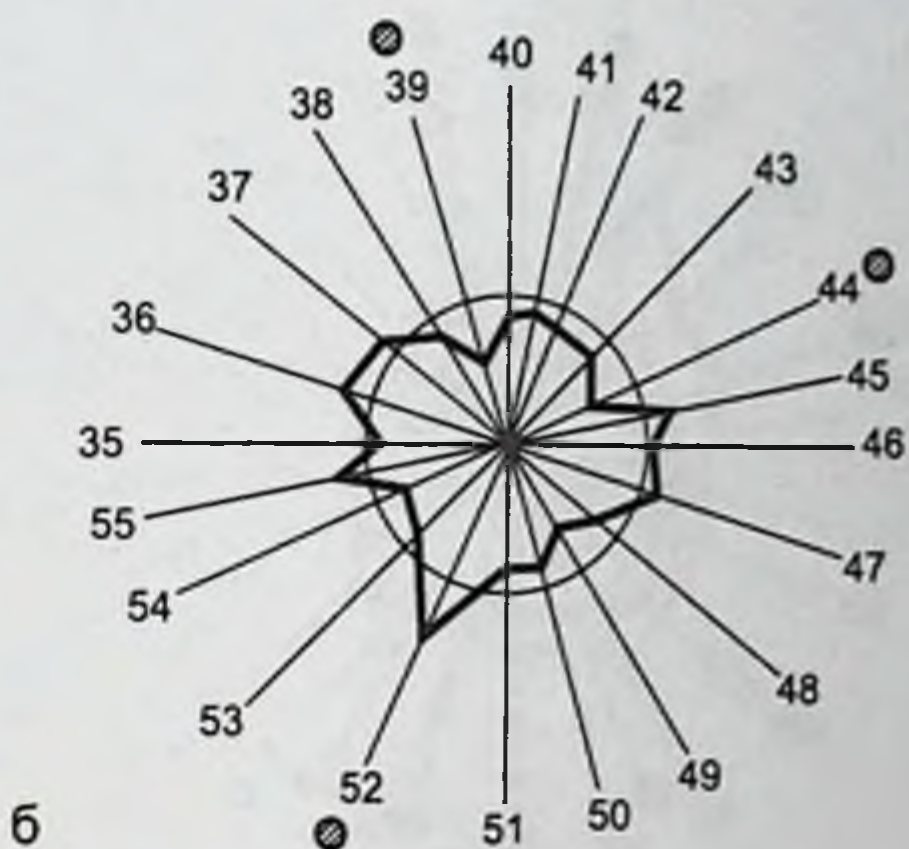
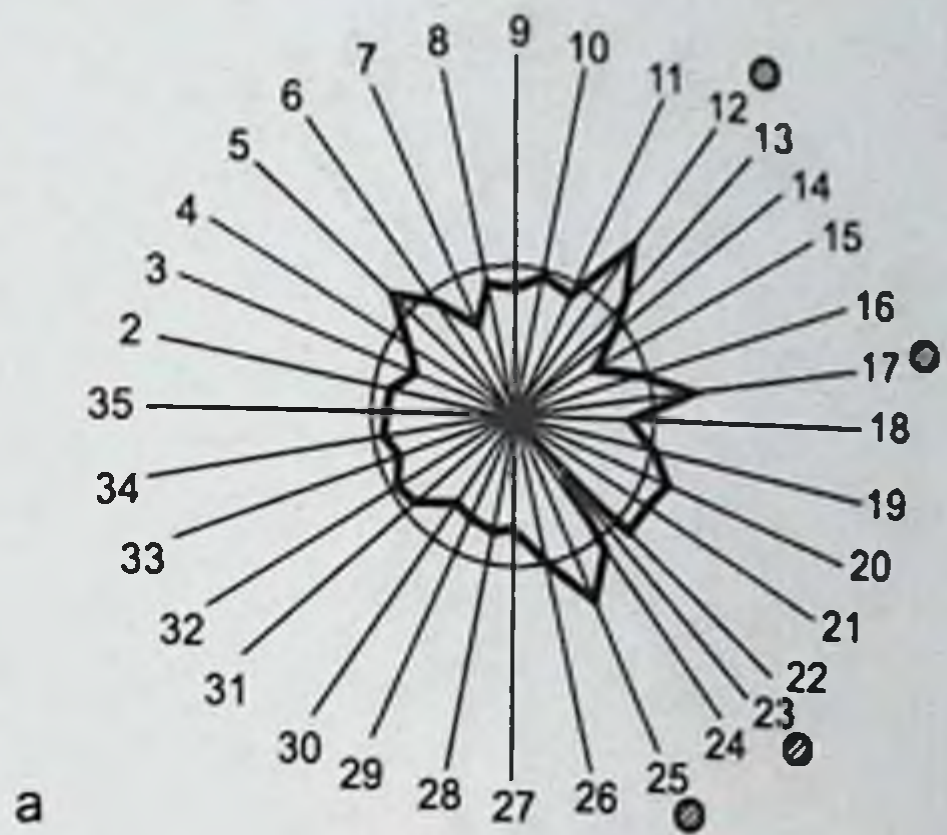
Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью параметрических и непараметрических критериев в зависимости от распределения показателей. Дополнительно использовали частотный анализ для определения риска развития патологии II—III степени в популяции больных. С помощью коэффициента диагностической ценности выявляли ключевые параметры — формулу расстройств иммунной системы посредством проведения корреляционного анализа — способность диагностически значимых показателей образовывать сильные связи (с коэффициентом более 0,6) с другими слагаемыми иммунного статуса и между собой. Для интегральной оценки выстраивали рейтинговый алгоритм. В группу сравнения включены 20 здоровых добровольцев аналогичного возраста.

У больных с гипертонической болезнью I стадии по результатам оценки динамики средних значений параметров и частотного анализа выявлены достоверные изменения 2 гематологических, 10 — иммунологических, 3 биохимических, 1 теста, характеризующего СРО, и 5 — систему АОЗ (рис. 4.1). Конкретно установлены разнонаправленные изменения количества лейкоцитов и эозинофилов, повышение уровня Т-супрессоров, носителей маркера CD16⁺ (нулевые клетки, естественные и антителозависимые киллеры), IgA, ЦИК, ИЛ-8, амилазы, оснований Шиффа, перекисной резистентности эритроцитов, метаболитов оксида азота, сочетавшиеся со снижением уровня В-клеток, IgM и IgG, НСТсп., НСТак., общего билирубина, трех параметров системы АОЗ. В качественном плане у пациентов с гипертонической болезнью I стадии зарегистрированы активация Т-супрессорного звена, накопление пула незрелых лимфоцитов, IgA, ЦИК, провоспалительного цитокина ИЛ-8, снижение 3 факторов гуморального иммунитета, кислородпродуцирующей способности нейтрофилов, дисбаланс системы АОЗ со стимуляцией 2 и супрессией 3 ее параметров. Таким образом, установлено преобладание альтернативных иммунологических изменений и в меньшей степени негативных — системы АОЗ.

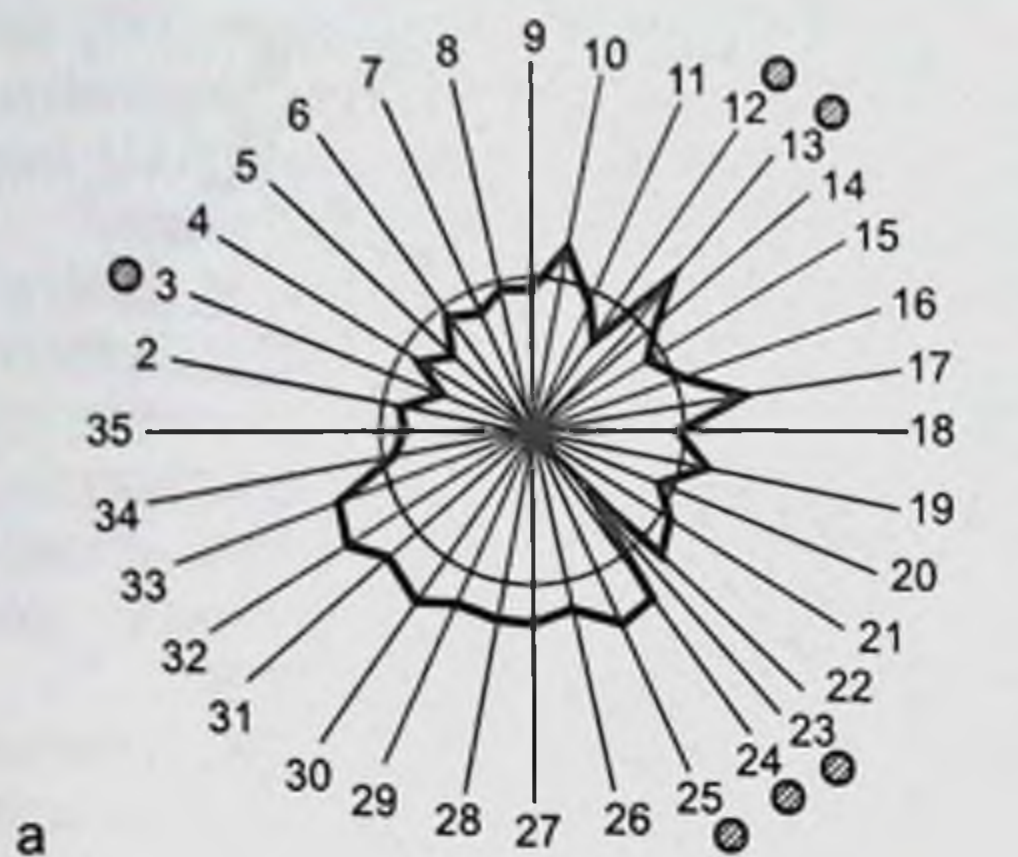
У пациентов с гипертонической болезнью II стадии значимыми оказались вариации 4 гематологических параметров, с преимущественной стимуляцией лимфо- и моноцитарного

Рис. 4.1. Иммунный статус у больных с гипертонической болезнью I стадии.

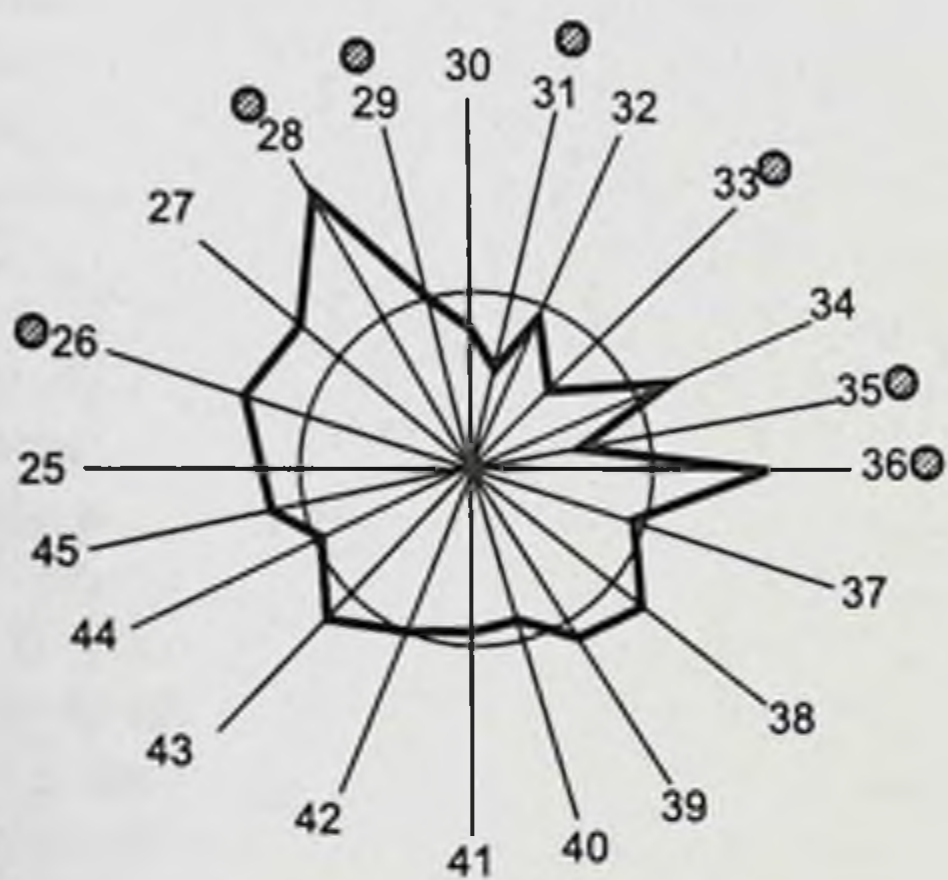
а, б — динамика средних значений; в — результаты частотного анализа, окружность — нормализованные параметры здоровых лиц, достоверность различий от заданного уровня ($p < 0,05$); 1 — эритроциты; 2 — гемоглобин; 3 — лейкоциты; 4 — эозинофилы; 5 — палочкоядерные нейтрофилы; 6 — сегментоядерные нейтрофилы; 7 — лимфоциты; 8 — моноциты; 9 — СОЭ; 10 — CD3⁺; 11 — CD4⁺; 12 — CD8⁺; 13 — CD16⁺; 14 — CD19⁺; 15 — IgG4; 16 — IgM; 17 — IgA; 18 — ЦИК; 19 — CD11b; 20 — ФП; 21 — ФЧ; 22 — НСТсп.; 23 — НСТак.; 24 — ИЛ-4; 25 — ИЛ-8; 26 — глюкоза крови; 27 — АсАТ; 28 — АлАТ; 29 — общий билирубин; 30 — мочевина; 31 — холестерин; 32 — липопротеиды; 33 — амилаза крови; 34 — общий белок; 35 — малоновый диальдегид; 36 — диеновые конъюгаты; 37 — кето-диены; 38 — основания Шиффа; 39 — ВЕ; 40 — общие тиолы; 41 — небелковые тиолы; 42 — белковые тиолы; 43 — ВГ; 44 — ОАО; 45 — АРА; 46 — СОД; 47 — К; 48 — П; 49 — Ц; 50 — ГП; 51 — ГР; 52 — ПРЭ; 53 — МОА; 54 — СОАК; 55 — БС. Условные обозначения см. «Список сокращений».



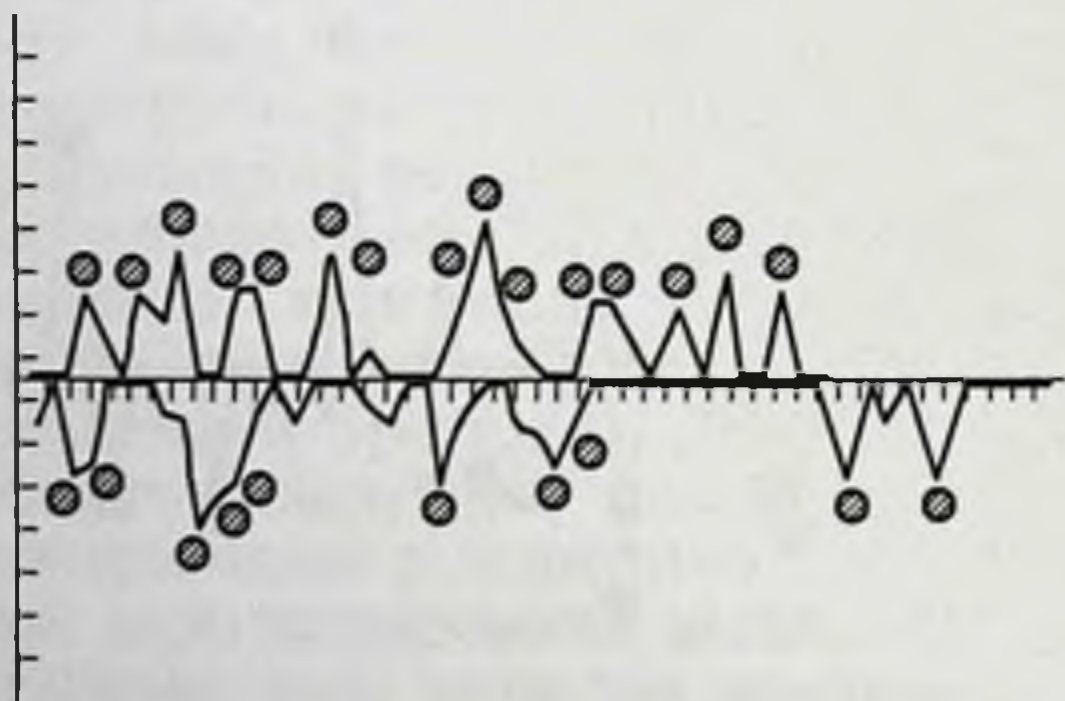
кровенных ростков, 8 иммунологических (снижение Т-клеток, Тх, Тс, НСТак., гипериммуноглобулинемия по классу А, накопление НК, ИЛ-4 и ИЛ-8), избыток глюкозы, холестерина, липопротеидов, малонового диальдегида, оснований Шиффа со снижением концентрации диеновых конъюгатов. Из 7 тестов, характеризующих систему АОЗ, по 3 наблюдали потенцирование, по 4 — угнетение реакций (рис. 4.2). Таким образом, выявлены монотонные вариации слагаемых иммунологической реактивности с количественным



а



б



в

Рис. 4.2. Иммуный статус у больных с гипертонической болезнью II стадии.

Обозначения такие же, как на рис. 4.1.

и качественным дрейфом метаболических параметров в сторону активации СРО и угнетения АОЗ по сравнению с таковыми при более легком течении патологии.

При гипертонической болезни III стадии характер вариаций в принципе сохранился (рис. 4.3). У больных зарегистрирована математически достоверная динамика 26 из 55 изученных параметров: 4 — гематологических, 10 — иммунологических, 3 — биохимических, 3 — характеризующих СРО, 3 — систему АОЗ. Так, у пациентов выявлена супрессивная динамика количества лейкоцитов, эозинофилов, лимфоцитов, носителей кластеров дифференцировки $CD3^+$, $CD4^+$, $CD19^+$, IgG, общих небелковых тиолов, восстановленного глутатиона, общей антиокислительной, антирадикальной активности липидов крови, каталазы, пероксидазы, и позитивная — количества моноцитов, натуральных киллеров, СОЭ, уровней IgM и IgA, ИЛ-4 и ИЛ-8, мочевины, холестерина, амилазы, диеновых конъюгатов, кетодиенов, оснований Шиффа, метаболитов оксида азота. Общие особенности изменения лабораторных показателей у больных со злокачественной артериальной гипертензией — паритетная разнонаправленная вариация иммунологических тестов

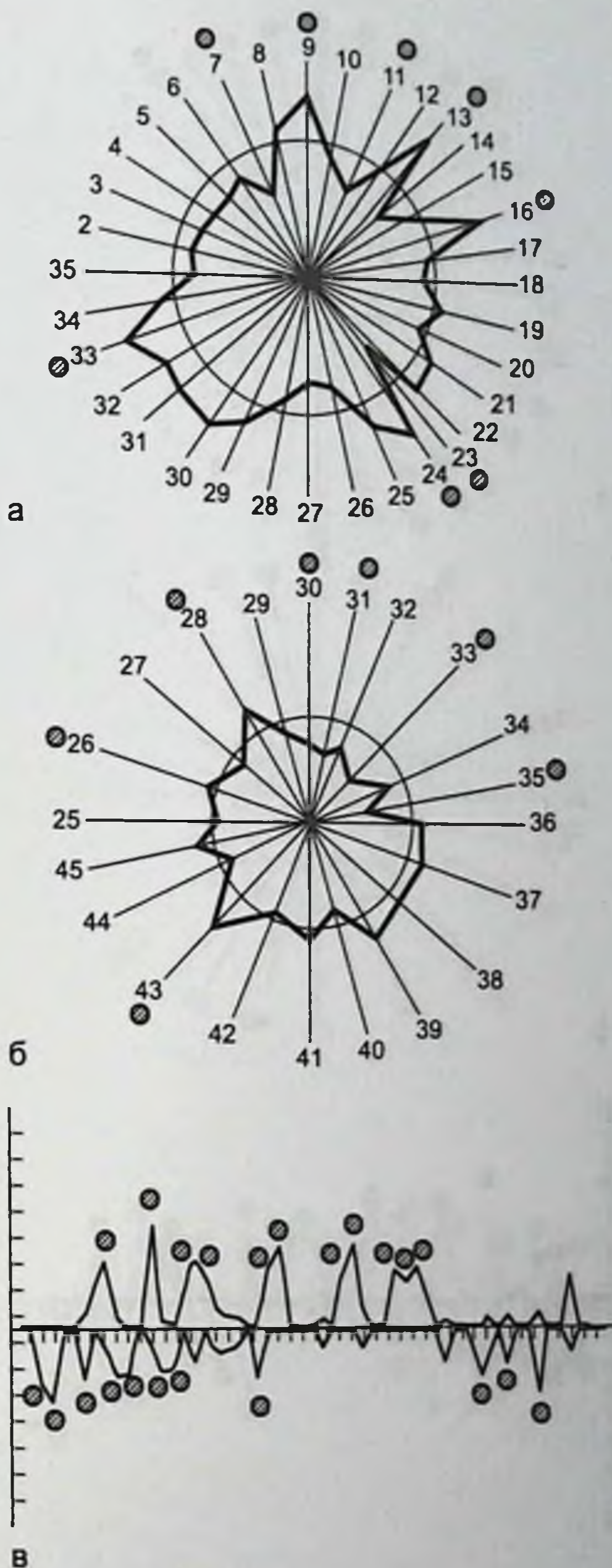
Рис. 4.3. Иммуный статус у больных с гипертонической болезнью III стадии.

Обозначения такие же, как на рис. 4.1.

на фоне гиперпродукции провоспалительных и противовоспалительных цитокинов с такой же динамикой гематобioхимических показателей, что сочеталось с накоплением продуктов перекисного окисления липидов и угнетением факторов АОЗ.

Таким образом, по мере утяжеления артериальной гипертензии с I до III стадии происходит прогрессивное количественное усугубление патологии с увеличением качественных нарушений, свидетельствующим о максимальном подавлении кислородпродуцирующей активности нейтрофилов в сочетании с накоплением лимфоцитов, не несущих рецепторов зрелых Т- и В-клеток на фоне роста концентрации небелковых тиолов, оснований Шиффа, уменьшения концентрации восстановленного глутатиона, антирадикальной активности сыворотки крови и др. Гипертонический криз способствовал увеличению числа измененных параметров — 31: 13 иммунологических, 5 биохимических, 4 гематологических, 9 СРО и АОЗ.

На рис. 4.4 видно, что среди измененных показателей уменьшенное по сравнению с нормативными значениями количество



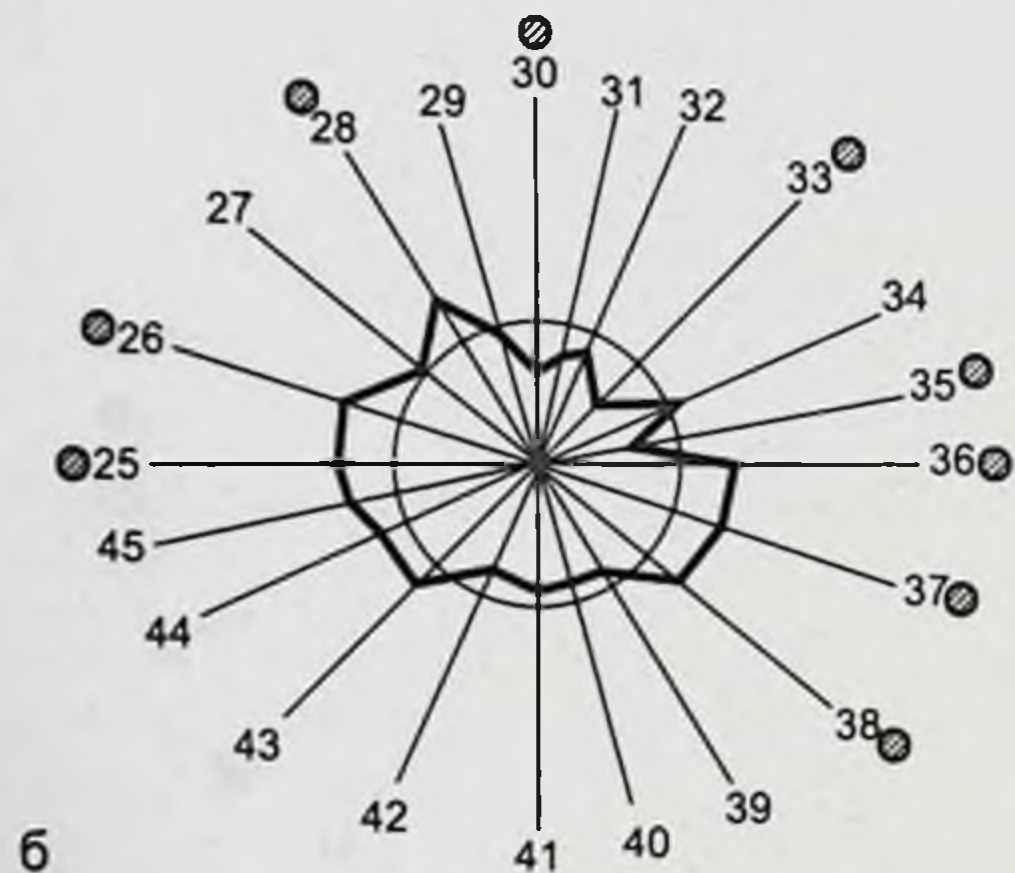
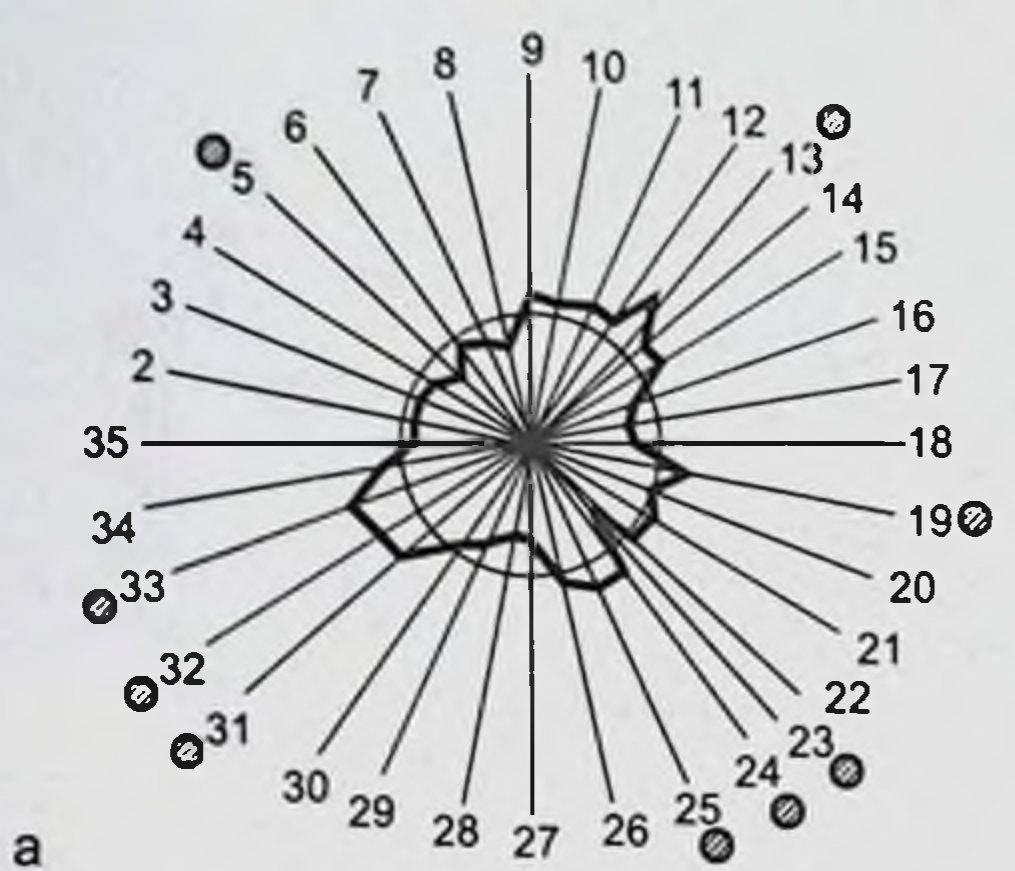


Рис. 4.4. Иммуный статус у больных с гипертоническим кризом.

Обозначения такие же, как на рис. 4.1.

эозинофилов, незрелых гранулоцитов, лимфоцитов, Т-клеток, Т-хелперов, В-лимфоцитов, снижение уровней IgG, HCTак., небелковых тиолов, восстановленного глутатиона, увеличенные уровни IgA, ЦИК, HCTсп., ИЛ-4, ИЛ-8, холестерина, ЛПП, амилазы, малонового диальдегида, диеновых конъюгатов, оснований Шиффа, супероксиддисмутазы, каталазы, пероксидазы, метаболитов оксида азота.

Анализ тенденций изменений показал наличие преобладающего стимулирующего потенциала ряда параметров, включая уровни ИЛ-4 и ИЛ-8, холестерина, ЛПП, 8 факторов системы АОЗ и др.

Острая гипертоническая энцефалопатия обусловила значимую динамику 29 параметров: 3 гематологических, 12 иммунологических, 5 биохимических,

4 СРО, 5 системы АОЗ, что было меньше, чем при гипертоническом кризе (рис. 4.5).

Качественные изменения показателей оказались следующими. В число увеличенных параметров входили количество В-лимфоцитов, ЦИК, уровни IgA, IgG, IgM, ИЛ-4, ИЛ-8, мочевины, ЛПП, общего белка, холестерина, амилазы, малонового диальдегида, кетодиенов, оснований Шиффа, каталазы, пе-

Рис. 4.5. Иммунный статус у больных с острой гипертонической энцефалопатией.

Обозначения такие же, как на рис. 4.1.

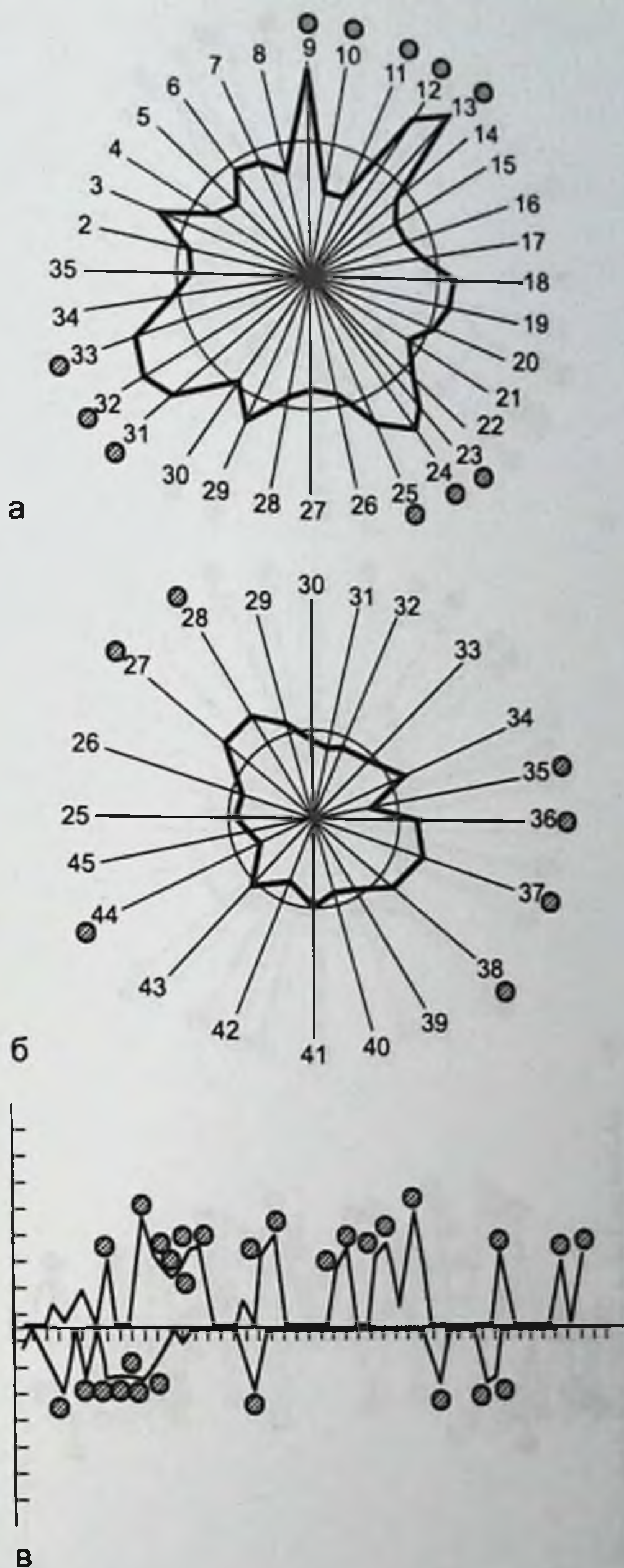
роксидазы, метаболитов оксида азота, битирозинновых сшивок, общая окислительная активность биоантиоксидантов. В число сниженных вошли следующие показатели: количество палочкоядерных лейкоцитов, лимфоцитов, Т-клеток, Т-хелперов, НСтАк., небелковых тиолов, СО-концевых остатков аминокислот, антирадикальная активность липидов крови.

При частотном анализе, определяющем риск индукции стимуляции или супрессии величин параметров в общей популяции больных, выявлена достоверная возможность разнонаправленной динамики СОЭ, количества Т-супрессоров и натуральных киллеров.

В данном случае также прослеживается нарастание активирующего потенциала действия ОГЭП на слагаемые иммунологического (в основном по В-звену и цитокинам), биохимического и некоторых других параметров лабораторного статуса.

В количественном плане ТИА обусловила динамику, практически аналогичную таковой при ОГЭ, по 28 параметрам (рис. 4.6).

При определении вектора динамики параметров зафиксированы тенденция к эозинопении, некоторое угнетение грану-



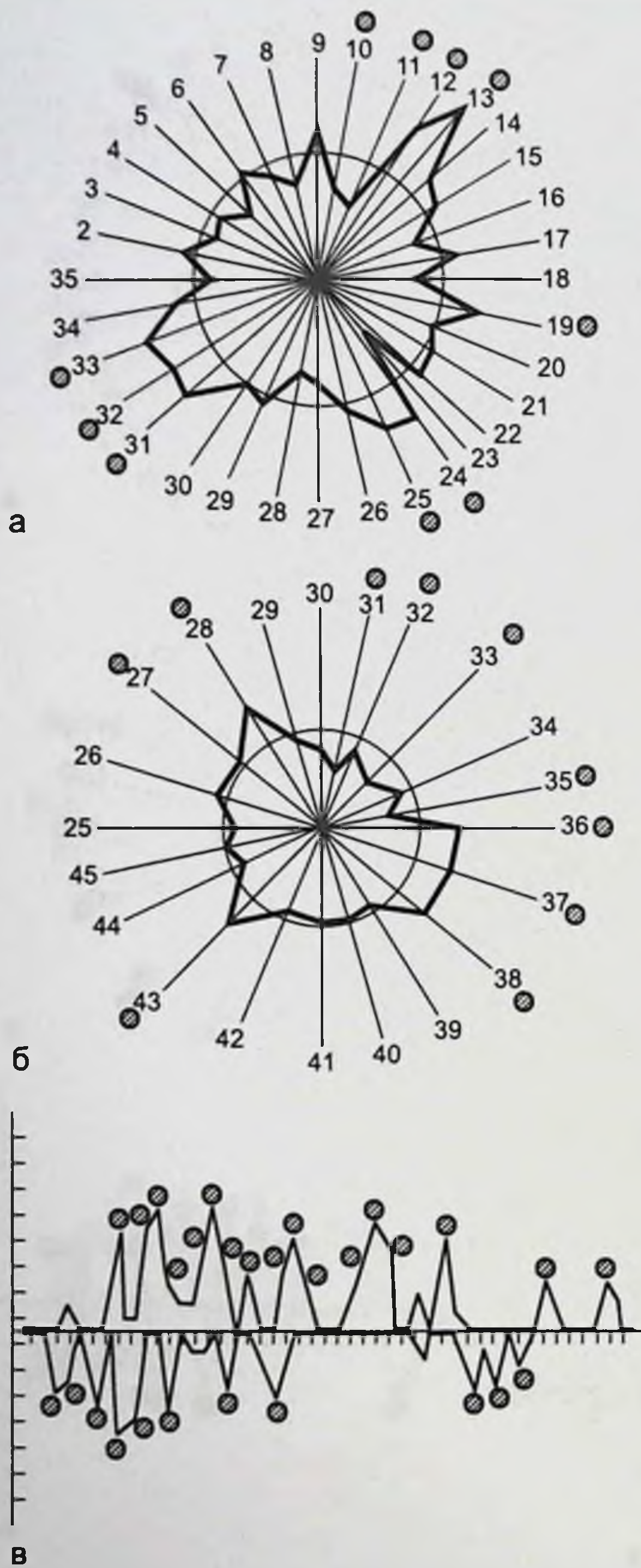


Рис. 4.6. Иммунный статус у больных с транзиторной ишемической атакой.

Обозначения такие же, как на рис. 4.1.

лоцитарного и моноцитарного ростков крови, уменьшение содержания основных популяций лимфоидных клеток, а также НСАк., небелковых тиолов, восстановленного глутатиона, АРА, что сочеталось с увеличением СОЭ, количества Т-супрессоров, натуральных киллеров (НК), повышения уровней IgA, ЦИК, ИЛ-4, ИЛ-8, глюкозы, мочевины, ЛПП, амилазы, оснований Шиффа, каталазы, пероксидазы, метаболитов оксида азота, активности супероксиддисмутаза.

Обращает на себя внимание состояние преимущественной стимуляции гематологических, биохимических, иммунологических параметров (Т-супрессоры, нуллеры, IgA, ЦИК, фагоцитоз, ИЛ-4 и ИЛ-8), а также ряда показателей, относящихся к системе АОЗ.

В принципе состояние лабораторного статуса при ТИА можно охарактеризовать как метаболический взрыв, ассоциированный с активацией Т-супрессорного звена иммунитета, накоплением незрелых лимфоцитов, ЦИК, про- и противовоспалительных интерлейкинов, оснований Шиффа с подавлением кислородпродуцирующей функции нейтрофилов периферической крови.

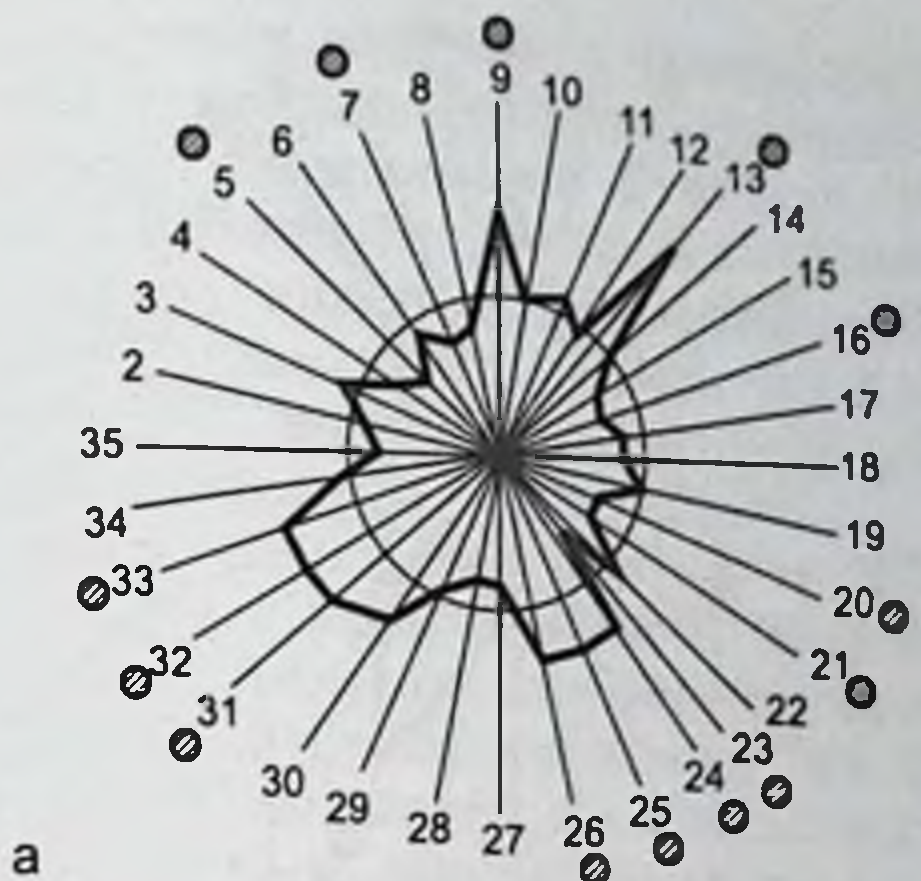
Рис. 4.7. Иммунный статус у больных с ишемическим инсультом.

Обозначения такие же, как на рис. 4.1.

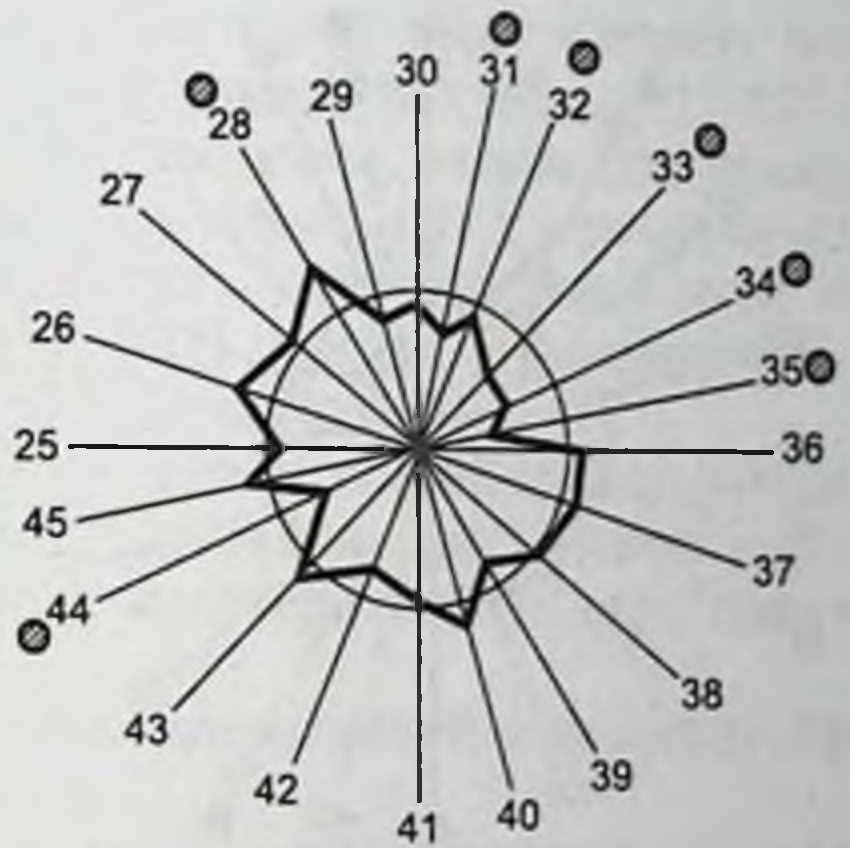
Ишемический инсульт характеризуется выраженными вариациями слагаемых иммунного статуса: 5 гематологических, 14 иммунологических, 4 рутинных биохимических, по 3 СРО и системы АОЗ (рис. 4.7).

В числе супрессированных тестов значились эозинофилы, незрелые гранулоциты, моноциты, Т-клетки, их регуляторные субпопуляции с хелперными и супрессорными свойствами, В-лимфоциты, активированный тест с нитросиним тетразолием, общие, небелковые, белковые тиолы, восстановленный глутатион, антирадикальная активность липидов крови, активность глутатионредуктазы, перекисная резистентность эритроцитов, метаболиты оксида азота, что сочеталось со стимуляцией уровня общих недифференцированных лимфоцитов, СОЭ, натуральных киллеров, IgA, НСТсп., ИЛ-4 и ИЛ-8, глюкозы, холестерина, ЛПП, амилазы, кетодиенов, оснований Шиффа, витамина Е и др.

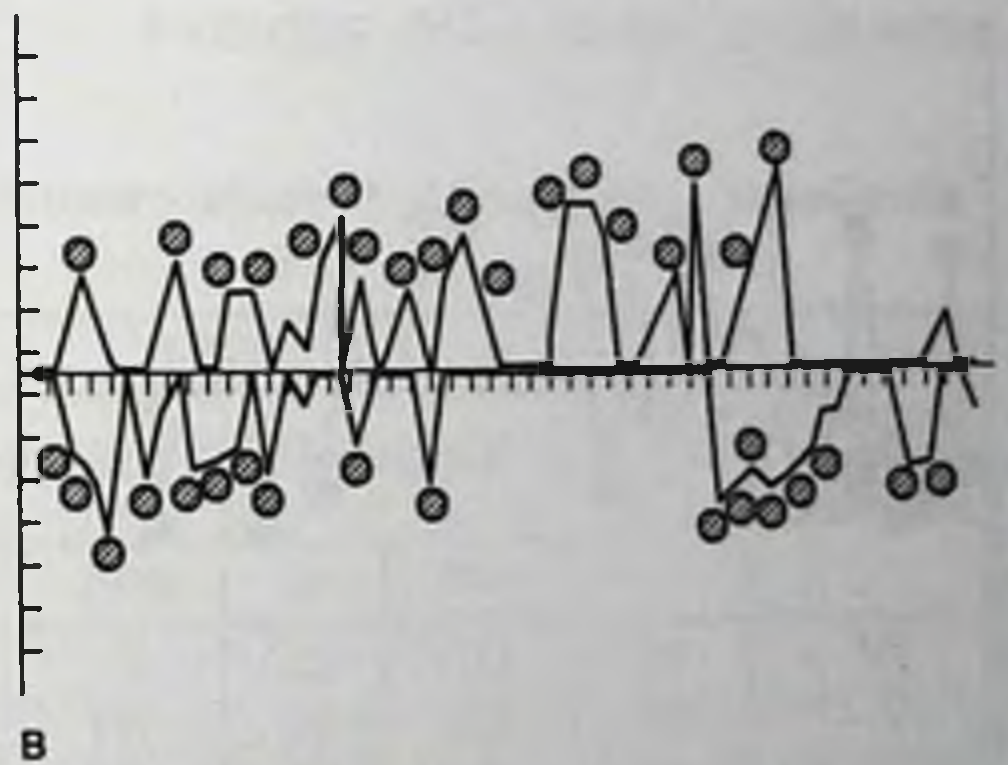
Таким образом, при ишемическом инсульте наблюдаются подавление клеточно-обусловленных иммунных реакций, некоторое торможение созревания лимфоцитов, дисбаланс ки-



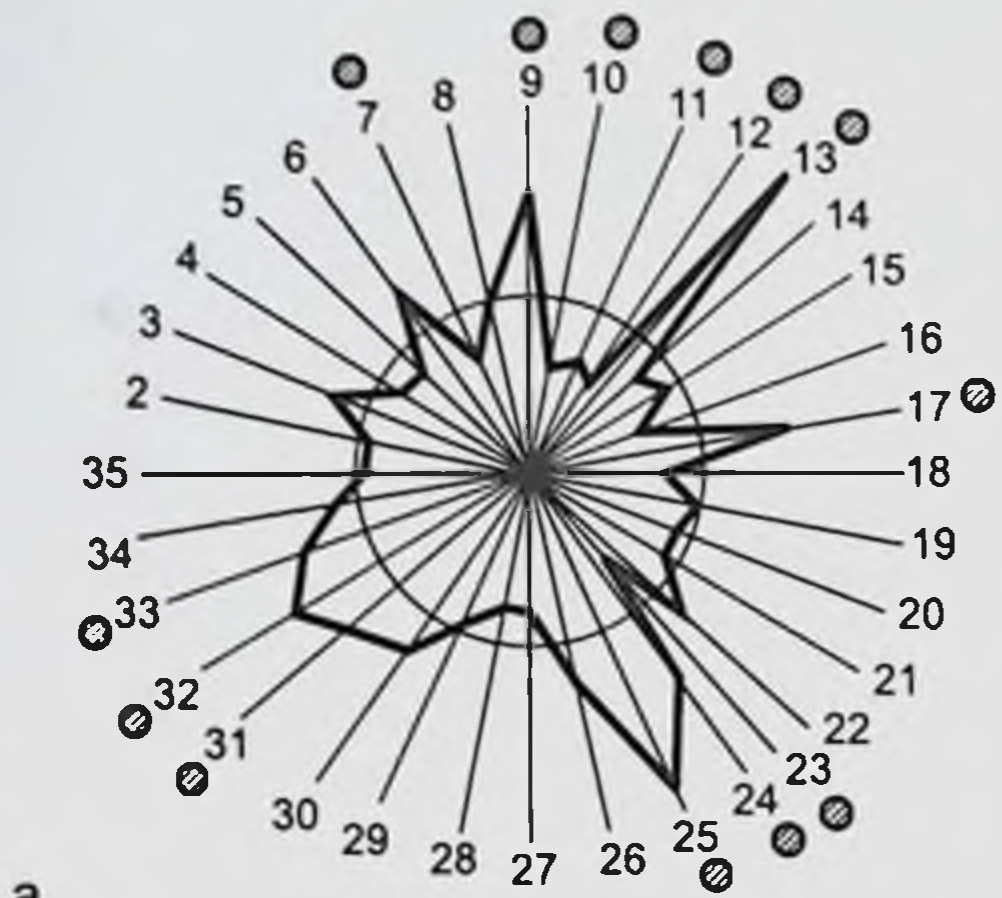
а



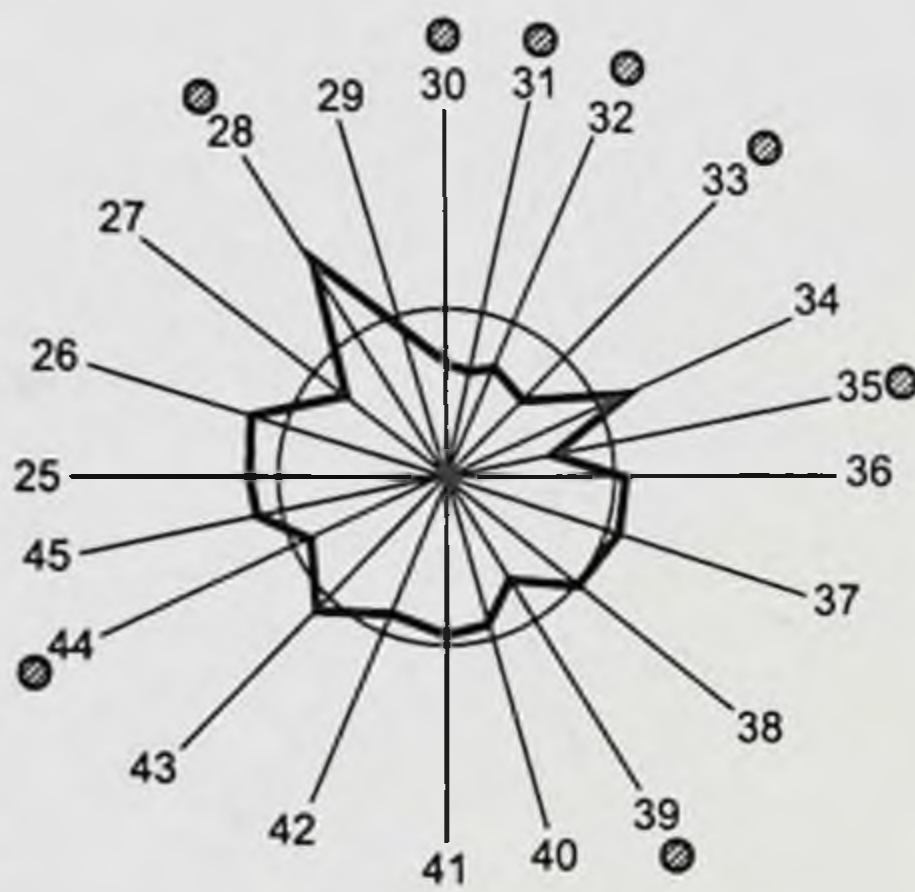
б



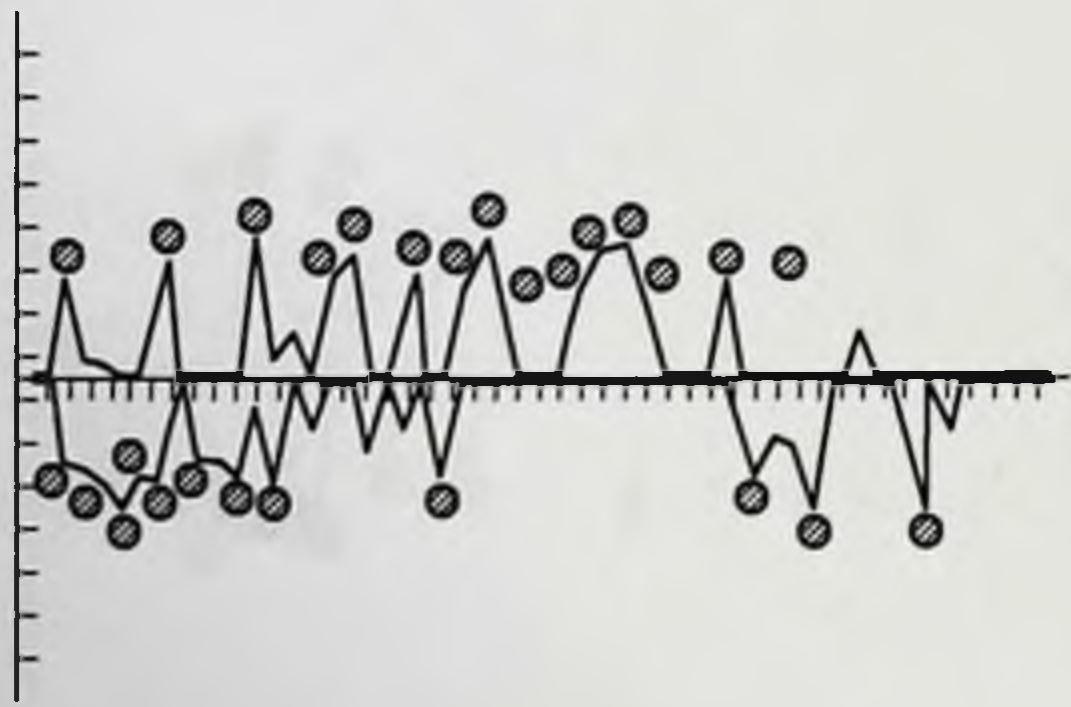
в



а



б



в

Рис. 4.8. Иммуный статус у больных с геморрагическим инсультом. Обозначения такие же, как на рис. 4.1.

слородпродуцирующей способности нейтрофилов, увеличение вовлечения в патогенез заболевания факторов АОЗ, в основном неферментативного звена, с негативным вектором, что сочеталось с накоплением продуктов СРО липидов и белков.

У пациентов с геморрагическим инсультом зарегистрирована значимая вариация 32 иммунных параметров (рис. 4.8): 11 иммунологических, 5 биохимических, 7 гематологических, 9 СРО и системы АОЗ.

В целом при данной тяжелой патологии был установлен приоритет иммуносупрессивного потенциала над стимулирующим: по эозинофилам, незрелым и зрелым гранулоцитам, лимфоцитам, гематологическим показателям, Т- и В-клеткам, фагоцитарному показателю, фагоцитарному числу, НСТак. (иммунологические реакции); общим, белковым, небелковым тиолам;

витамину Е, антирадикальной активности липидов крови, пероксидазе, церулоплазмину (АОЗ) и соответственно увеличении СОЭ, IgA, НК, НСТсп., ИЛ-4, ИЛ-8, глюкозы, холестерина, ЛПП, амилазы, кетодиенов, оснований Шиффа, витамина Е.

Складывается впечатление, что в патогенезе геморрагического инсульта задействовано угнетение гранулоцитарного и лимфоцитарного ростков крови, образования Т-клеток, резервного кислородного метаболизма нейтрофилов в сочетании с гипериммуноглобулинемией по классу А, избытком НК, увеличением величины НСТсп., накоплением ИЛ-8, что в целом можно классифицировать как дисбаланс иммунной системы с некоторой тенденцией к снижению уровня АОЗ.

Для сравнительной характеристики особенностей измененный слагаемых иммунного статуса в зависимости от вида нозологической формы cerebrovascularных заболеваний использовали ранговый метод, суть которого заключается в определении динамики изученных показателей по сравнению с нормативным уровнем с определением рангов [Земсков А. М. и др., 1999, 2005], на основании которых выстраивают рейтинг показателей с понижающимся вектором (табл. 4.1; 4.2).

Установлено, что наиболее выраженная динамика гематологических тестов зарегистрирована у больных с геморрагическим инсультом, менее значительная — при ишемическом инсульте и гипертонической болезни III стадии, минимальная — при гипертонической болезни I стадии.

При аналогичном анализе изменений слагаемых иммунного статуса выявлены полярные вариации при ишемическом инсульте, гипертоническом кризе и артериальных гипертензиях с разной стадией процесса.

Результаты изучения рутинных показателей свидетельствуют об их монотонном изменении.

Динамика продуктов СРО оказалась независимой от тяжести патологии. В то же время факторы АОЗ были предельно

Таблица 4.1. Динамика иммунного статуса у больных с cerebrovascularными заболеваниями

Нозологическая форма	Динамика средних значений показателей		Анализ				Σ	Уровень эффективности
			частотный		итоговый			
	п	ранг	п	ранг	п	ранг		
ГБ-I	8	VI	18	VI	21	VIII	18	VI
ГБ-II	13	VI	24	IV	27	VII	17	V
ГБ-III	14	V	23	V	29	V	15	IV
ГК	18	III	24	IV	31	III	10	III
ОГЭП	17	IV	28	II	30	IV	10	III
ТИА	19	II	28	II	28	VI	10	III
ИИ	19	II	37	I	35	I	4	I
ГИ	20	I	27	III	32	II	6	II

Условные обозначения. Σ — сумма рангов, остальные обозначения см. текст.

Таблица 4.2. Рейтинг динамики иммунных показателей у больных с цереброваскулярными заболеваниями в результате проведенного рангового анализа

Вид анализа	Рейтинг анализа							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Определение динамики показателей: гематологических	ГИ	ИИ ГБ-III	ТИА ГБ-II	ОГЭП ГК	ГБ-I	—	—	—
иммунологических	ИИ	ГК	ТИА ОГЭП	ГИ	ГБ-III ГБ-I	ГБ-II	—	—
биохимических	ГИ ОГЭП ГБ-II	ИИ ТИА	ГК ГБ-III ГБ-I	—	—	—	—	—
СРО	ОГЭП	ГБ-III	ГК ГБ-II	ИИ	ГИ ТИА ГБ-I	—	—	—
АОЗ	ИИ	ГИ ГК ГБ-III	ТИА ГБ-II	ОГЭП ГБ-I	—	—	—	—
Суммарная динамика показателей	ИИ	ГИ	ТИА ОГЭП ГК	ГБ-III	ГБ-II	ГБ-I	—	—
Стимулирование показателей	ОГЭП	ТИА ГК	ГБ-III ГБ-II	ИИ ГИ	ГБ-I	—	—	—
Супрессирование показателей	ИИ ГИ	ГК ГБ-III	ГБ-II	ГБ-I	ТИА	ОГЭП	—	—

Условные обозначения см. текст.

изменены при 2 видах инсульта, гипертоническом кризе, минимально — при гипертонической болезни I степени и острой гипертонической энцефалопатии.

В целом по снижающейся выраженности суммарных вариаций лабораторных показателей все 8 нозологических форм расположились в следующем порядке: ишемический инсульт, геморрагический инсульт, транзиторная ишемическая атака, острая гипертоническая атака, гипертонический криз, гипертоническая болезнь III, II и I степеней, что свидетельствует о прямой зависимости тяжести патологического процесса у обследованных больных от количества измененных параметров.

При определении вектора этих вариаций установлено, что реализация стимулирующего потенциала в общем не была связана со степенью выраженности болезни. Так, предельная позитивная динамика показателей документирована при ОГЭП, а низкая — при ишемическом и геморрагическом инсультах.

В то же время при мозговых катастрофах, гипертоническом кризе и злокачественной артериальной гипертензии факторы АОЗ были однозначно подавлены, свидетельствуя недостаточность коррекции окислительного взрыва у больных. При этом влиянии транзиторной ишемической атаки и ОГЭП на эти механизмы было минимальным.

При анализе не выявлено четкой зависимости стимуляции СРО от степени поражения, хотя некоторая стимуляция все же отмечена.

Основным правилом реагирования любых, в том числе биологических, систем является вовлечение в патологический процесс всех компонентов без учета так называемых профильных показателей.

Так, для цереброваскулярных заболеваний патогномоничны не только параметры систем СРО—АОЗ, но и гематологические, иммунологические, рутинные биохимические и другие реакции. Один из методов их оценки — корреляционно-регрессионный анализ внутри- и внесистемных ассоциаций. При этом особый интерес представляет учет так называемых ключевых зависимостей диагностически значимых параметров, объединенных в формулу расстройств, с другими слагаемыми иммунного статуса при каждой из нозологических форм. В табл. 4.3 приведены типовые формы расстройств иммунной системы (ФРИС) при каждой нозологической форме, рассчитанные с помощью К_j.

Установлено, что ключевыми мишенями патологии, отображенными из 55 показателей при артериальной гипертензии I стадии, оказались иммунологические тесты — НСТак₂⁻ IgA₂⁻ Тс₂⁻, демонстрирующие угнетение резервной кислородпродуцирующей способности нейтрофилов, гипериммуноглобулинемию по классу А, накопление Т-супрессоров.

Т а б л и ц а 4.3. Ключевые показатели иммунных расстройств в зависимости от исходного характера цереброваскулярных заболеваний

Нозологическая форма	ФРИС
Гипертоническая болезнь: I степени	НСТак ₂ ⁻ IgA ₂ ⁻ Тс ₂ ⁻
II »	IgA ₂ ⁻ НСТ ₂ ⁻ Тс ₂ ⁻
III »	НСТак ₃ ⁻ НК ₂ ⁻ Небелковые тнолы ₁ ⁻
Гипертонический криз	НСТак ₃ ⁻ НК ₃ ⁻ Диеновые конъюгаты ₂ ⁻
Острая гипертоническая энцефалопатия	НК ₃ ⁻ НСТак ₂ ⁻ Основания Шиффа ₂ ⁻
Транзиторная ишемическая атака	НК ₃ ⁻ НСТак ₂ ⁻ Основания Шиффа ₂ ⁻
Ишемический инсульт	НК ₃ ⁻ АРА ₂ ⁻ Основания Шиффа ₂ ⁻
Геморрагический инсульт	НК ₃ ⁻ ИЛ-8 ₃ ⁺ Основания Шиффа ₃ ⁻

Условные обозначения см. текст.

При артериальной гипертензии средней степени выраженности набор маркеров оказался аналогичным, но с некоторым изменением порядка расположения — IgA_2^+ HC_{Tak}^- Tc_2^+ .

Тяжелая (злокачественная) артериальная гипертензия также способствовала угнетению метаболизма фагоцитов, но предельной степени. Кроме того, у пациентов зафиксированы накопление носителей маркера $CD16^+$ и снижение неферментативного фактора системы АОЗ: $HC_{Tak}^-NK_2^-$ Небелковые тиолы₁.

Гипертонический криз обусловил такие же изменения диагностически значимых маркеров с заменой снижения показателя АОЗ на стимуляцию фактора ПОЛ: $HC_{Tak}^-NK_3^+$ Диеновые конъюгаты₂, что отражает рост метаболического компонента в механизме развития заболевания.

Острая гипертоническая энцефалопатия и транзиторная ишемическая атака сформировали одинаковые ФРИС с заменой накопления диеновых конъюгатов на основания Шиффа — маркеров хронизации избыточной активации СРО: $NK_3^-HC_{Tak}^-$ Основания Шиффа₂.

При тяжелых мозговых катастрофах (ишемический и геморрагический инсульты) состав типовых формул изменился. При ишемическом инсульте регистрировали смену преимущественного угнетения кислородного метаболизма нейтрофилов на подавление антирадикальной активности липидов крови, относящихся к системе антиоксидантной защиты. В целом для типовых вариаций при данном заболевании характерно накопление популяции лимфоидных клеток с кластером дифференцировки $CD16^+$ на фоне снижения показателя АОЗ и увеличения показателей СРО. Геморрагический инсульт способствовал повышению уровня натуральных киллеров, оснований Шиффа и, в отличие от ишемического, — гиперпродукции ИЛ-8 (провоспалительного цитокина).

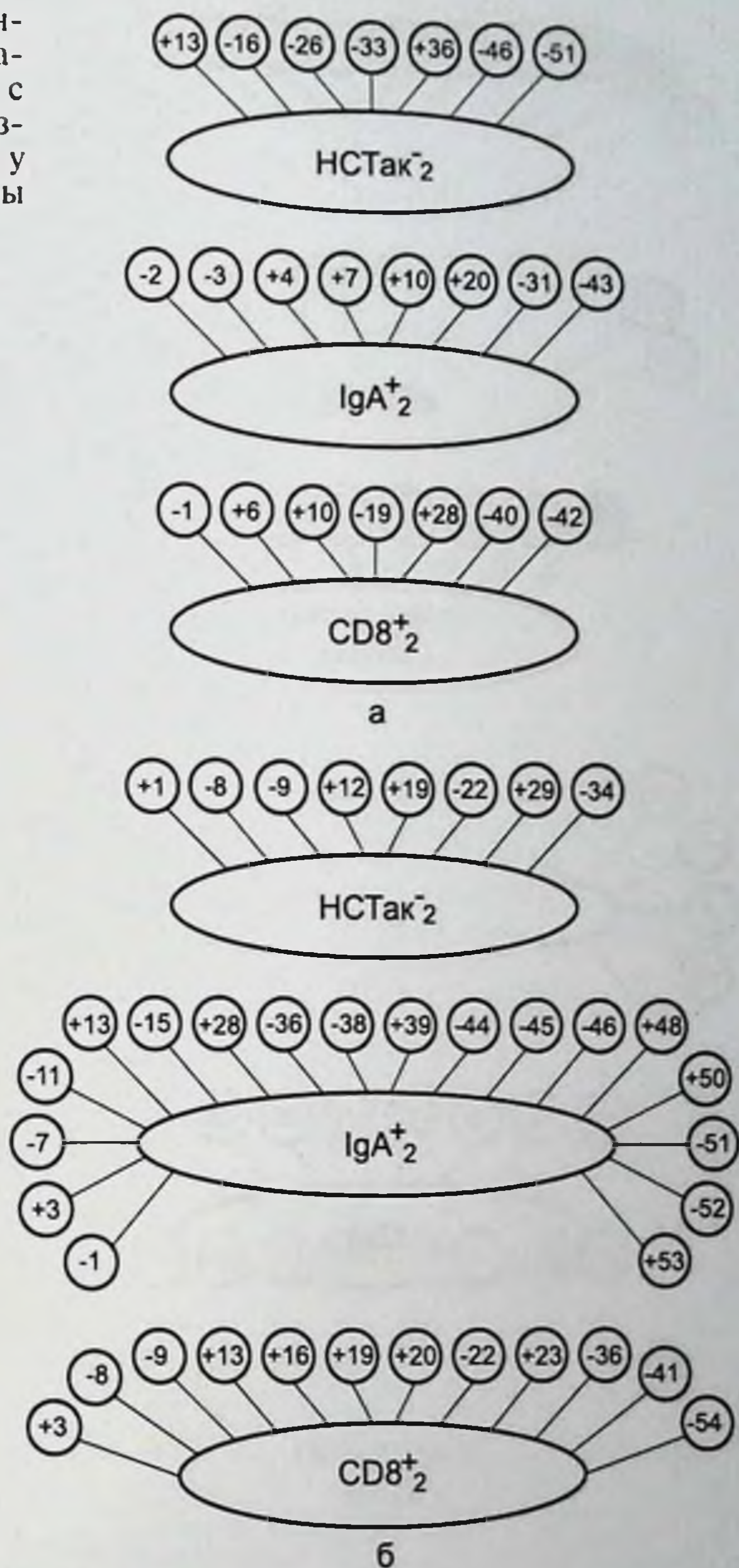
Таким образом, по мере утяжеления исхода цереброваскулярных заболеваний происходит дрейф слагаемых типовых формул расстройств иммунной системы, к которым вначале относят исключительно параметры иммунной системы (IgA , Т-супрессоры, HC_{Tak}), затем появляются свидетельства угнетения процессов созревания лимфоцитов, активности антиоксидантной системы, накопления продуктов ПОЛ, достигая своего максимума при ишемическом инсульте. В то же время при другом его варианте (геморрагическом) к указанным механизмам присоединяется переизбыток цитокина ИЛ-8.

Дополнительную информацию дает определение интегративной активности ключевых параметров, измеренное числом образовавшихся связей иммунологических и других изученных показателей (рис. 4.9—4.16).

Установлено, что при гипертонической болезни I стадии общее количество значимых ассоциаций составило 22, включая в основном иммунологические тесты и факторы АОЗ (рис. 4.9).

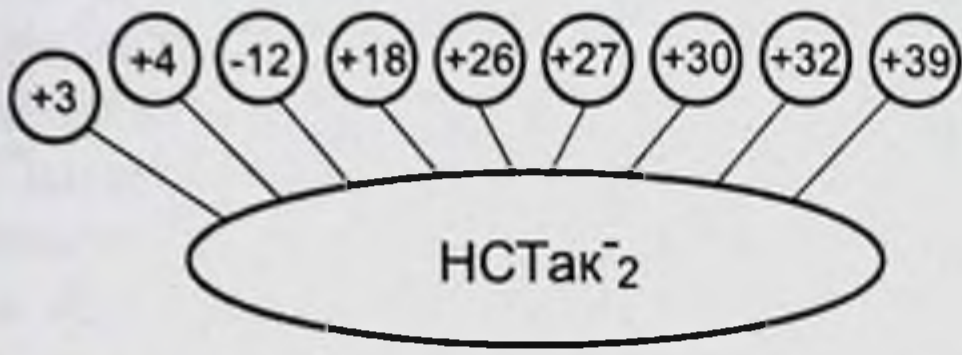
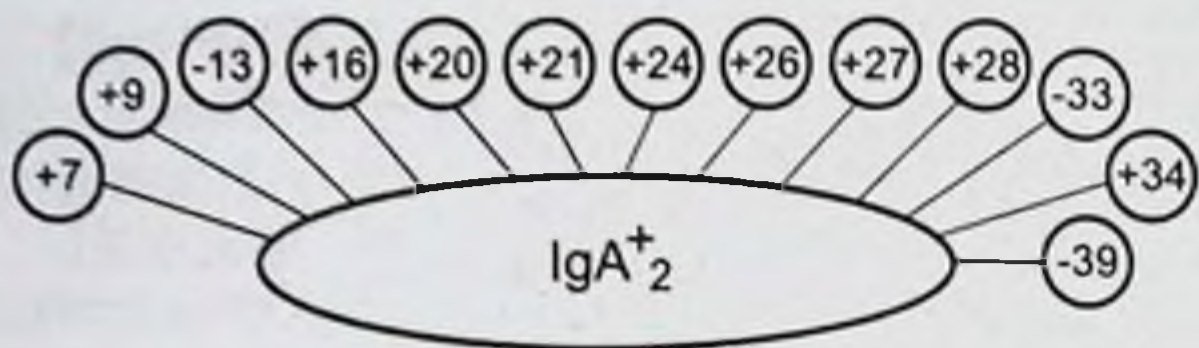
Рис. 4.9. Корреляционные связи ключевых параметров у больных с гипертонической болезнью I стадии (а) и у здоровых лиц из группы контроля (б).

Обозначения см. рис. 4.1.

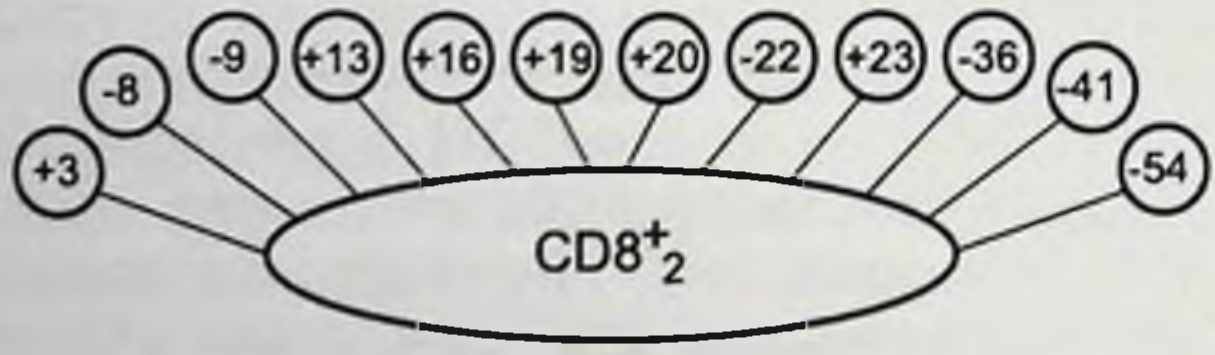
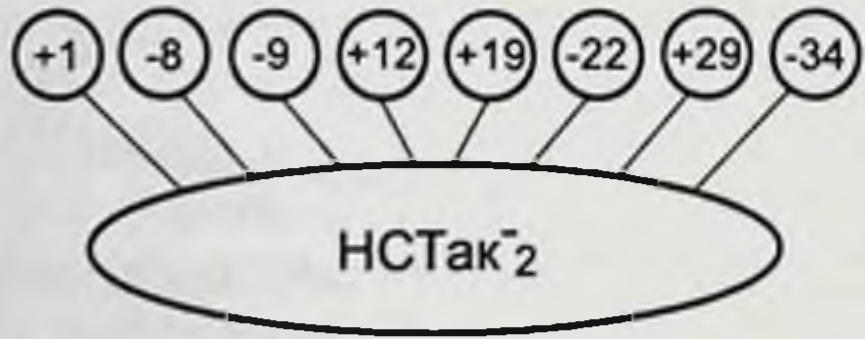
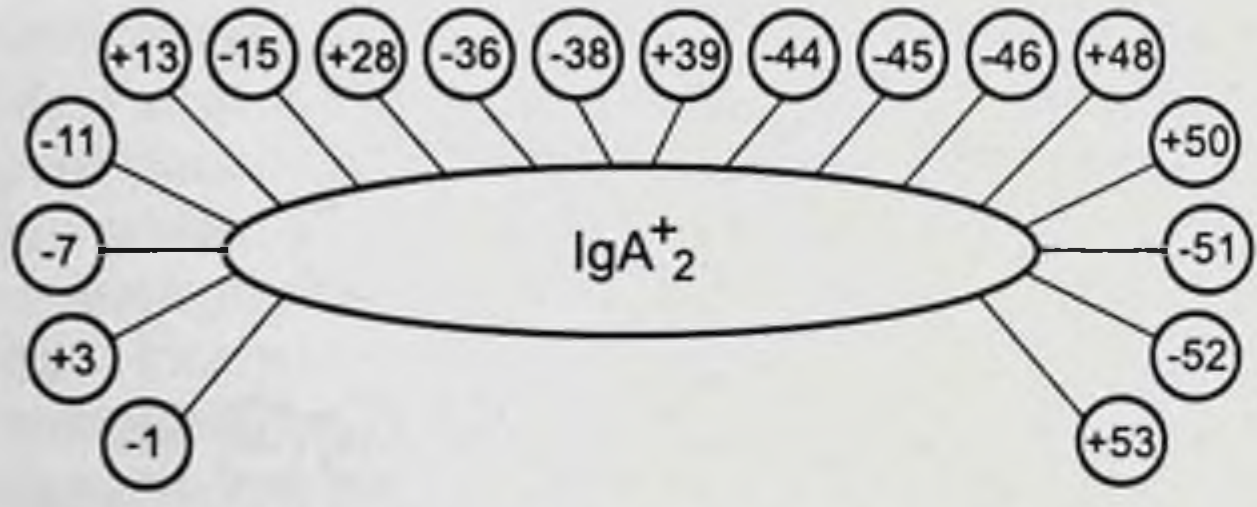


Гипертоническая болезнь II и III стадий обусловила образование в сумме 30 взаимозависимостей с сохранением той же закономерности (рис. 4.10; 4.11).

При гипертоническом кризе картина изменилась (рис. 4.12). Общее число связей возросло до 35. При этом ориентация динамики примерно равномерно распределилась на иммунологические тесты, продукты СРО и факторы АОЗ. По-видимому,



а



б

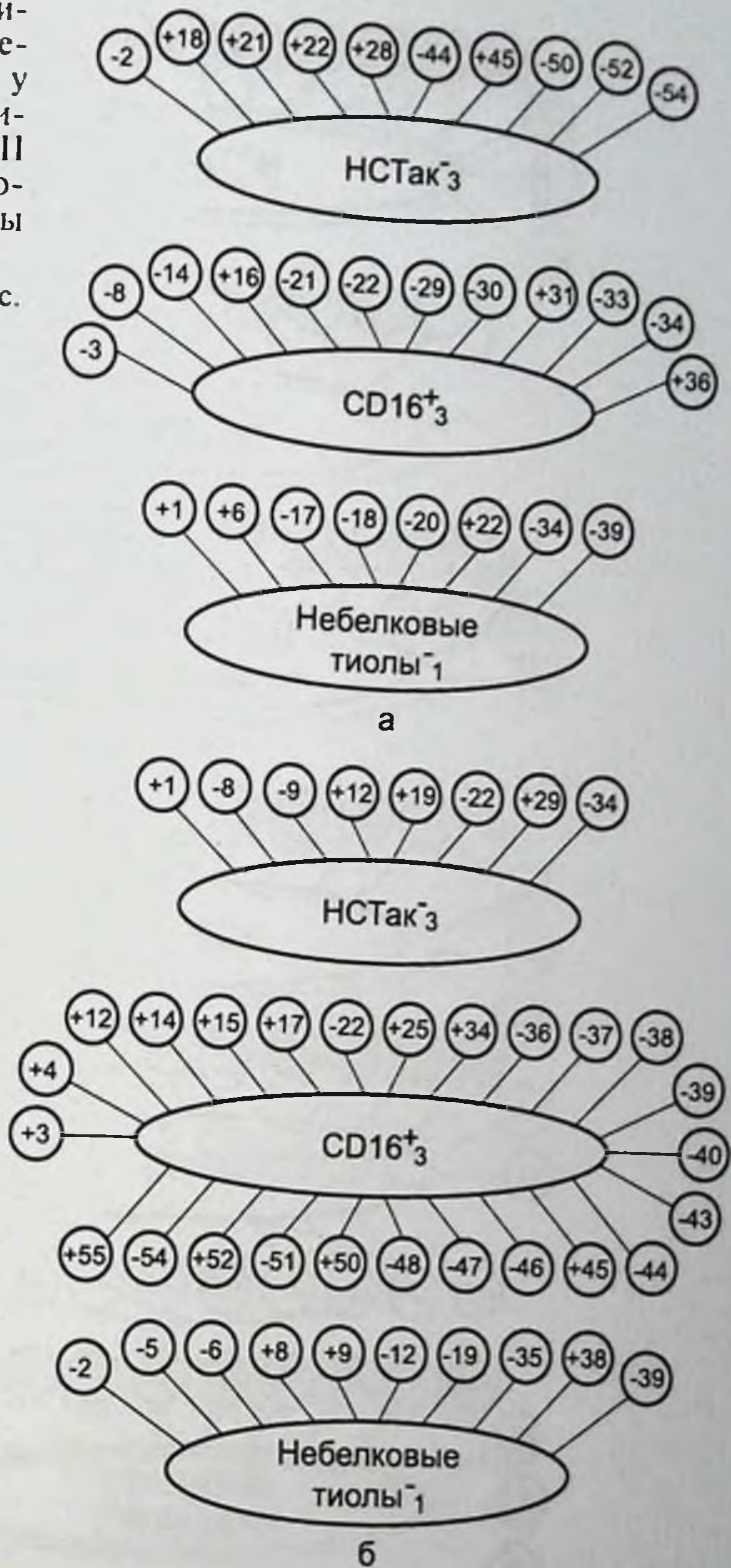
Рис. 4.10. Корреляционные связи ключевых параметров у больных с гипертонической болезнью II стадии (а) и у здоровых лиц из группы контроля (б). Обозначения см. рис. 4.1.

это свидетельствует о том, что гипертонический криз, по результатам данного анализа, существенно отличается от гипертонической болезни независимо от ее стадии.

У пациентов с острой гипертонической энцефалопатией установлено новое качество. На фоне увеличения числа ассоциаций (40) преимущественными оказались связи иммуноло-

Рис. 4.11. Корреляционные связи ключевых параметров у больных с гипертонической болезнью III стадии (а) и у здоровых лиц из группы контроля (б).

Обозначения см. рис. 4.1.



гических параметров с факторами АОЗ и ПОЛ. В данном случае образование внутрисистемных связей факторов иммунной резистентности между собой оказалось непатогномоничным (рис. 4.13).

При транзиторной ишемической атаке с таким же количеством корреляционных связей (40) их распределение в зависи-

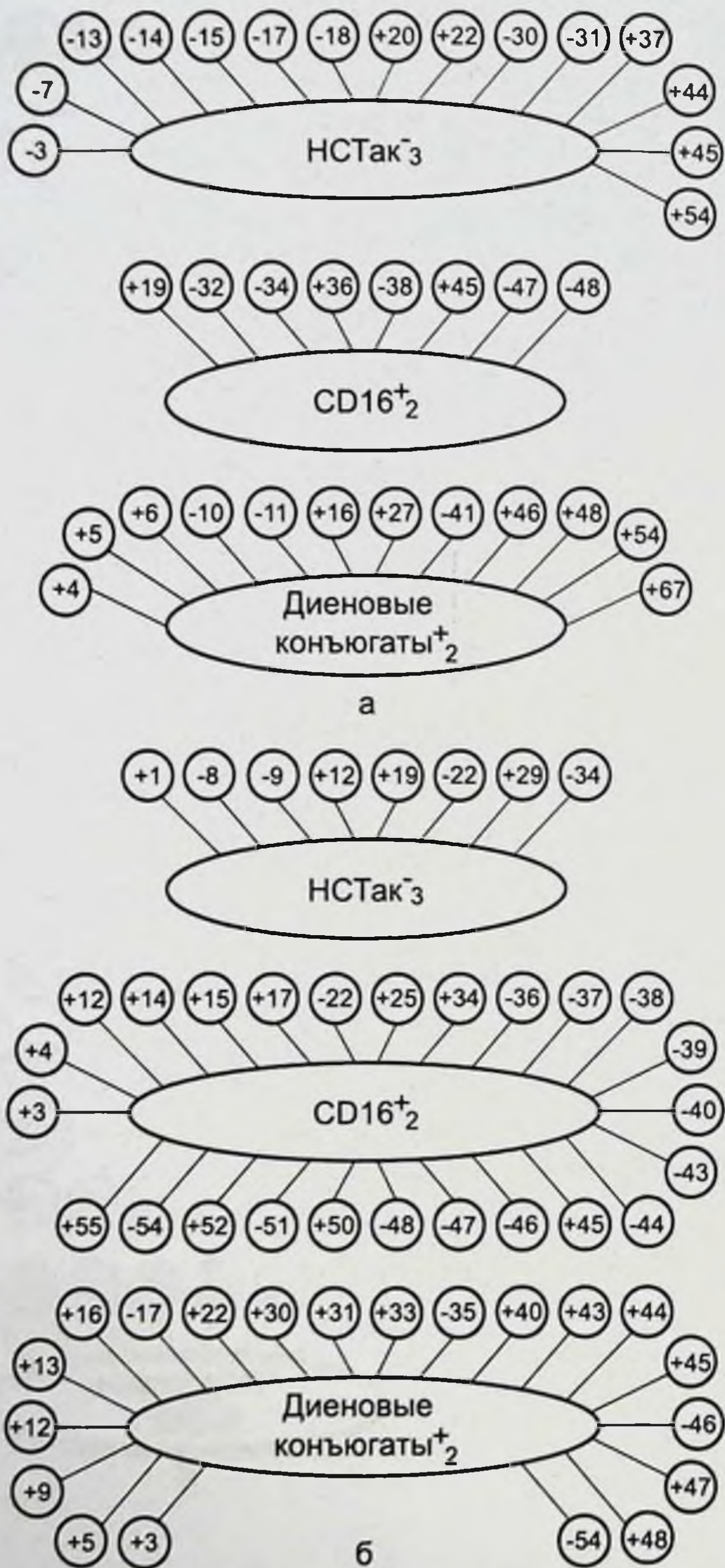
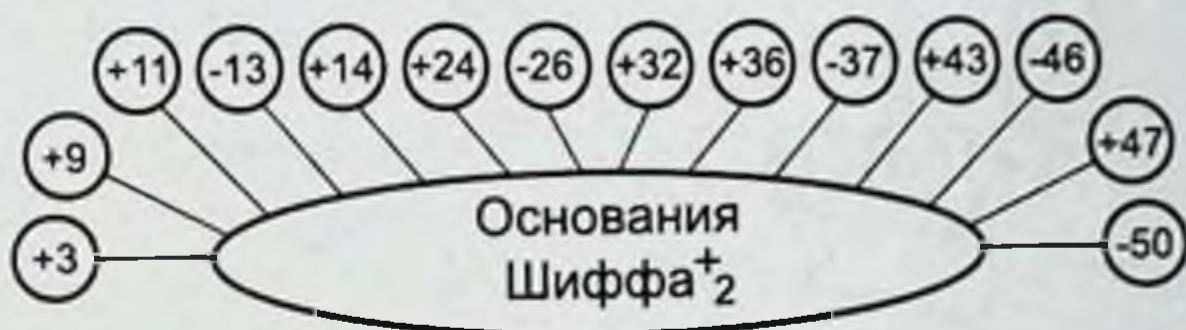
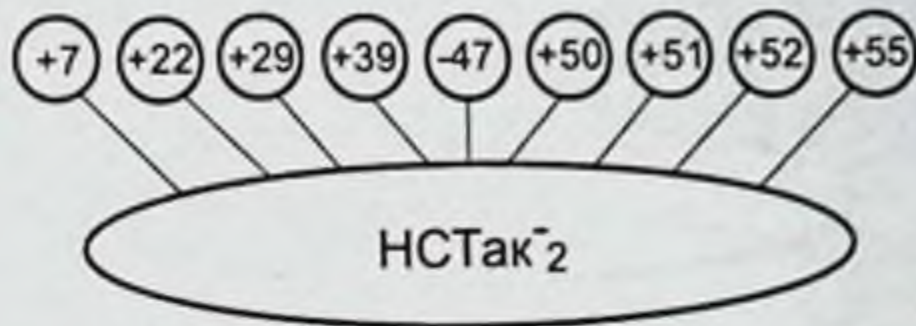
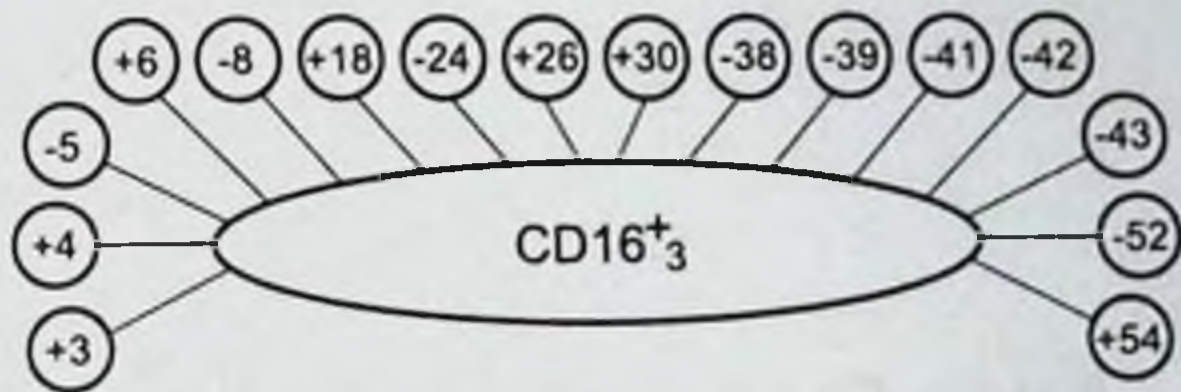
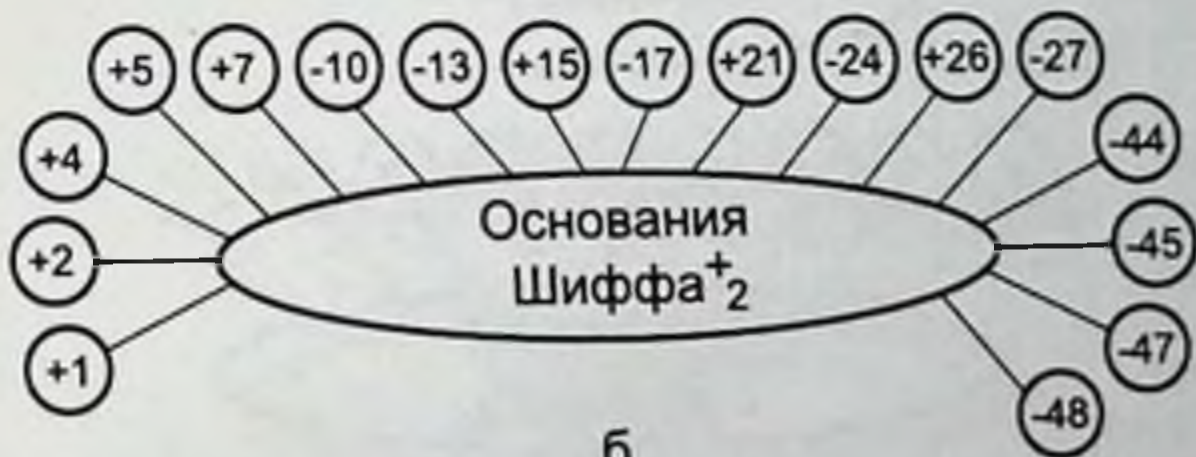
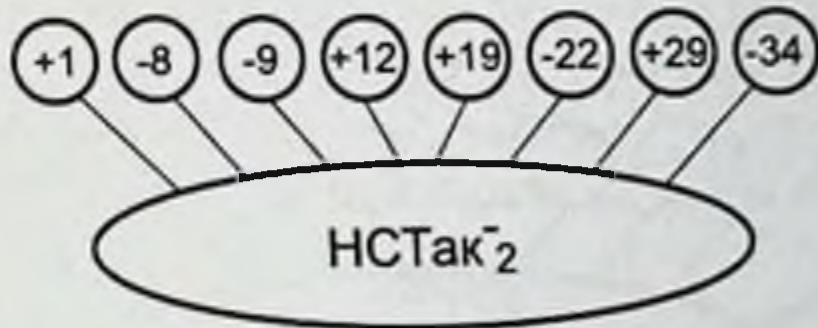
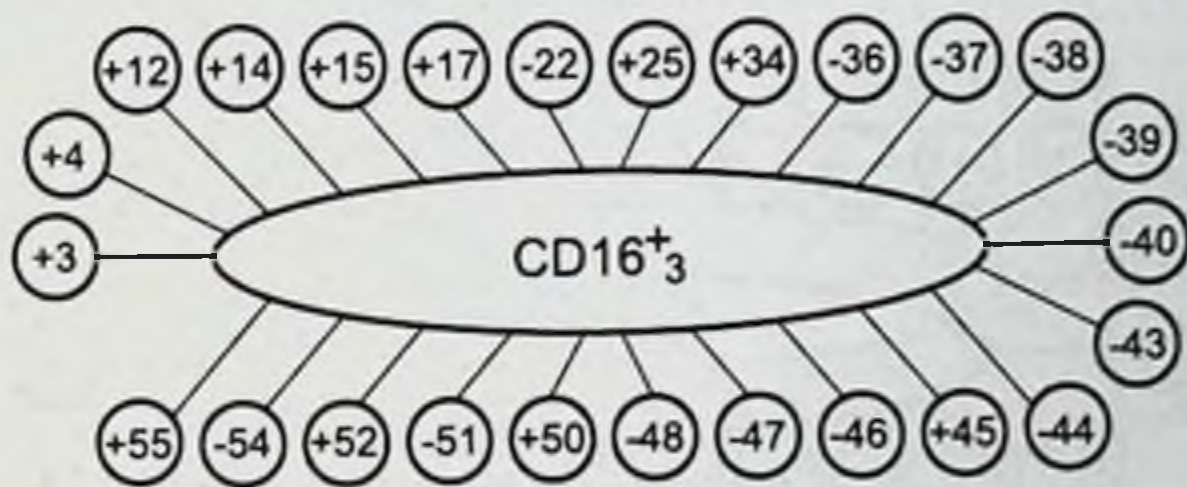


Рис. 4.12. Корреляционные связи ключевых параметров у больных с гипертоническим кризом (а) и у здоровых лиц из группы контроля (б).

Обозначения см. рис. 4.1.



а



б

Рис. 4.13. Корреляционные связи ключевых параметров у больных с острой гипертонической энцефалопатией (а) и у здоровых лиц из группы контроля (б).

Обозначения см. рис. 4.1.

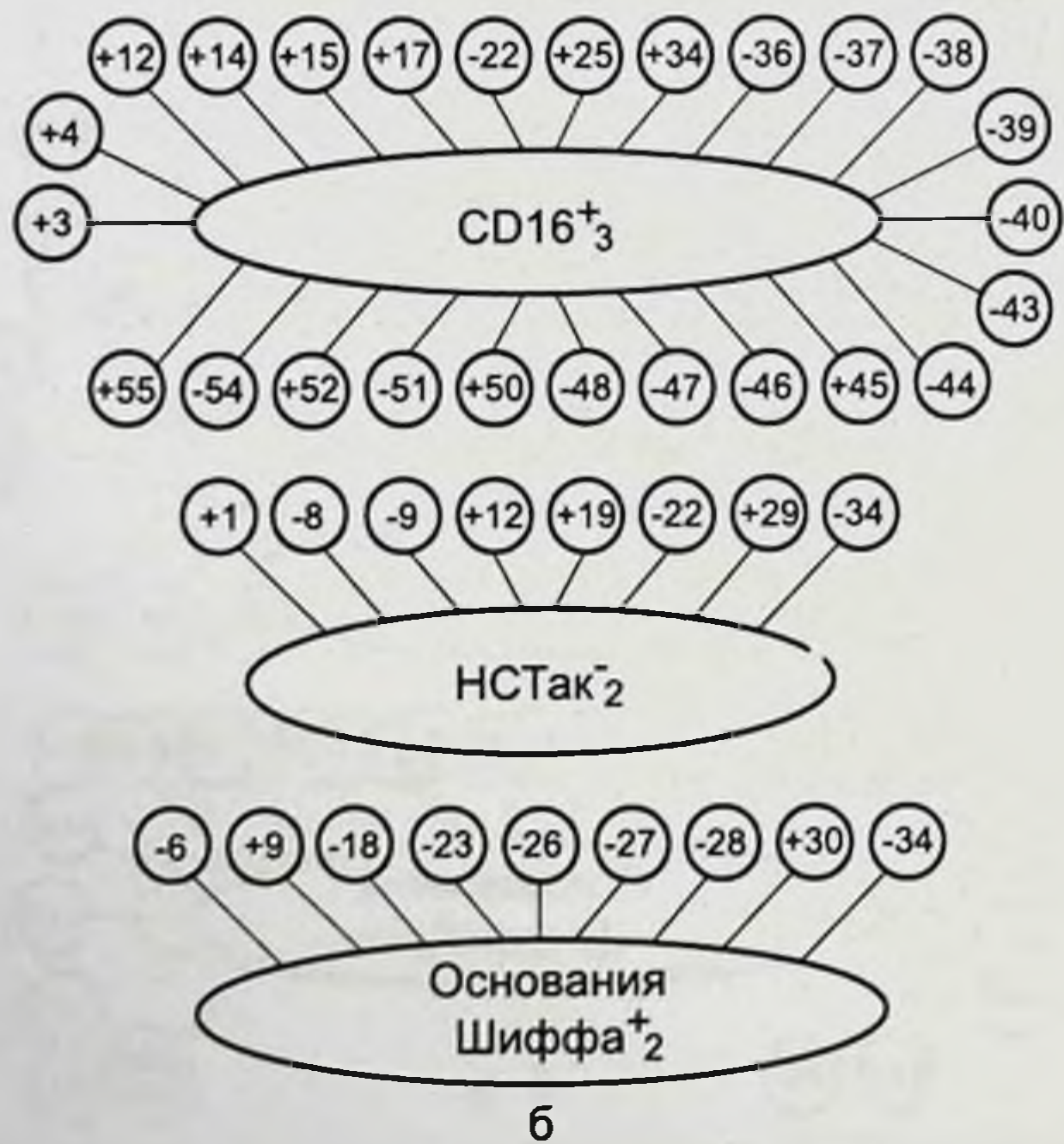
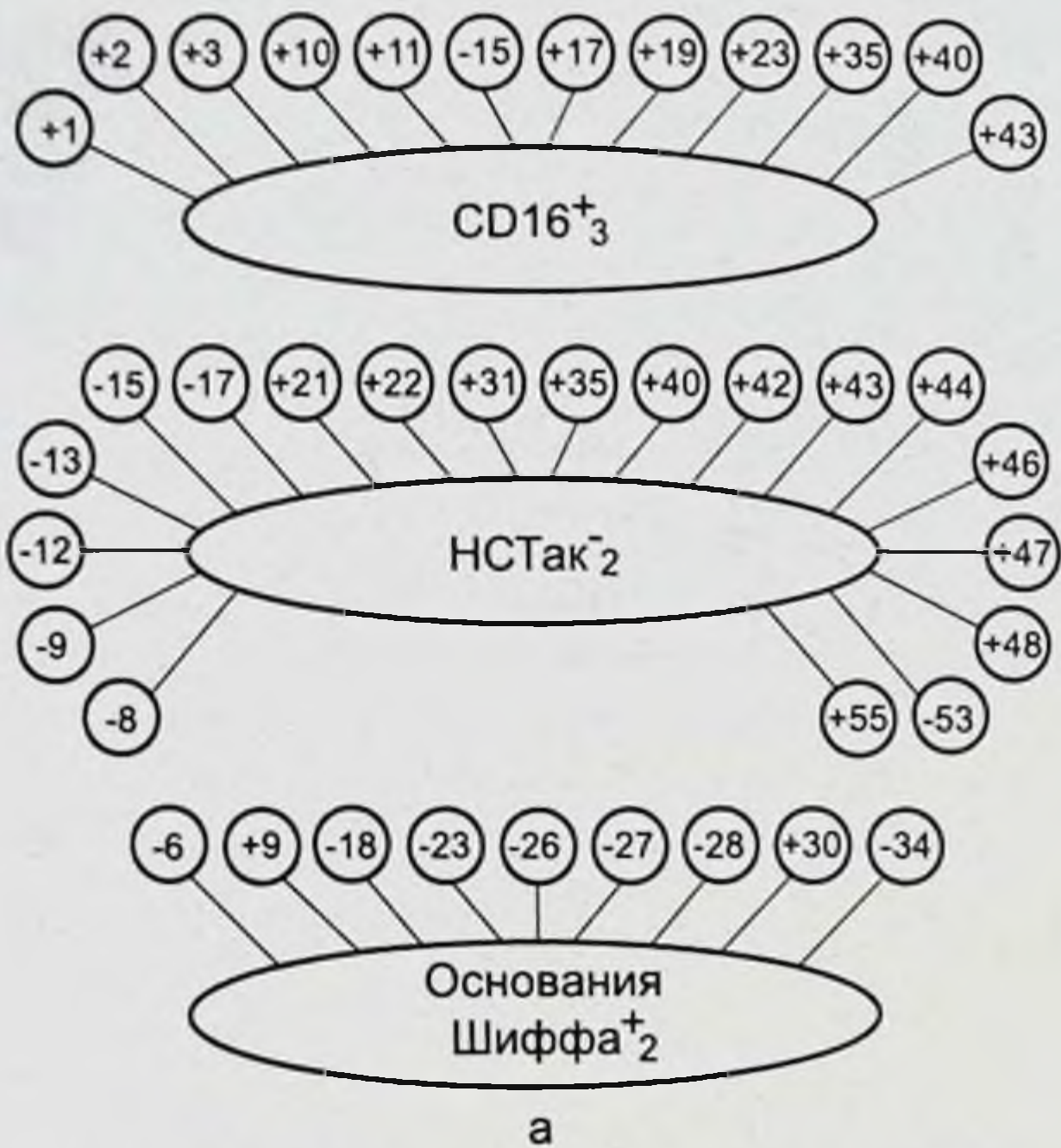
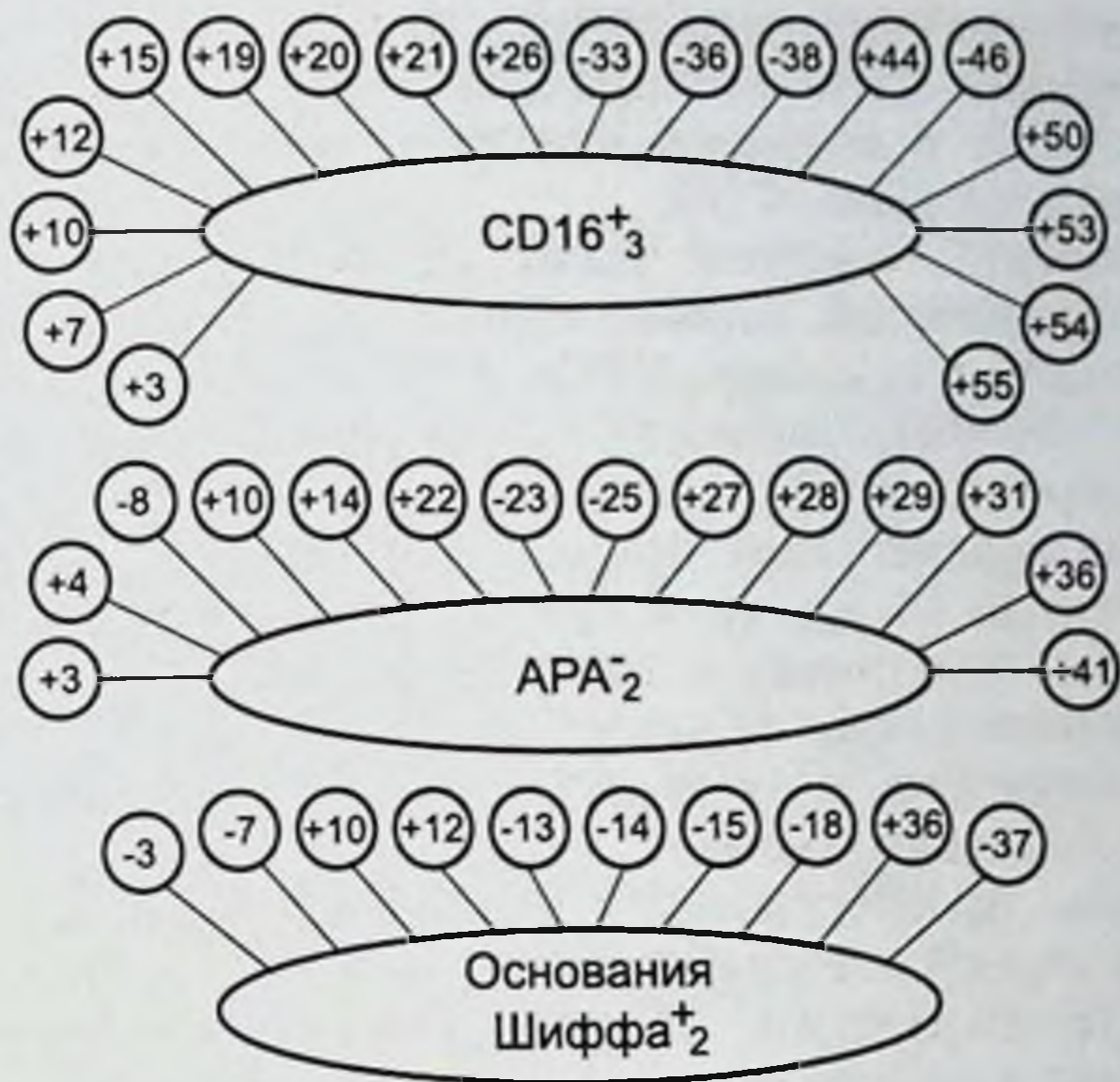
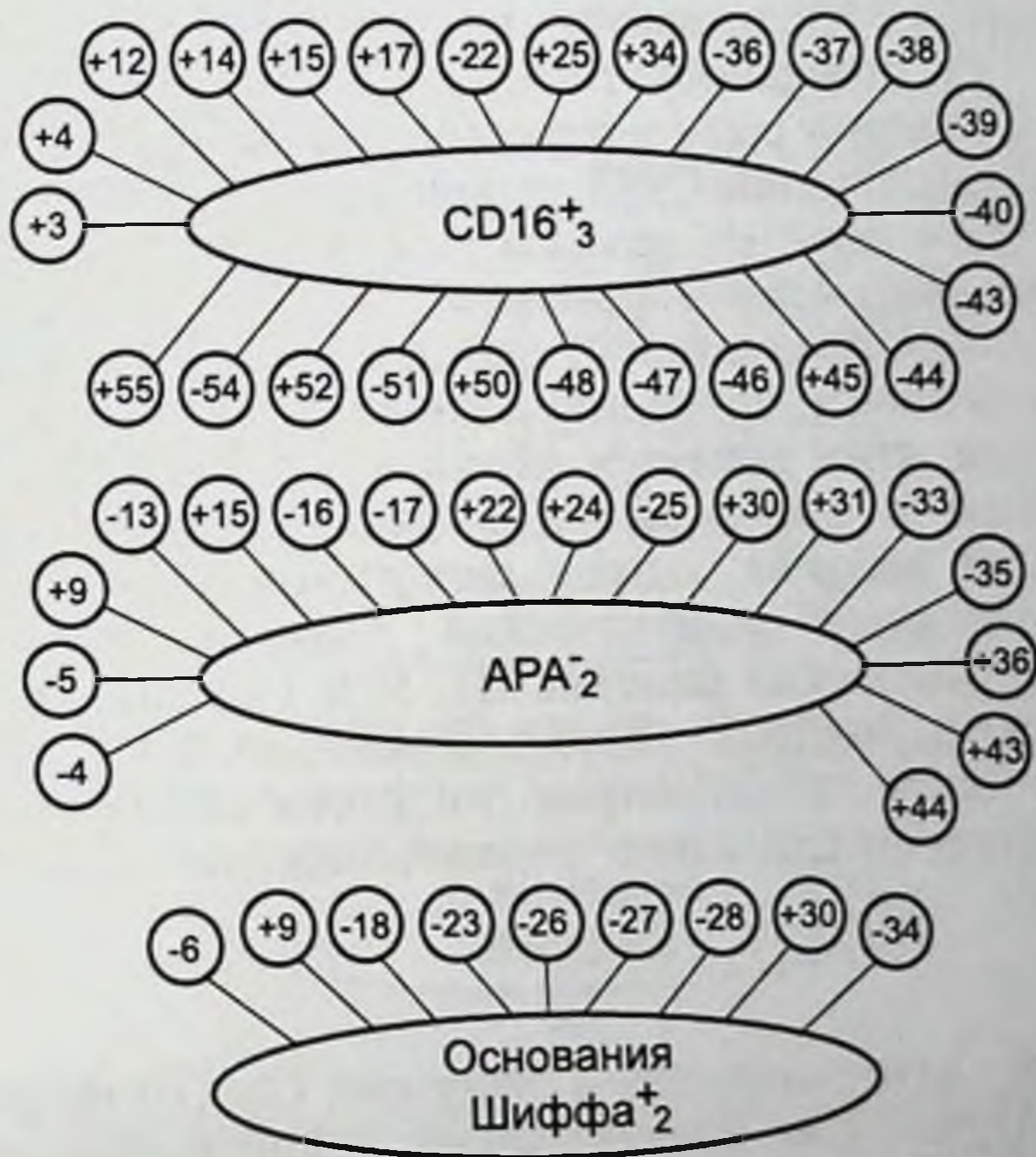


Рис. 4.14. Корреляционные связи ключевых параметров у больных с транзиторной ишемической атакой (а) и у здоровых лиц из группы контроля (б).

Обозначения см. рис. 4.1.



а



б

Рис. 4.15. Корреляционные связи ключевых параметров у больных с ишемическим инсультом (а) и у здоровых лиц из группы контроля (б).

Обозначения см. рис. 4.1.

мости от уменьшения выраженности было иным: вначале иммунологические внутрисистемные, далее гематологические, продукты СРО, в меньшей степени элементы антиоксидантных механизмов (рис. 4.14).

Ишемический инсульт также способствовал формированию 40 зависимостей, однако при этом наибольшее напряжение наблюдали в системах СРО—АОЗ, а интеграционные возможности иммуногематологических параметров отошли на второй план (рис. 4.15).

При геморрагическом инсульте общее количество связей уменьшилось до 31 с явным преимуществом интегрированности иммунометаболических процессов (рис. 4.16).

Таким образом, общая закономерность изменения интегративной активности ключевых слагаемых иммунного статуса заключается в следующем:

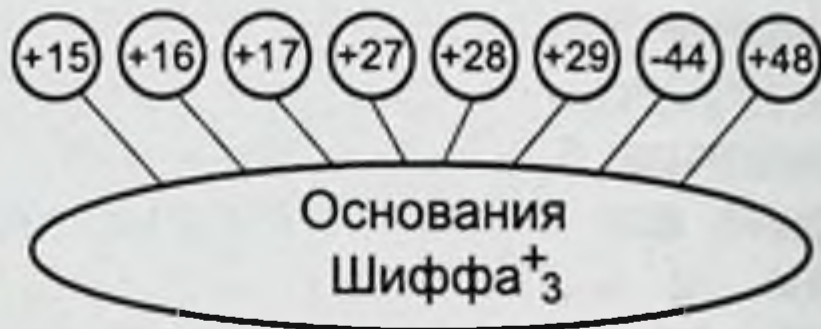
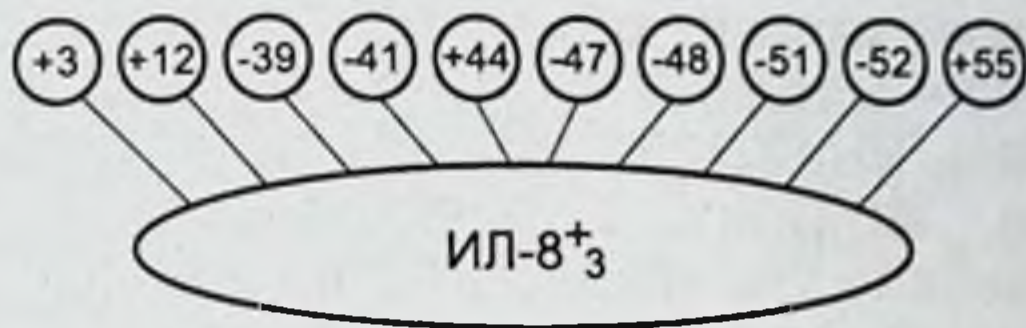
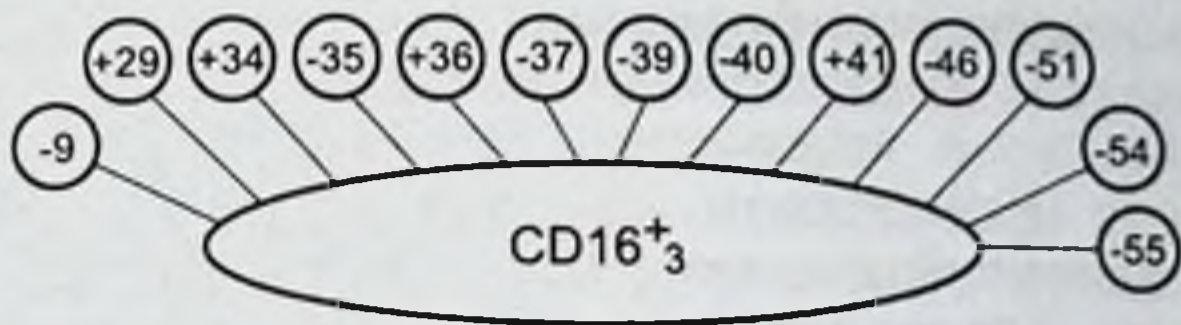
во-первых, прогрессивно увеличивается количество корреляционных связей по сравнению с нормой по мере увеличения тяжести патологии, за исключением геморрагического инсульта, при котором количественный рост корреляционных связей был не столь значительным;

во-вторых, подтверждается приведенное выше заключение, сделанное на основании результатов анализа формул расстройств, о главной роли в патогенезе цереброваскулярных заболеваний показателей СРО липидов и белков, особенно системы АОЗ, при тяжелых исходах данных болезней;

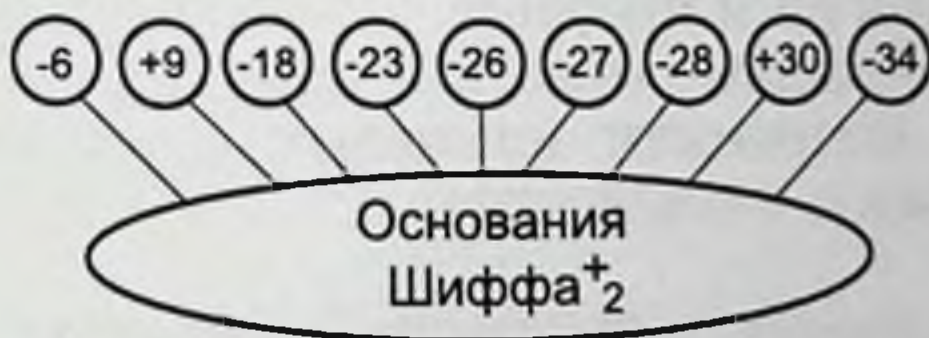
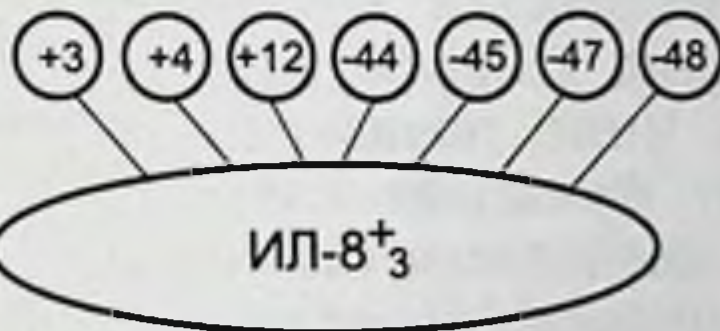
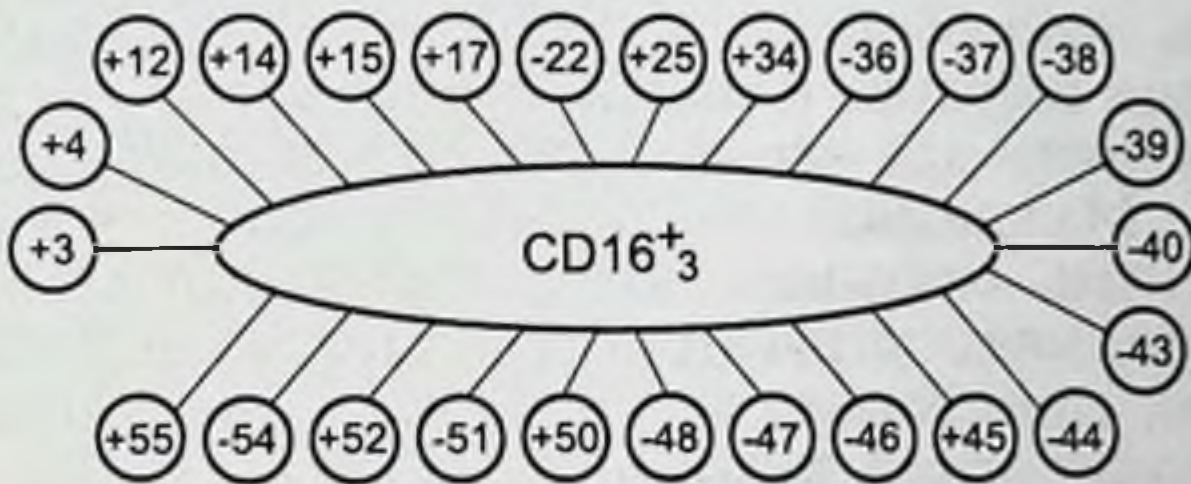
в-третьих, установлен феномен ассоциации динамики иммунологических показателей, факторов системы АОЗ и СРО липидов и белков с тяжестью патологического процесса, доказательством чего является рейтинг количества корреляционных связей с системой АОЗ (гипертонический инсульт, ишемический инсульт, острая гипертоническая энцефалопатия, транзиторная ишемическая атака, гипертонический криз, гипертоническая болезнь III, II и I стадий) и СРО (гипертонический инсульт, ишемический инсульт, транзиторная ишемическая атака, острая гипертоническая энцефалопатия, гипертонический криз, гипертоническая болезнь III, II и I стадий).

* * *

В данной главе рассмотрен широкий спектр проблем, связанных с патогенезом, диагностикой и прогнозированием течения цереброваскулярной патологии и инсульта. Несмотря на особенности и сложности патогенетических механизмов развития цереброваскулярных заболеваний и инсульта, можно выделить общую методологию их исследования, включающего этап формирования информационной базы, основанный на использовании алгоритмов исключения параметрической из-



а



б

Рис. 4.16. Корреляционные связи ключевых параметров у больных с геморрагическим инсультом (а) и у здоровых лиц из группы контроля (б).

Обозначения см. рис. 4.1.

быточности; оценку информативности и значимости отдельных параметров; анализ их взаимосвязей с формированием корреляций.

Результаты проведенного исследования подтверждают выраженную интенсификацию СРО липидов и белков при цереброваскулярной патологии и инсульте. Об этом свидетельствуют рост показателей кетодиенов и диеновых конъюгатов, малонового диальдегида, СО-концевых остатков аминокислот, битирозина, снижение уровня белковых, небелковых и общих тиолов, витамина Е, восстановленного глутатиона. Уменьшение количества витамина Е свидетельствует не только о значительной активации СРО, но и о дисбалансе в ферментативном звене системы АОЗ. Снижение параметров восстановленного глутатиона отражает дисбаланс в ферментативном звене системы АОЗ, так как уменьшение его параметров как субстрата для работы глутатионпероксидазы приводит к снижению ее активности, а значит, и активности всего антиперекисного комплекса. Повышение показателей метаболитов оксида азота, обладающих прооксидантными свойствами, способствует еще большей интенсификации СРО липидов и белков и обуславливает возможность образования токсичного для нервной системы соединения — пироксинитрита. Малоновый диальдегид химически активен и очень токсичен, оказывает повреждающее действие, связанное с нарушением структурно-функционального состояния биомембран, способствует увеличению их проницаемости для Ca^{2+} , что может играть важную роль в образовании их избытка в клетке и реализации его повреждающего для клетки действия. Основания Шиффа являются балластом для клетки, и повышение этого показателя свидетельствует об этом. Балласт нарушает функцию клеточных биомембран, более того, увеличение показателя оснований Шиффа подтверждает тенденцию к хронизации активации СРО при цереброваскулярной патологии и инсульте.

При этом необходимо отметить, что общая закономерность интегративной активности ключевых слагаемых иммунного статуса заключается в следующем:

- в прогрессивном увеличении количества корреляционных связей по сравнению с нормой по мере увеличения тяжести патологии;
- в установлении ассоциации динамики иммунологических показателей, активности системы антиоксидантной защиты и свободнорадикального окисления липидов и белков с тяжестью патологического процесса, доказательством чего является рейтинг количества корреляционных связей с системой АОЗ (гипертонический инсульт, ишемический инсульт, острая гипертоническая

энцефалопатия, транзиторная ишемическая атака, гипертонический криз, гипертоническая болезнь III, II и I стадий) и СРО (гипертонический инсульт, ишемический инсульт, транзиторная ишемическая атака, острая гипертоническая энцефалопатия, гипертонический криз, гипертоническая болезнь III, II и I стадий).

В целом следует констатировать, что в развитии таких тяжелых заболеваний, как цереброваскулярная патология и инсульт, принимают участие иммунные реакции, обуславливающие соответствующий характер заболевания и имеющие прогностическое значение.

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС В ПАТОГЕНЕЗЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

5.1. Особенности этиологии и патогенеза ишемического инсульта

Ведущими этиологическими факторами развития ишемического инсульта являются артериальная гипертензия; атеросклероз; артериолосклероз; кардиогенная эмболия; патология микроциркуляторного русла; расслоение сосудистой стенки — диссекция, которая приводит к развитию трещины интимы или средней оболочки артерии с осложнением в виде кровотечения, в результате стенка сосуда расслаивается по длиннику и окружности между интимой и срединной оболочкой или между срединной оболочкой и адвентицией, что способствует нарушению кровообращения в бассейне данного сосуда с развитием ишемического инсульта; антифосфолипидный синдром; нарушения ритма сердечной деятельности. Одной из причин формирования ишемического инсульта является срыв общей гемодинамики со снижением систолического и диастолического артериального давления.

Факторы риска развития ишемического инсульта в зависимости от коррекции могут быть корригируемыми (модифицируемые) и некорригируемыми (немодифицируемые).

К **некорригируемым факторам** относят возраст, пол, наследственность. В России заболеваемость инсультом в возрасте 25—29 лет составляет 0,09, а в возрасте старше 70 лет возрастает до 15,05 на 1000 населения в год. При этом стандартизированные по возрасту показатели у мужчин равны 2,82, а у женщин — 2,05, т. е. заболеваемость у мужчин выше. Показатели смертности аналогичные: от 30 до 35 лет 0,04, а старше 70 лет — 7,55 случая на 1000 населения в год. Повторный инсульт в возрасте до 45 лет регистрируют в 1 случае из 30 000 ежегодно, а в возрасте старше 80 лет — у каждого четвертого мужчины и пятой женщины.

Роль наследственности в формировании ишемии головного мозга стали изучать еще в 60-х годах прошлого века, но лишь современные молекулярно-генетические методы позволили выделить моногенные болезни, в клинической картине кото-

рых ишемический инсульт является одним из основных синдромов, и мультифакториальные заболевания, приводящие к острым нарушениям мозгового кровообращения.

Ишемия головного мозга в рамках моногенной наследственной патологии может формироваться в результате эмболии при наследственных аутосомно-доминантных и аутосомно-рецессивных аритмиях; семейных миксомах, наследственных коагулопатиях; гомоцистеинуриях; семейных гиперхолестеринемиях, X-сцепленной рецессивной болезни Фабри; церебральной аутосомно-доминантной артериопатии с инфарктами и лейкоэнцефалопатией, а также при митохондриальной энцефаломиелопатии.

При мультифакториальных заболеваниях наблюдают диаметрально противоположную ситуацию — фенотипическая и генетическая гетерогенность в сочетании с различной пенетрантностью генов не всегда позволяет определить вклад генетического фактора в риск развития сосудистой катастрофы. Гены, потенциально задействованные в формировании ишемического инсульта, относят к различным генетическим системам: гены ренин-ангиотензиновой системы, системы гемостаза, NO-синтетазы и гены программированной клеточной гибели. Свой патологический потенциал они проявляют в присутствии определенного комплекса внешних факторов окружающей среды, что позволит более широко использовать профилактику инсультов.

Корригируемых (модифицируемые) факторов риска развития инфарктов мозга значительно больше. Наиболее значима артериальная гипертензия (АГ), которая широко распространена и является значительным модифицируемым фактором риска развития ишемического инсульта, так как среди лиц с АГ вероятность его формирования повышена в 3—4 раза. Установлено, что риск возникновения инсульта зависит от уровня диастолического и систолического артериального давления (АД). В то же время опасность развития цереброваскулярных расстройств в основном определяется продолжительностью АГ. Большинство случаев инсульта были зарегистрированы среди лиц с «пограничной» или «мягкой» АГ. При этом эффект от снижения АД отмечен как у лиц с повышенным АД, так и у «нормотензивных» пациентов, поэтому, несмотря на то что более высокий уровень АД предполагает более высокий относительный риск развития инсульта, современные данные позволяют считать, что большую роль в развитии инсульта играют усредненные абсолютные значения АД, чем одномоментное повышение АД. Более того, последние результаты исследований свидетельствуют о том, что медиаторы АГ, такие как ангиотензин II, могут влиять на риск заболевания инсультом независимо от повышения АД.

Можно выделить несколько патоморфологических факторов влияния АГ на риск возникновения ишемического инсульта: формирование гипертонической микроангиопатии; усугубление атеротромботического поражения артерий крупного калибра; дестабилизация атеросклеротических бляшек и появление эмболов и аневризматизация сосудистой стенки. Часто перечисленные нарушения развиваются комплексно. Нормализация диастолического АД на 5 мм рт. ст. снижает риск развития инсульта на 34 %, а на 10 мм рт. ст. — на 56 %. Наибольшее значение коррекция гипертонии имеет в молодом и среднем возрасте. У пожилых пациентов резко снижать АД не рекомендуется в связи с возможностью снижения перфузии головного мозга. Доказано влияние артериальной гипертонии и на развитие повторных инсультов (Л. В. Стаховская). Повышенное АД снижает перфузию мозга вследствие спазма сосудов микроциркуляторного русла, что при срыве компенсаторных возможностей аутогеморегуляции приводит к инсульту. Кроме того, гипертония способствует формированию и прогрессированию других факторов риска. В мелких пенетрирующих артериях под ее воздействием протекают процессы изменения сосудистой стенки в виде липогиалиноза и фибриноидного некроза. Магистральные артерии ремоделируются, появляются патологические извитости и неровности хода, стенка сосудов уплотняется, что способствует изменению гемодинамики и стимулирует развитие атеросклероза. Повышенное давление воздействует и на другие органы-мишени, в том числе на сердце, что опосредованно приводит к развитию кардиогенных эмболий церебральных сосудов. В то же время известны заболевания, увеличивающие значимость артериальной гипертонии как фактора риска развития инсульта, в частности сахарный диабет. Его сочетание с артериальной гипертонией способствует возрастанию частоты возникновения инсульта в 4—7 раз.

Не меньшую распространенность имеет и атеросклероз. Атеросклероз — это форма артериосклероза, для которой характерно утолщение внутренней стенки артерий вследствие отложения в ней белковых и липидных масс. Чаще всего атеросклероз поражает крупные артерии, дугу аорты, а также артерии среднего калибра в местах их разветвления (бифуркация общей сонной артерии), извитости (сифон сонной артерии) и слияния (основная артерия из двух вертебральных), что можно объяснить особенностями гемодинамики в этих областях — напряженным турбулентным кровотоком, отслоением внутренней оболочки стенок артерий, травматизацией эндотелия и застоем крови. Индивидуальная локализация атеросклероза зависит от анатомических особенностей артерий каждого конкретного человека. Развитие атеросклероза определяют как генетической предрасположенностью, так и наличием сопутст-

вующих эндогенных и экзогенных факторов риска. Атероматозные бляшки поражают прецеребральные, крупные и средние церебральные артерии, являясь причиной 30—50 % ишемических инсультов. Наиболее частая локализация бляшек — это места отхождения, слияния или изгибов сосудов. Благодаря своему росту, суживающему просвет сосуда, бляшка снижает кровоток и приводит к ишемии в зоне кровоснабжения артерии. Кроме того, процессы ее изъязвления способствуют адгезии тромбоцитов с формированием тромба. Фрагменты бляшки и тромба могут быть источником эмболии для более дистального отдела артерии. С атеросклерозом тесно связан и другой фактор риска — гиперхолестеринемия. Известна значимость уровня холестерина в патогенезе ишемической болезни сердца (ИБС). Хотя и существует взаимосвязь между ИБС и цереброваскулярными заболеваниями, высокий уровень холестерина как фактор риска формирования инсульта еще остается предметом дискуссий.

Одним из главных факторов риска развития инсультов, в том числе и повторных, при заболевании сердца считают кардиогенную эмболию. Доказанными причинами кардиогенных эмболий мозговых сосудов являются фибрилляция предсердий, ревматическое поражение клапанов и их протезирование, инфаркт миокарда, внутрисердечный тромб. Риск возникновения инсульта при мерцательной аритмии составляет 4,5 % в год, если пациент не принимает антикоагулянты и антиромбоцитарные препараты. В большинстве случаев мерцательная аритмия обусловлена ишемической болезнью сердца. У больных ревматическим эндокардитом с мерцательной аритмией эмболия может быть обусловлена и отрывом вегетации на клапанах, делая риск развития сопоставимым с таковым при инфекционном эндокардите (20—30 %). Для всех искусственных клапанов сердца общий риск составляет примерно 2 % в год без использования антикоагулянтов. Инфаркт миокарда в течение первых 2 нед в 2 % случаев осложняется ишемическим инсультом.

Курение также является одним из модифицируемых факторов, увеличивая риск развития инсульта у мужчин на 41 %, а у женщин — на 60 %. Механизм его воздействия связан не только с прогрессированием атеросклероза, но и с увеличением агрегации тромбоцитов и содержания фибриногена в плазме крови. Несмотря на большие возможности их коррекции, к сожалению, не все пациенты ее проводят, поэтому по истечении 5 лет отказа от курения риск возникновения инсульта практически такой же, как и у некурящих.

Избыточная масса тела в сочетании с гиподинамией составляет от 8 до 15 % среди факторов риска развития инсультов. Непосредственно зависит друг от друга, они последовательно влияют на появление таких описанных выше грозных

факторов, как атеросклероз, сахарный диабет и артериальная гипертензия.

Питание само по себе также может быть фактором риска. Например, повышенное потребление поваренной соли (более 3 г в сутки) приводит к возникновению артериальной гипертензии. Дефицит витаминов группы В (B_1 , B_6 , B_{12}) влияет на вероятность возникновения инфарктов мозга, употребление овощей и фруктов, содержащих клетчатку и калий, а также морской рыбы с высоким содержанием полиненасыщенных жирных кислот снижает риск развития сосудистых заболеваний в 2 раза.

Такое разнообразие факторов, приводящих к нарушению мозгового кровотока, свидетельствует о различных патогенетических механизмах развития ишемического инсульта.

По определению экспертов ВОЗ, инсульт является быстро развивающимся клиническим синдромом очагового или генерализованного нарушения функций мозга, длящегося более 24 ч.

Ишемический инсульт — клинический синдром, развившийся вследствие острого нарушения мозгового кровообращения с формированием инфаркта мозга в первые минуты или часы заболевания по быстрым механизмам некротической смерти клеток. При этом следует отметить, что механизмы повреждающего действия церебральной ишемии предполагают динамический процесс с потенциальной обратимостью изменений и не тождественны понятию «инфаркт мозга».

В начале 90-х годов XX в. было доказано, что развитие инфаркта в первые минуты и часы заболевания происходит по быстрым механизмам некротической смерти клеток. Пусковым звеном является энергетический дефицит, который инициирует так называемый глутамат-кальциевый каскад, характеризующийся избыточным высвобождением возбуждающих аминокислот (аспартат, глутамат), а также чрезмерным внутриклеточным накоплением Ca^{2+} — основного триггера конечных механизмов каскада, которые приводят к смерти клетки. Формирование 50 % от окончательного объема инфаркта происходит в течение первых 90 мин с момента развития инсульта, а 80 % — в течение 360 мин, в связи с чем первые 3—6 ч названы «терапевтическим окном», во временной промежуток которого лечебные мероприятия могут быть наиболее эффективными за счет спасения зоны пенумбры (ишемическая полутень). Отсюда понятен важный постулат — ишемический инсульт является неотложным состоянием, эффект лечения которого зависит от времени его начала.

В то же время процессы, начавшиеся в первые часы заболевания и лежащие в основе глутамат-кальциевого каскада (изменения метаболизма глутамата и кальция; СРО липидов и белков; избыточное образование метаболитов оксида азота), сохраняют свою значимость и в более поздние сроки заболе-

вания, особенно при обширных размерах области ишемического поражения. Они индуцируют и поддерживают другие отдаленные последствия ишемии: реакцию генома с включением молекулярных программ, изменения астро- и микроглиального клеточных пулов и связанные с ними иммунные сдвиги с локальным асептическим воспалением в очаге ишемии; нарушение микроциркуляции и проницаемости гематоэнцефалического барьера. Важное значение в механизмах отсроченного повреждения вещества мозга имеет особый вид программированной клеточной смерти — апоптоз. Все эти процессы играют ведущую роль в «доформировании» инфаркта мозга за счет распространения повреждения зоны пенумбры от центра ишемии к ее периферии. Время «доформирования» инфаркта в каждом случае индивидуально, составляя от 3 до 7 сут от момента острого нарушения мозгового кровообращения.

В практическом здравоохранении применяют классификацию НИИ неврологии РАМН 1985 г. В зависимости *от длительности ишемического инсульта* согласно данной квалификации выделяют следующие формы:

- транзиторные ишемические атаки — клинический неврологический синдром с очаговой симптоматикой длительностью до 24 ч;
- «малый инсульт» — клинический неврологический синдром, развившийся вследствие острого нарушения мозгового кровообращения, при котором нарушенные функции восстанавливаются в течение первых 3 нед заболевания;
- ишемический инсульт со стойкими последствиями — сформировавшийся инфаркт мозга со стабильным или неполно регрессирующим дефицитом.

По локализации ишемического инсульта выделяют следующие бассейны:

- А. Инсульты бассейна внутренней сонной артерии.
 - Передняя мозговая артерия
 - Средняя мозговая артерия
- Б. Инсульты вертебробазилярного бассейна.
 - Вертебральная артерия
 - Основная артерия
 - Задняя мозговая артерия
 - Мозжечковые артерии

Несмотря на различные механизмы нарушения мозгового кровотока, патофизиология церебральной ишемии остается единой. В ее основе лежит изменение энергетического метаболизма в клетках с нарушением проницаемости мембран, что приводит к гибели нейронов в зоне инфаркта. При этом об-

ласть инфаркта неоднородна и зависит от объема кровотока. Достаточным считают 60—80 мл крови на 100 г мозгового вещества в 1 мин. Снижение перфузии до 35—40 мл приводит к торможению белкового синтеза, активации анаэробного гликолиза и формированию лактат-ацидоза с цитотоксическим отеком тканей. Нейроны в этой области подвержены обратимым функциональным изменениям, и данная область получила название «ишемическая полутень, или пенумбра». Перфузия ниже 20 мл сопровождается уменьшением синтеза АТФ, дисфункцией ионных каналов и дестабилизацией мембран с выбросом возбуждающих нейротрансмиттеров, основным из которых является глутамат. Это так называемая ядерная зона инфаркта, вокруг которой формируется пенумбра. Пенумбра является основным местом приложения лечебного воздействия, так как в этот период оно максимально эффективно, в результате чего происходят либо восстановление утраченных функций при нормализации кровотока, либо разрастание ядерной зоны инфаркта и увеличение выраженности неврологического дефицита. Пенумбра не стационарна, а динамична по времени, длительность ее существования относительно индивидуальна.

Основной механизм гибели нейронов в ядерной зоне — это некроз, который осуществляется с помощью глутамат-кальциевого каскада, который протекает в 3 этапа.

Первый этап — индукция. Ишемия приводит к снижению синтеза АТФ и ацидозу, следствием чего являются нарушение проницаемости клеточных мембран и накопление кальция внутри клетки. Это индуцирует высвобождение из дендроапикальной части нейрона нейротрансмиттера глутамата, который в свою очередь, воздействуя на рецепторы агонистзависимых кальциевых каналов, способствует нарастанию внутриклеточной концентрации ионов и замыкает порочный круг.

Второй этап — амплификация, во время которой происходит распространение глутаматной эксайтотоксичности на близлежащие зоны, в том числе и на пенумбру. Нейротрансмиттеры переходят от нейрона к нейрону по «принципу домино». Изменению концентрации кальция способствует самопроизвольно возникающая волна деполяризации, проходящая по ЦНС, которая получила название «распространяющаяся депрессия».

Третий этап — экспрессия. Накопление кальция внутри клетки способствует его связи с белком кальмодулином, что в свою очередь активирует внутриклеточные ферменты (фосфолипазы, протеинкиназы, эндонуклеазы) и приводит к гибели макроэргических соединений. Высвобождающиеся при этом вещества интенсифицируют СРО и перекисное окисление липидов. Резкое возрастание окислительных процессов сопровождается формированием окислительного стресса, являющегося

ся универсальным механизмом разрушения тканей. Таким образом, благодаря глутамат-кальциевому каскаду очаг некроза захватывает зону ишемии в короткий срок.

Однако существует еще один механизм, принимающий участие в гибели нейронов при церебральной ишемии. Это *апоптоз — программируемая смерть клетки*, который можно считать защитной реакцией организма: когда клетка поражена настолько, что не может функционировать, происходят деструкция ее ДНК и выключение из межклеточных взаимодействий. При этом наружная мембрана и органеллы остаются целыми и содержащиеся в них ферменты не повреждают окружающие ткани. В дальнейшем эти клетки подвергаются фагоцитозу. Апоптоз — энергозависимый процесс, поэтому он происходит не в ядерной зоне, а в пенумбре. Это еще раз подчеркивает необходимость раннего восстановления перфузии при церебральной ишемии.

В формировании зоны некроза и апоптоза также участвуют нейроглия и клетки крови. Макроглиальные элементы, представленные астроцитами, вносят свой вклад в формирование глиального рубца в зоне некроза. Они способны изменять концентрацию глутамата, влияя на его захват из синаптической щели. Микроглия, мигрируя и продуцируя медиаторы воспаления, повышающие проницаемость сосудов и гематоэнцефалического барьера и оказывающие цитотоксическое действие, отвечает за отсроченные механизмы гибели клетки, в том числе и апоптоз. Сквозь измененный эндотелий капилляров в зону ишемии проникают нейтрофилы и макрофаги, которые также способствуют образованию морфологического дефекта.

Такое множество факторов, приводящее к нарушению мозгового кровотока, свидетельствует о многообразии патогенетических механизмов развития ишемического инсульта.

5.2. Принципы подбора пациентов, формирование групп с различными патогенетическими вариантами развития ишемического инсульта

Объектом научного исследования явились пациенты с ишемическим инсультом 3 патогенетических вариантов развития (атеротромботический, кардиоэмболический и лакунарный).

Для исследования мы взяли под наблюдение 120 пациентов с 3 подтипами ишемического инсульта.

Клиническую картину определяли по симптомам, анамнезу и результатам дополнительных исследований бассейна и подтипа ишемического инсульта. Выраженность клинических симптомов оценивали по унифицированной шкале Ренкина,

неврологический статус — непосредственно по шкале инсульта Национального Института Здоровья США [National Institutes of Health Stroke scale (NIHSS)], а подтип инсульта определяли по критериям TOAST [Trial of Org 10 172 in Acute Stroke Treatment].

Для обработки полученных данных была подготовлена индивидуальная карта пациента, где зафиксированы следующие данные:

- номер истории болезни;
- Ф. И. О.;
- год и месяц рождения;
- возраст (полных лет);
- национальность;
- образование;
- пол;
- профессия;
- должность;
- семейное положение;
- домашний адрес;
- дата и время начала заболевания;
- дата и время госпитализации;
- факторы риска и ассоциированная патология;
- артериальная гипертензия;
- атеросклероз прецеребральных или церебральных артерий со стенозом или без него;
- ИБС + острый инфаркт миокарда; ИБС + мерцательная аритмия; ИБС + сердечная недостаточность;
- поражение клапанов сердца;
- искусственный клапан сердца;
- дисплазии или пороки развития и в каких сосудистых бассейнах;
- сахарный диабет;
- острый (хронический) тромбоз;
- перенесенные ТИА;
- сознание;
- высшие психические функции;
- двигательная активность;
- чувствительность;
- координация;
- рефлексы: кожные, периостальные, сухожильные;
- патологические рефлексы;
- аксиальные рефлексы;
- менингеальные симптомы;
- электрокардиография (ЭКГ);
- эхокардиография (ЭхоКГ);
- ультразвуковая доплерография (УЗДГ);
- магнитно-резонансная томография (МРТ);

- компьютерная томография (КТ);
- клиническое исследование мочи;
- биохимическое исследование крови;
- клиническое исследование крови;
- исследование параметров интенсивности свободнорадикального окисления липидов и белков в 1-й, на 3-й, 5-й, 7-й и 10-й день заболевания;
- исследование показателей активности эндогенной системы антиоксидантной защиты в 1-й, на 3-й, 5-й, 7-й и 10-й день заболевания;
- шкала Ренкина;
- шкала NIHSS;
- шкала TOAST;
- клинический диагноз;
- подтип инсульта;
- топика сосудистого бассейна;
- степень выраженности функциональных нарушений.

Выраженность неврологического дефицита на момент развития инсульта оценивали по унифицированной шкале Ренкина — Rankin scale [Rankin J., 1957; Wade D., 1992]. Шкала, относимая к наиболее простым и коротким тестам, позволяет оценивать как степень расстройства функций, так и выраженность нарушений жизнедеятельности. В 1957 г. она была разработана для постинсультных больных [Rankin J., 1957], с тех пор использовали большое количество различных версий этой шкалы. Надежна, но имеет низкую чувствительность. Полезна в качестве метода скрининг-оценки исходов реабилитации при проведении больших мультицентровых исследований:

- 0 — нет симптомов;
- 1 — отсутствие существенных нарушений жизнедеятельности, несмотря на наличие некоторых симптомов болезни; больной способен выполнять все обычные повседневные обязанности;
- 2 — легкое нарушение жизнедеятельности; больной не способен выполнять некоторые прежние обязанности, но справляется с собственными делами без посторонней помощи;
- 3 — умеренное нарушение жизнедеятельности; потребность в некоторой помощи, но ходит без посторонней помощи;
- 4 — выраженное нарушение жизнедеятельности; больной не способен ходить без посторонней помощи, не способен справляться со своими телесными (физическими) потребностями без посторонней помощи;
- 5 — грубое нарушение жизнедеятельности; больной прикован к постели. Недержание кала и мочи, потребность в постоянной помощи медицинского персонала.

Неврологический статус развившегося инсульта непосредственно оценивали по шкале инсульта, которая была разработана Национальным институтом здоровья США (NIHSS) [Brott T. et al., 1989; Biller L. et al., 1990]. В практике широко применяют модифицированный вариант этой шкалы, содержащий 15 пунктов, которые характеризуют основные функции, чаще всего нарушающиеся вследствие церебрального инсульта (по сравнению с первоначальной версией убраны пункты, касающиеся зрачковых и подошвенных рефлексов, добавлены пункты, касающиеся движений в руке и ноге на противоположной стороне) [Biller L. et al., 1990]. Функции оценивали в баллах. Шкала имеет очевидную лицевую валидность, ее заполнение требует не более 5—10 мин, дисциплинирует врача в плане необходимости всестороннего исследования неврологического статуса и позволяет регистрировать динамику состояния пациента в остром периоде заболевания. Внутренняя согласованность и ретестовая надежность шкалы, которая представлена ниже, подтверждены рядом исследований [Goldstein J. C. et al., 1989].

Шкала инсульта американского Национального Института Здоровья — NIHSS

Сознание: уровень бодрствования	0	Ясное
	1	Оглушение (заторможен, сонлив, но реагирует даже на незначительный стимул — команду, вопрос)
	2	Ступор (требует повторной, сильной или болезненной стимуляции для того, чтобы совершить движение или стать на время доступным контакту)
	3	Кома (речевому контакту недоступен, отвечает на раздражения лишь рефлексивными двигательными или вегетативными реакциями)
Сознание: ответы на вопросы. Больного просят назвать месяц года и свой возраст	0	Правильные ответы на оба вопроса
	1	Правильный ответ на один вопрос
	2	Неправильные ответы на оба вопроса
Сознание: выполнение инструкций. Больного просят закрыть глаза, сжать пальцы в кулак и разжать их	0	Выполняет обе команды правильно
	1	Выполняет одну команду правильно
	2	Обе команды выполняет неправильно
Движения глазных яблок в разных направлениях	0	Норма
	1	Частичный паралич взора (нет фиксированной девиации взора)
	2	Фиксированная девиация глазных яблок
Поля зрения: исследуют с помощью движений пальцами, которые исследователь выполняет одновременно с обеих сторон	0	Нет нарушений
	1	Частичная гемианопсия
	2	Полная гемианопсия
	3	Билатеральная гемианопсия

Паралич лицевой мускулатуры	0	Нет
	1	Легкий
	2	Умеренно выраженный
	3	Полный
Движения в руке на стороне пареза. Руку просят удержать в течение 10 с в положении сгибания 90° в плечевом суставе, если больной сидит, и в положении сгибания под углом 45°, если больной лежит	0	Рука не опускается
	1	Больной вначале удерживает руку в заданном положении, затем рука начинает опускаться
	2	Рука начинает падать сразу, но больной все же несколько удерживает ее против силы тяжести
	3	Рука сразу падает, больной совершенно не может преодолеть силу тяжести
	4	Нет активных движений
Движения в другой руке (стволовой инсульт). То же задание, что и в предыдущем пункте	0	Рука не опускается
	1	Больной вначале удерживает руку в заданном положении, затем рука начинает опускаться
	2	Рука начинает падать сразу, но больной все же несколько удерживает ее против силы тяжести
	3	Рука сразу падает, больной совершенно не может преодолеть силу тяжести
	4	Нет активных движений
Движения в ноге на стороне пареза. Больного, лежащего на спине, просят удержать в течение 5 с ногу, поднятую (согнутую) в тазобедренном суставе под углом 30°	0	Нога в течение 5 с не опускается
	1	Ногу и руку удерживают в заданном положении, затем нога начинает опускаться
	2	Нога начинает падать сразу, но больной все же несколько удерживает ее против силы тяжести
	3	Нога сразу падает, больной совершенно не может преодолеть силу тяжести
	4	Нет активных движений
Движения в другой ноге (стволовой инсульт). То же задание, что и в предыдущем пункте	0	Нога в течение 5 с не опускается
	1	Ногу и руку удерживают в заданном положении, затем нога начинает опускаться
	2	Нога начинает падать сразу, но больной все же несколько удерживает ее против силы тяжести
	3	Нога сразу падает, больной совершенно не может преодолеть силу тяжести
	4	Нет активных движений
Атаксия в конечностях. Пальценосовая и пяточно-коленная пробы (атаксию оценивают в баллах лишь в том случае, когда она непропорциональна степени пареза; при полном параличе кодируют буквой «Н»)	0	Нет
	1	Имеется или в верхней, или в нижней конечности
	2	Имеется и в верхней, и в нижней конечности

Чувствительность. Исследуют с помощью булавки, учитывают только нарушения по гемиптипу	0	Норма
	1	Незначительно снижена
	2	Значительно снижена
Синдром «отрицания»	0	Нет
	1	Частичный
	2	Полный
Дизартрия	0	Нормальная артикуляция
	1	Легкая или умеренная дизартрия
	2	Невнятная речь
Афазия. Оценивают по речевым ответам пациента в процессе его обследования	0	Нет
	1	Легкая или умеренная афазия
	2	Выраженная афазия
	3	Тотальная афазия

Функции оценивали в баллах — от 0 до 4. Общий балл характеризует состояние неврологического статуса у больного: до 6 баллов — слабовыраженные нарушения, от 7 до 14 баллов — умеренно выраженные нарушения, 15 баллов и более — грубый неврологический дефицит.

Группы пациентов с подтипами ишемического инсульта формировали согласно критериям TOAST.

Патогенетические варианты ишемического инсульта (классификация TOAST)

Атеротромботический инсульт развивается вследствие атеросклероза крупных артерий, включая артериоартериальную эмболию. Для данного типа инсульта характерны клинические признаки поражения корковых функций, ствола головного мозга или мозжечка, а также наличие в анамнезе ТИА в том же сосудистом бассейне, перемежающейся хромоты, шума при аускультации сонных артерий, снижения их пульсации. При РКТ- или МРТ-исследовании головного мозга определяют очаги ишемического поражения корковой или подкорковой локализации диаметром более 1,5 см. При УЗДГ или ангиографии должны быть выявлены стенозы экстра- или интракраниальных артерий более 50 %. При диагностических обследованиях следует полностью исключить кардиогенную эмболию.

Кардиоэмболический инсульт. Для постановки диагноза необходима идентификация хотя бы одного сердечного источника эмболии. Клинические проявления и результаты исследований мозга такие же, как и при атеротромботическом инсульте. Клинический диагноз кардиоэмболического инсульта подтверждает наличие в анамнезе ТИА или инсульта в одном

сосудистом бассейне и более. Необходимо исключить другие возможные источники тромбоза или эмболии, связанные с атеросклерозом крупных артерий.

Лакунарный инсульт формируется вследствие окклюзии артерий малого калибра. Для данного типа инсульта характерны классические клинические проявления лакунарных синдромов и отсутствие признаков поражения коры больших полушарий. Клинический диагноз подтверждает наличие в анамнезе сахарного диабета или артериальной гипертензии. При РКТ- или МРТ-исследовании головного мозга может быть выявлен очаг поражения ствола мозга или субкортикальный инфаркт в одном полушарии диаметром менее 1,5 см. В ряде случаев можно не обнаружить отклонений от нормы. При обследовании крупных внечерепных артерий не должно быть стеноза ипсилатеральной артерии, превышающего 50 %, и потенциальных сердечных источников эмболии.

Инсульт другой известной этиологии. К этой категории относят пациентов, у которых инсульт развился вследствие более редких причин, таких как неатеросклеротические васкулопатии, гиперкоагуляция крови или гематологические заболевания. У пациентов этой группы при РКТ или МРТ могут быть выявлены признаки инфаркта мозга любого размера и в любой области мозга. При диагностических обследованиях должна быть выявлена одна из перечисленных выше причин инсульта.

Инсульт неизвестной этиологии. К данной группе относят пациентов с неустановленной причиной ишемического инсульта, а также пациентов с 2 возможными причинами инсульта и более, когда врач не может поставить окончательный диагноз.

В исследовании, проведенном нами, у всех 120 пациентов использовали критерии TOAST для постановки диагноза 3 патогенетических вариантов ишемического инсульта.

Согласно *патогенетическим вариантам*, пациенты были представлены следующим образом:

- ▲ с атеротромботическим вариантом ишемического инсульта (40);
- ▲ с кардиоэмболическим вариантом ишемического инсульта (40);
- ▲ с лакунарным вариантом ишемического инсульта (40).

По полу и возрасту пациенты были распределены следующим образом:

по полу

- 57 женщин
- 63 мужчины

по возрасту

- от 53 до 80 лет, средний возраст $67 \pm 4,2$ года.

По этиопатогенетическому фактору развития инсульта пациенты были распределены следующим образом:

- с артериальной гипертензией (30);
- с атеросклерозом (30);
- с артериальной гипертензией в сочетании с атеросклерозом (60).

По локализации сосудистого бассейна:

- каротидный (90);
- вертебробазилярный (30).

При оценке неврологического статуса развившегося инсульта по шкале NIHSS установлено нарушение неврологической функции:

- легкой степени (менее 8 баллов) — 30 больных, средний балл $5,13 \pm 0,4$;
- средней степени (более 8 баллов) — 60 больных, средний балл $9,13 \pm 0,6$;
- тяжелой степени (более 13 баллов) — 30 больных, средний балл $14,50 \pm 0,74$.

При оценке выраженности неврологического дефицита по шкале Ренкина выявлена недееспособность:

- легкая (2 балла) — 20 пациентов;
- умеренная (3 балла) — 20 пациентов, больные нуждались в посторонней помощи, но передвигались самостоятельно;
- умеренно-тяжелая (4 балла) — 60 пациентов, больные не могли передвигаться без посторонней помощи;
- тяжелая (5 баллов) — 20 пациентов, больные нуждались в постоянной посторонней помощи.

Средний балл инвалидизации — $3,5 \pm 0,1$.

5.3. Визуальная трансформация результатов лабораторных исследований, проводимых при ишемическом инсульте

Для оценки достоверности различия значений показателей в сравниваемых группах были рассчитаны выборочное среднее, а также 95 % доверительные интервалы для генеральных средних.

Для вычислений использовали следующие выражения:

$$\bar{x} - (\Delta_{\bar{x}} \leq \bar{x} \leq \bar{x} + \Delta_{\bar{x}}), \quad (5.1)$$

$$\Delta_{\bar{x}} = t\mu_{\bar{x}}, \quad (5.2)$$

$$\mu_{\bar{x}} = \frac{s}{\sqrt{n}} \quad (5.3)$$

где \bar{x} — генеральная средняя; \bar{x} — выборочная средняя; Δ_x — предельная ошибка выборочной средней; μ_x — средняя квадратическая стандартная ошибка; t — коэффициент доверия (статистический критерий Стьюдента t , при доверительной вероятности $p = 0,95$, $t = 1,96$); s — среднее квадратическое отклонение в выборке; n — объем выборки.

По каждому показателю сравнивали выборочные средние для анализируемых групп.

Критерий для проверки гипотезы о равенстве (неравенстве) выборочных средних рассчитывают на основании статистических данных:

$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{\frac{1}{n} + \frac{1}{m}}}, \quad (5.4)$$

которое имеет распределение Стьюдента со степенями свободы $n + m - 2$.

Результаты расчетов (95 % доверительные интервалы для выборочных средних, значения статистического критерия Стьюдента t , выдвинутые гипотезы, а также их вероятности) приведены в приложении 1 (табл. 1—5).

Динамика параметров первичных, вторичных, конечных молекулярных продуктов СРО липидов и белков, метаболитов оксида азота и показателей активности ферментативного и неферментативного звеньев АОЗ основной группы пациентов с ишемическим инсультом по сравнению с донорами в 1-е, на 3-и, 5-е, 7-е и 10-е сутки представлена на рис. 5.1—5.8.

На рис. 5.1—5.3 зафиксировано значительное повышение параметров первичных продуктов СРО липидов и белков: кетодиенов, диеновых конъюгатов, СО-концевых остатков аминокислот в 1-е и особенно на 3-и сутки ишемического инсульта, что подтверждает значительную интенсификацию СРО при ишемическом инсульте. К 5-м суткам от начала заболевания выявлена тенденция к снижению этих показателей, что можно объяснить, вероятнее всего, активизацией эндогенной системы АОЗ, а именно ферментативного и неферментативного звеньев. Эта система выполняет свою основную функцию лимитирования и регламентирования самого процесса СРО липидов и белков. Однако к 7-м и 10-м суткам от начала заболевания авторы вновь наблюдали увеличение этих параметров, что подтверждает длительность периода интенсификации СРО липидов и белков при ишемическом инсульте — не менее 10 сут. Кроме того, следует указать на недостаточную активность ферментативного и неферментативного звеньев АОЗ в 1-е, на 3-и, 7-е и 10-е сутки, о чем свидетельствуют высокие параметры первичных продуктов СРО липидов и белков.

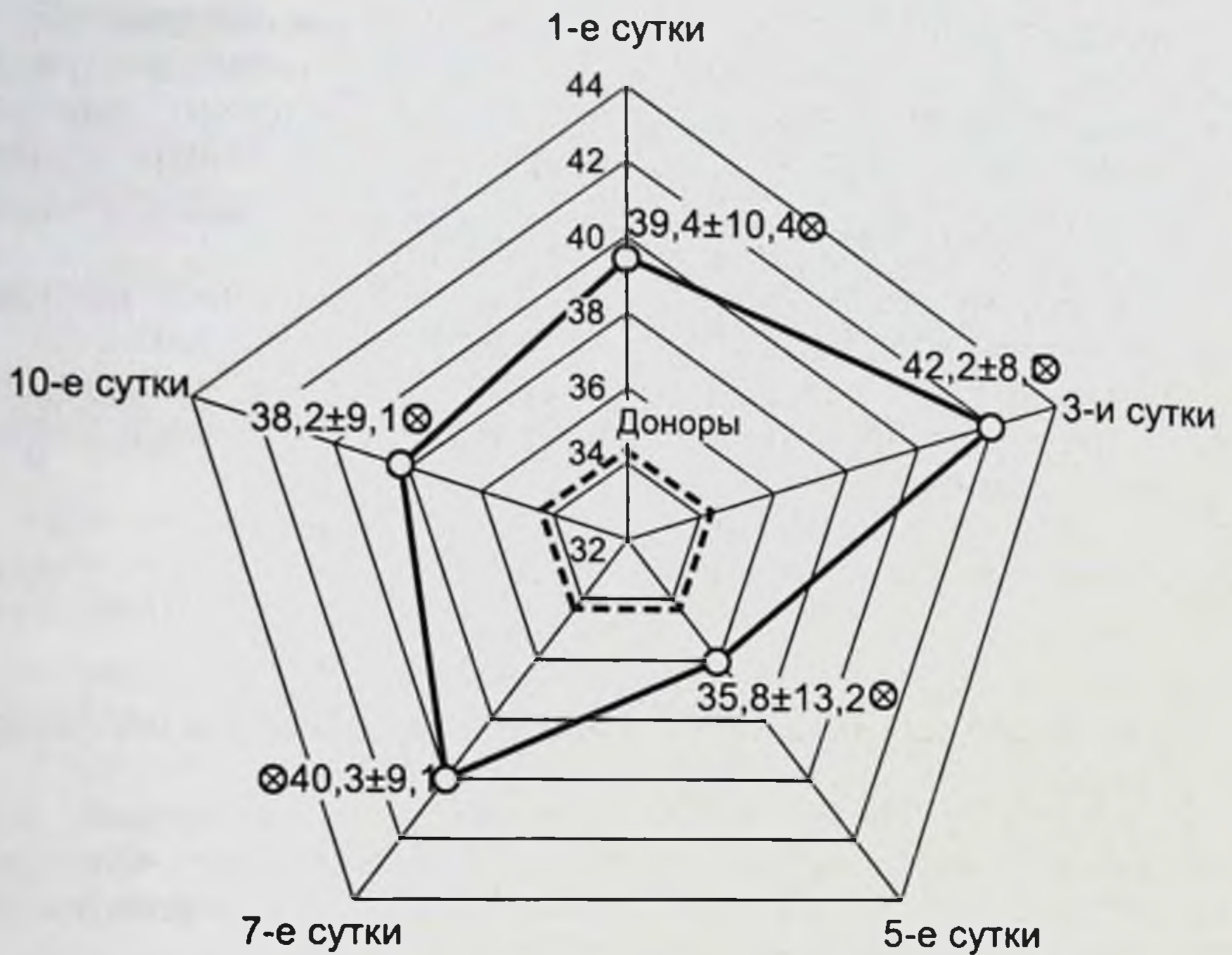


Рис. 5.1. Динамика параметров диеновых конъюгатов, ОЕ/мл · 100 ($p < 0,05$).

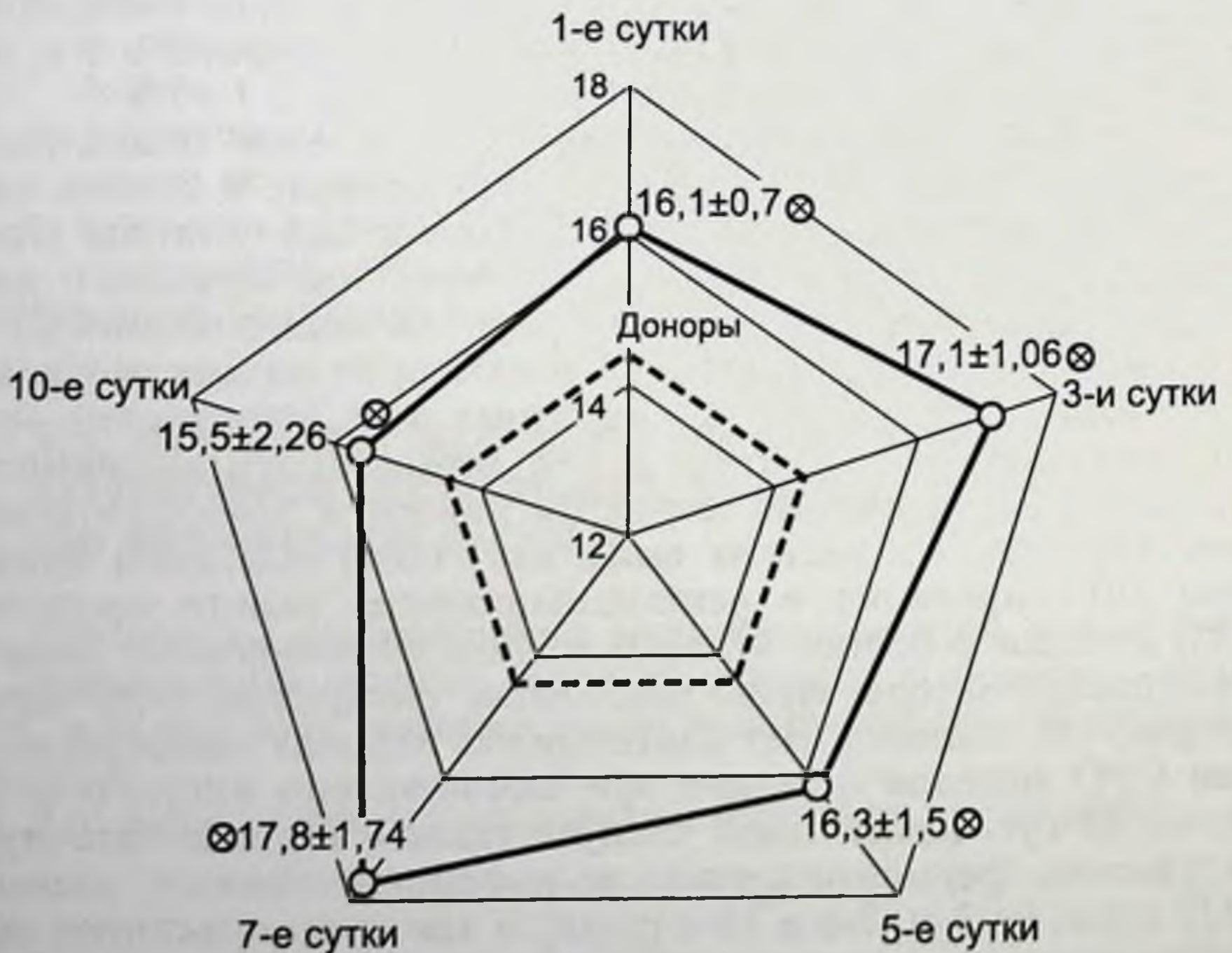


Рис. 5.2. Динамика параметров кетодиенов, ОЕ/мл · 100 ($p < 0,05$).

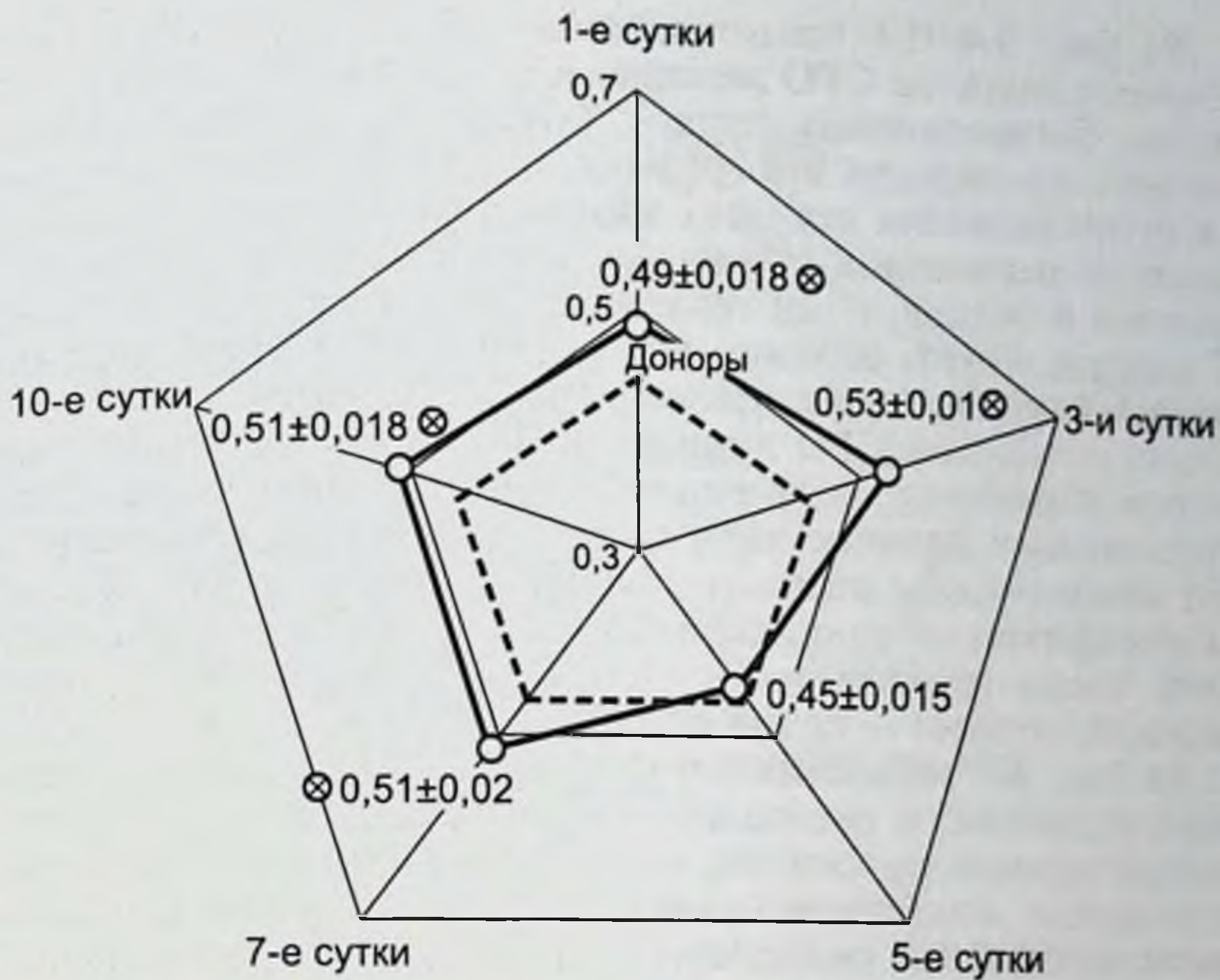


Рис. 5.3. Динамика параметров СО-концевых остатков аминокислот, ОЕ/мл ($p < 0,05$).

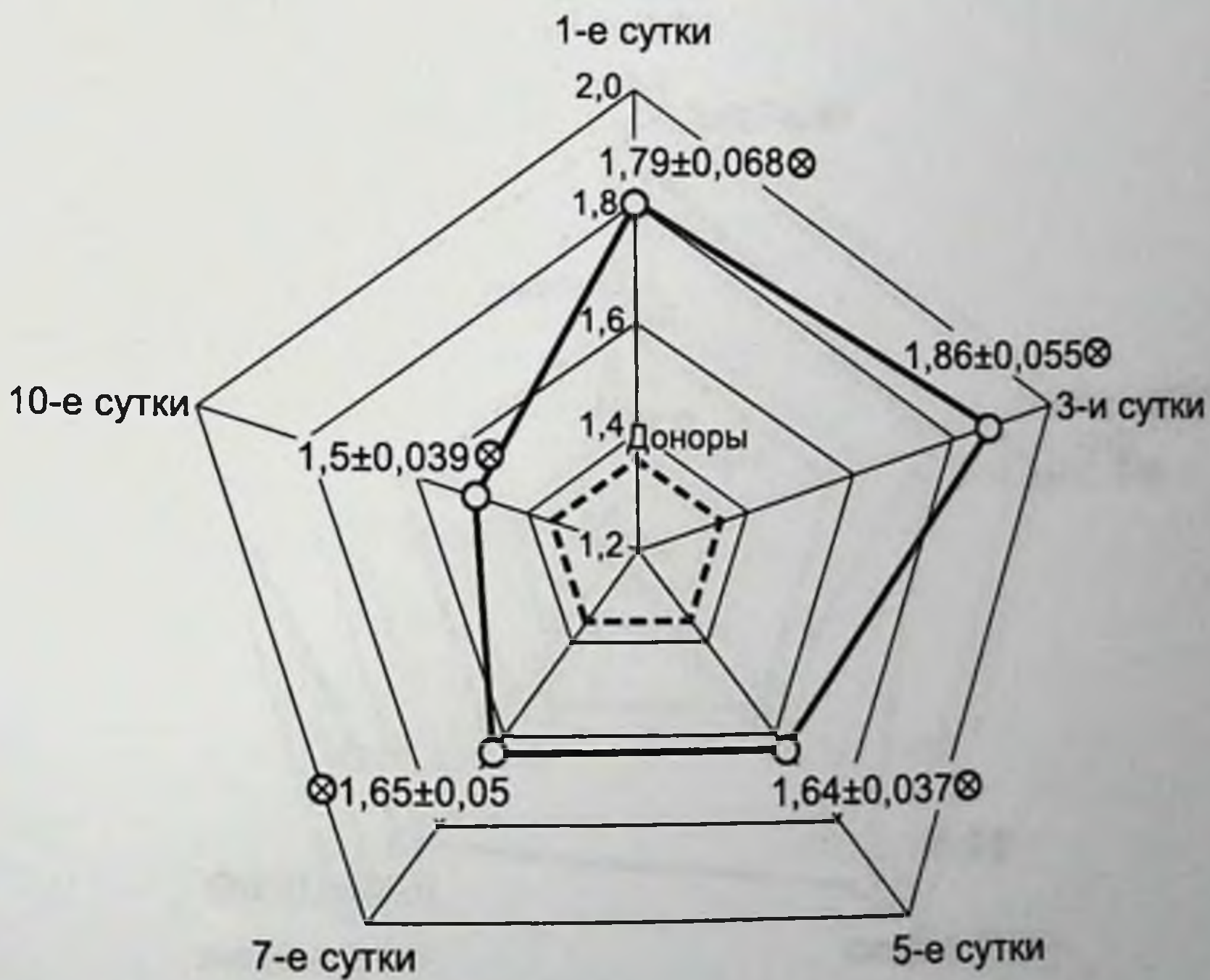


Рис. 5.4. Динамика параметров концентрации малонового диальдегида, мМ/л ($p < 0,05$).

На рис. 5.4—5.6 представлена динамика вторичных и конечных продуктов СРО липидов и белков: малонового диальдегида, битирозиновых сшивок, флуоресцирующих оснований Шиффа. Анализируя эти графики, следует отметить, что уже в 1-е сутки развития инсульта зафиксирована тенденция к увеличению параметров вторичных и конечных продуктов СРО липидов и белков, и эта тенденция остается на 3-и, 5-е, 7-е и 10-е сутки. Таким образом, при ишемическом инсульте, начиная с 1-х до 10-х суток исследования, наблюдают интенсификацию процессов СРО липидов и белков по динамике параметров первичных, вторичных и конечных продуктов. Это и подтверждает наличие первого блока окислительного стресса при ишемическом инсульте длительностью не менее 10 сут — интенсификацию процессов СРО, но особая выраженность этого блока проявляется в 1-е, на 3-и, 7-е и 10-е сутки; в меньшей степени — на 5-е сутки.

На рис. 5.7 зафиксировано повышение суммарных показателей метаболитов оксида азота в 1-е, на 3-и, 5-е и 7-е сутки с положительной динамикой, но с их снижением к 10-м суткам. Суммарные показатели метаболитов оксида азота, обладая прооксидантными свойствами, инициируют и интенсифицируют СРО липидов и белков, поддерживая этот процесс на

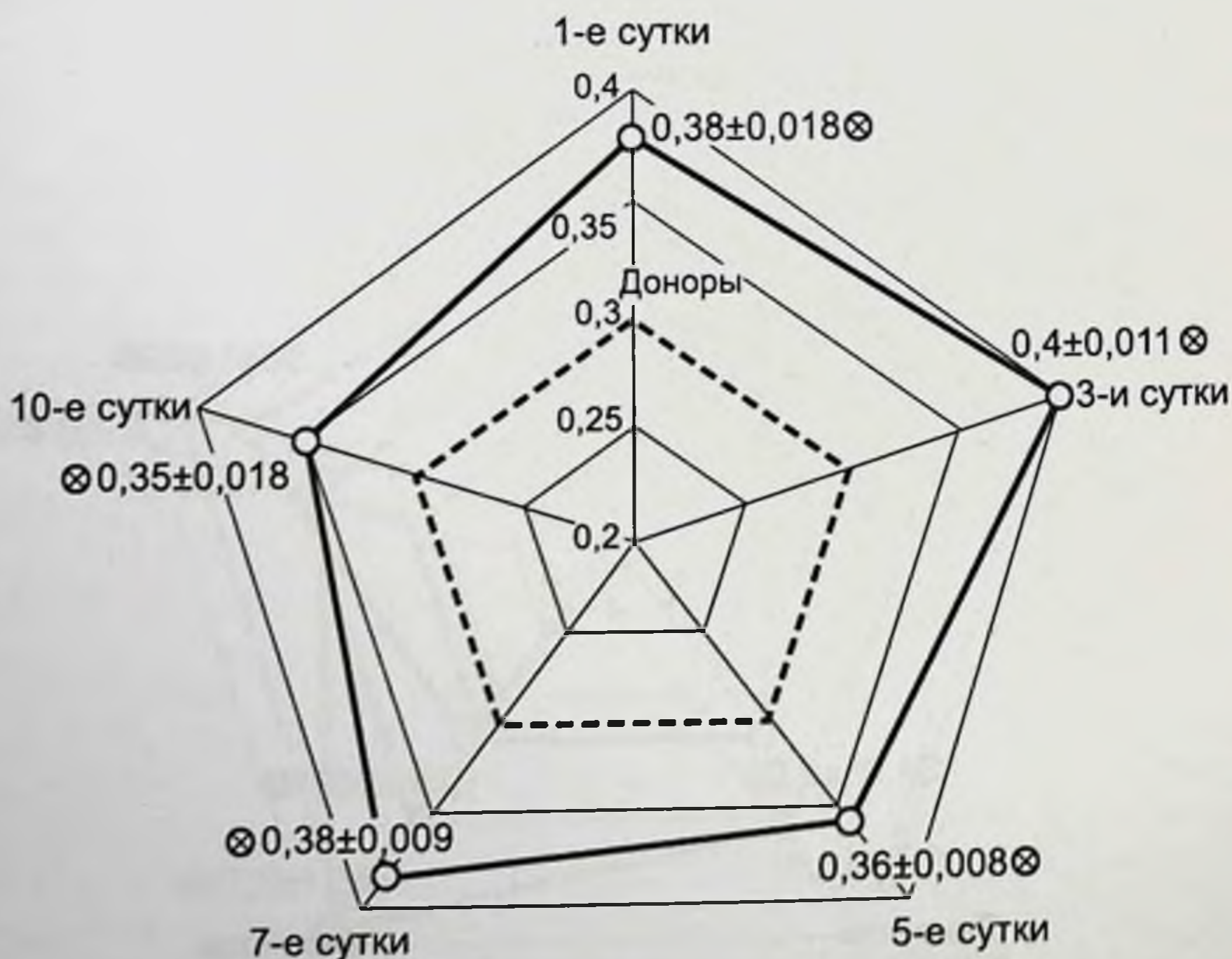


Рис. 5.5. Динамика параметров битирозиновых сшивок, ОЕ/мл ($p < 0,05$).

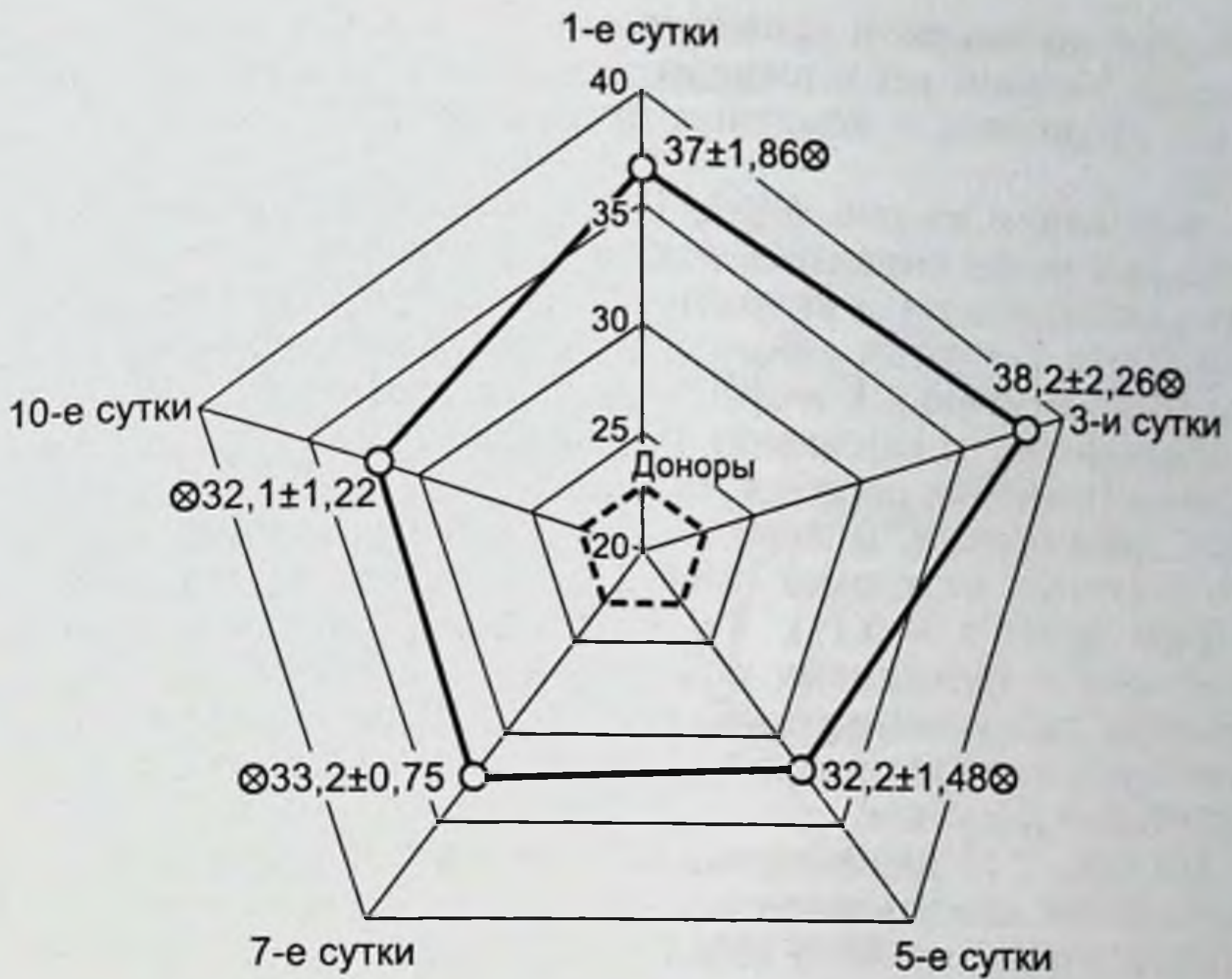


Рис. 5.6. Динамика параметров флуоресцирующих оснований Шиффа, ОЕ/мл · 100 ($p < 0,05$).

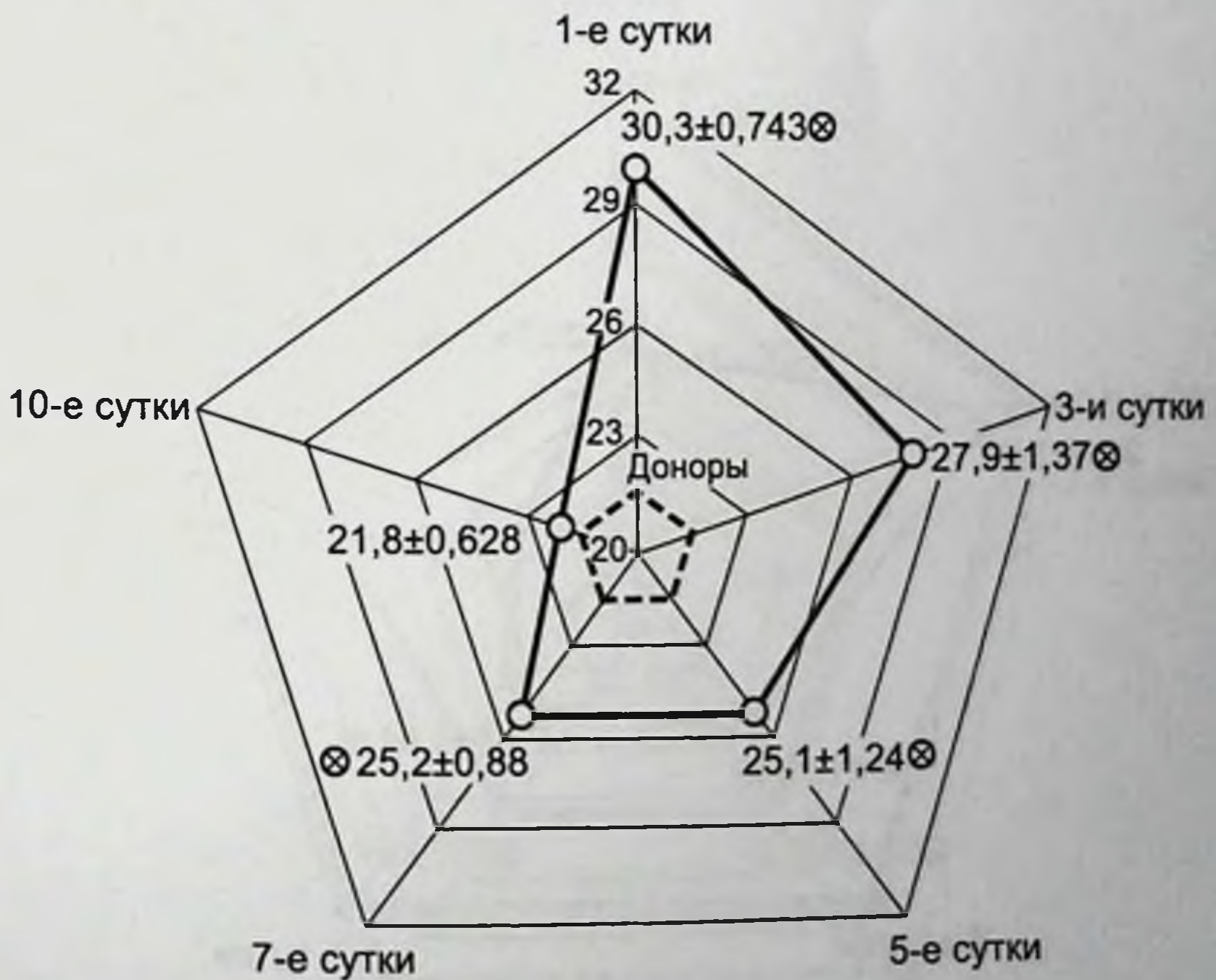


Рис. 5.7. Динамика суммарных показателей метаболитов оксида азота, мкМ/л ($p < 0,05$).

достаточно высоком уровне интенсификации, что и подтверждено в нашем исследовании динамикой параметров первичных, вторичных и конечных продуктов СРО липидов и белков.

Как видно из рис. 5.8, с 1-х суток течения ишемического инсульта резко снизились показатели активности эндогенного биоантиоксиданта — витамина Е, и эта тенденция остается на 3-и, 5-е и 7-е сутки заболевания. И только на 10-е сутки активность витамина Е возрастает, но не достигает нормы.

Тенденция к снижению активности общих, небелковых и белковых тиолов остается на 3-и, 5-е, 7-е и 10-е сутки от начала заболевания, и только активность небелковых тиолов к 10-м суткам несколько повышается, но она не доходит до нормы (рис. 5.9—5.11). Таким образом, активность общих, белковых и небелковых тиолов, относящихся к неферментативному звену эндогенной системы АОЗ по динамике их показателей остается низкой с 1-го по 10-й день течения ишемического инсульта.

На рис. 5.12 зафиксирована четкая тенденция к снижению активности восстановленного глутатиона, относящегося к неферментативному звену эндогенной системы АОЗ. Восстанов-

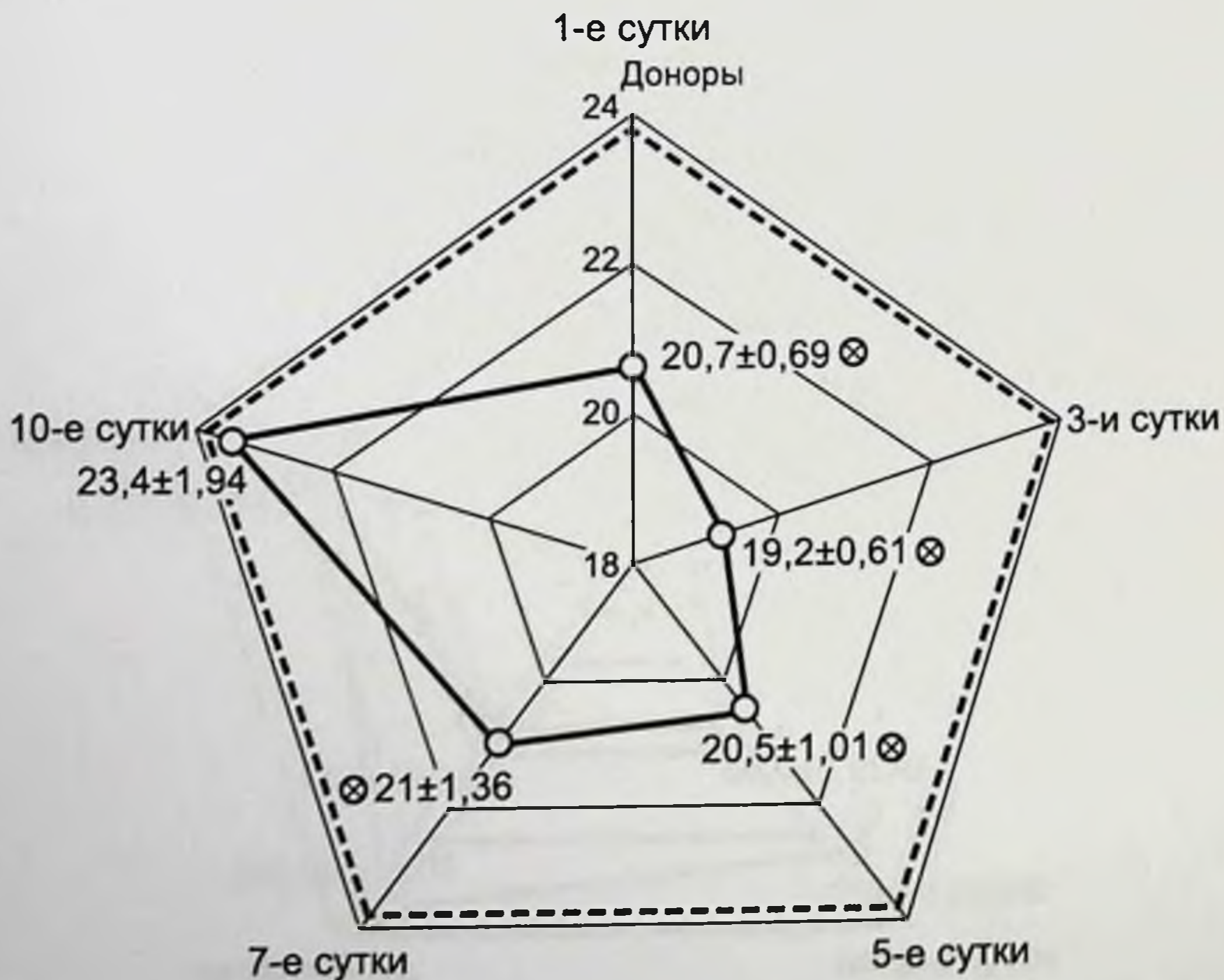


Рис. 5.8. Динамика показателей активности витамина Е, мкМ/л ($p < 0,05$).

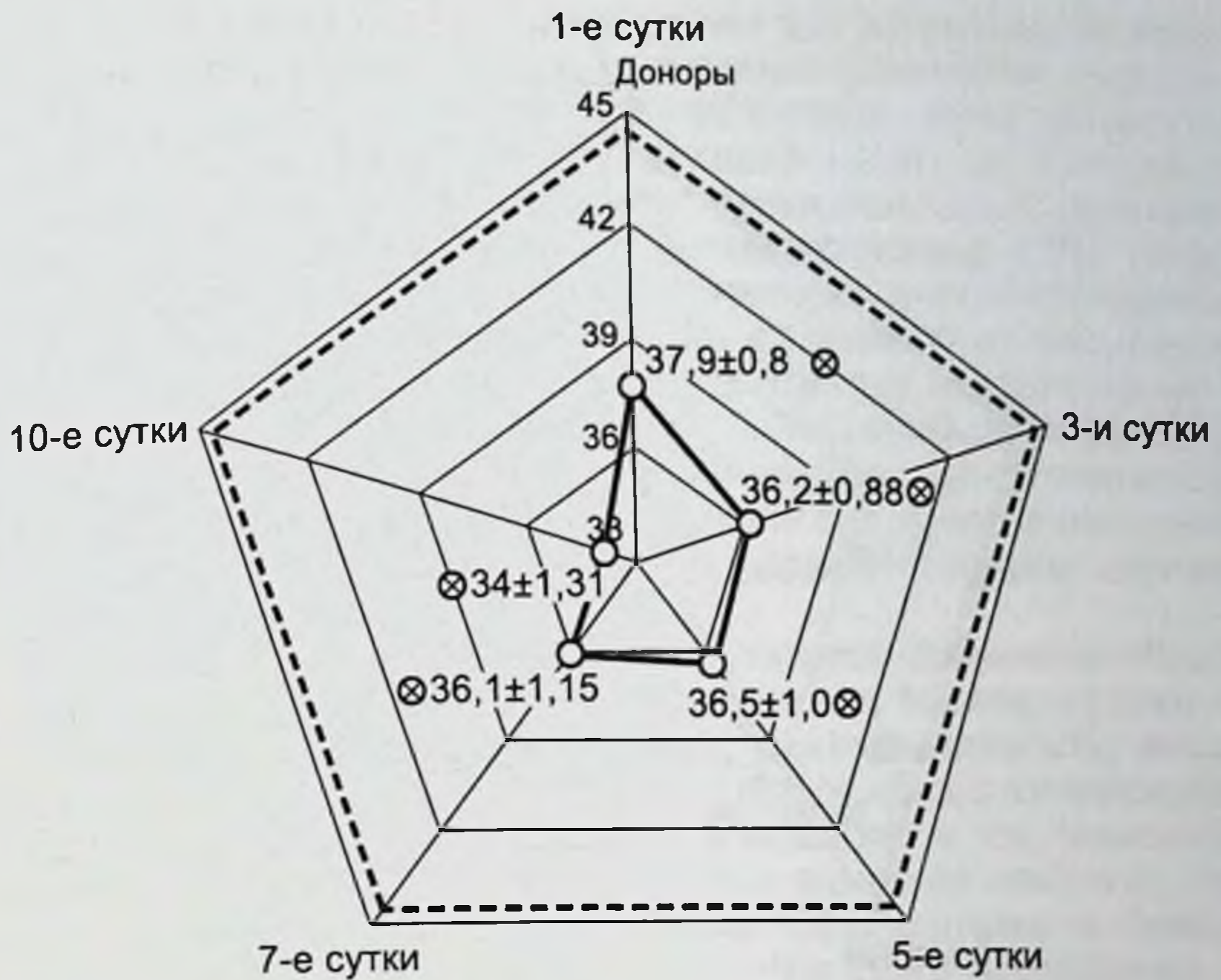


Рис. 5.9. Динамика показателей активности общих тиолов, мМ/л ($p < 0,05$).

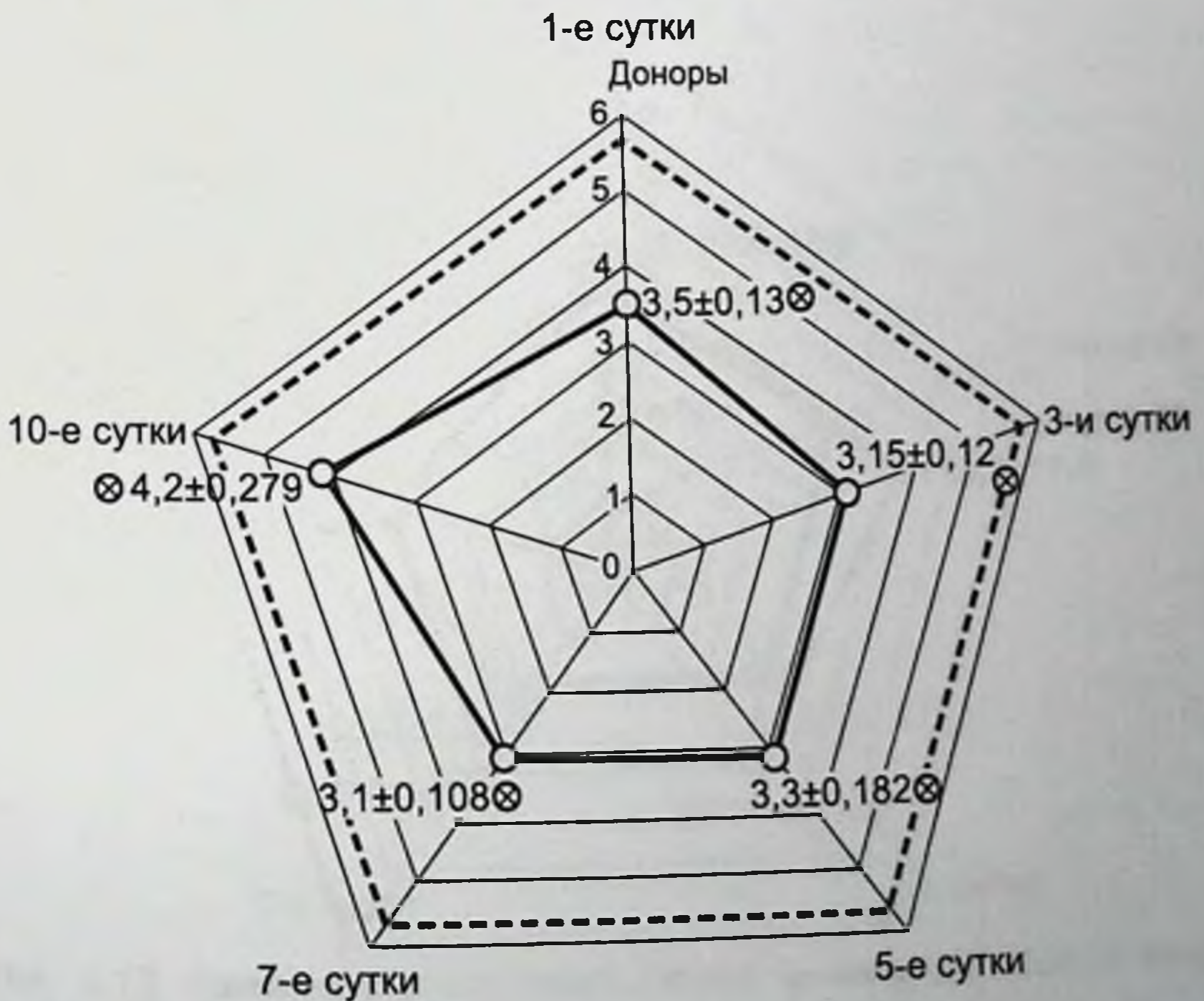


Рис. 5.10. Динамика показателей активности небелковых тиолов, мМ/л ($p < 0,05$).

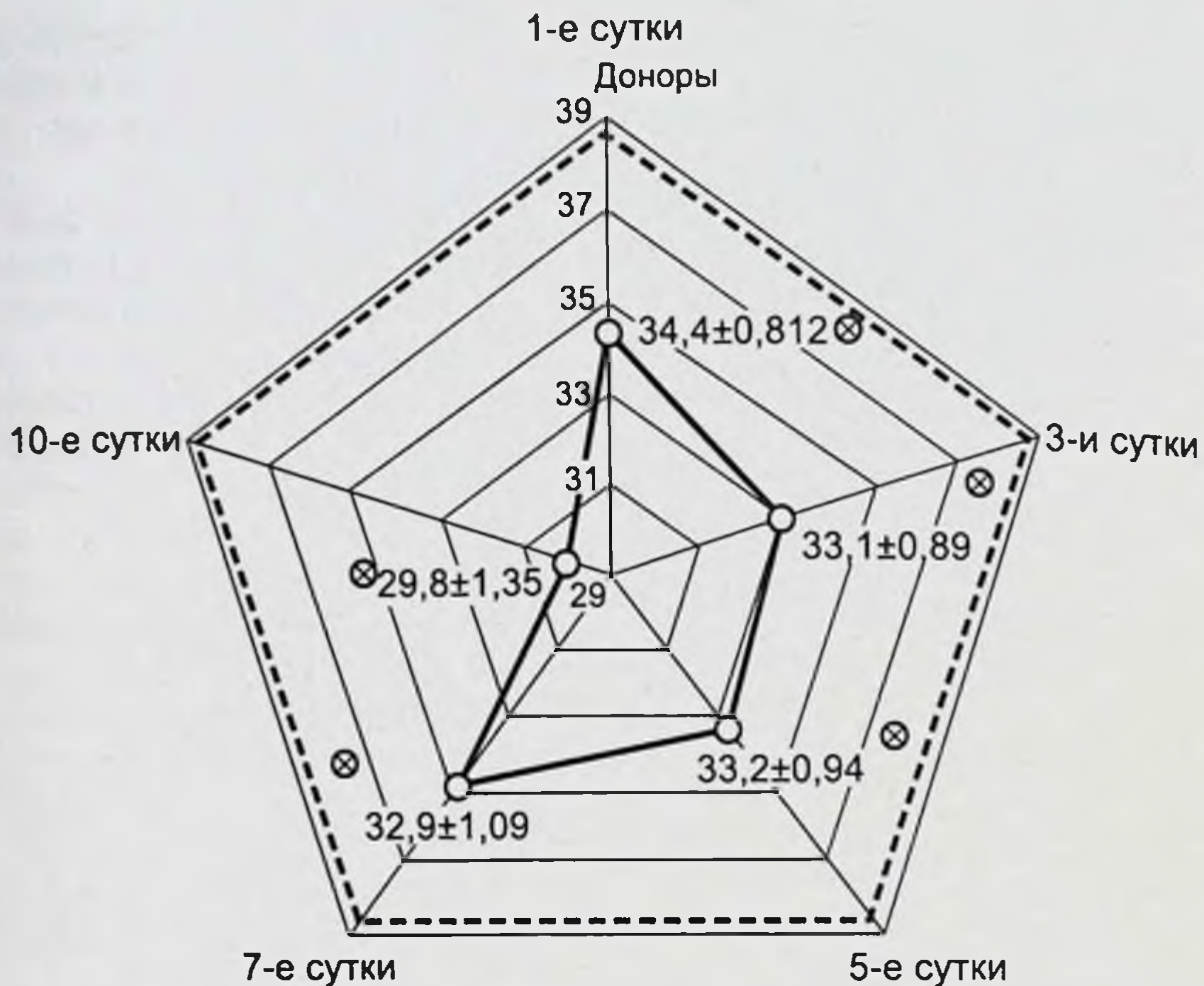


Рис. 5.11. Динамика показателей активности белковых тиолов, mM/л ($p < 0,05$).

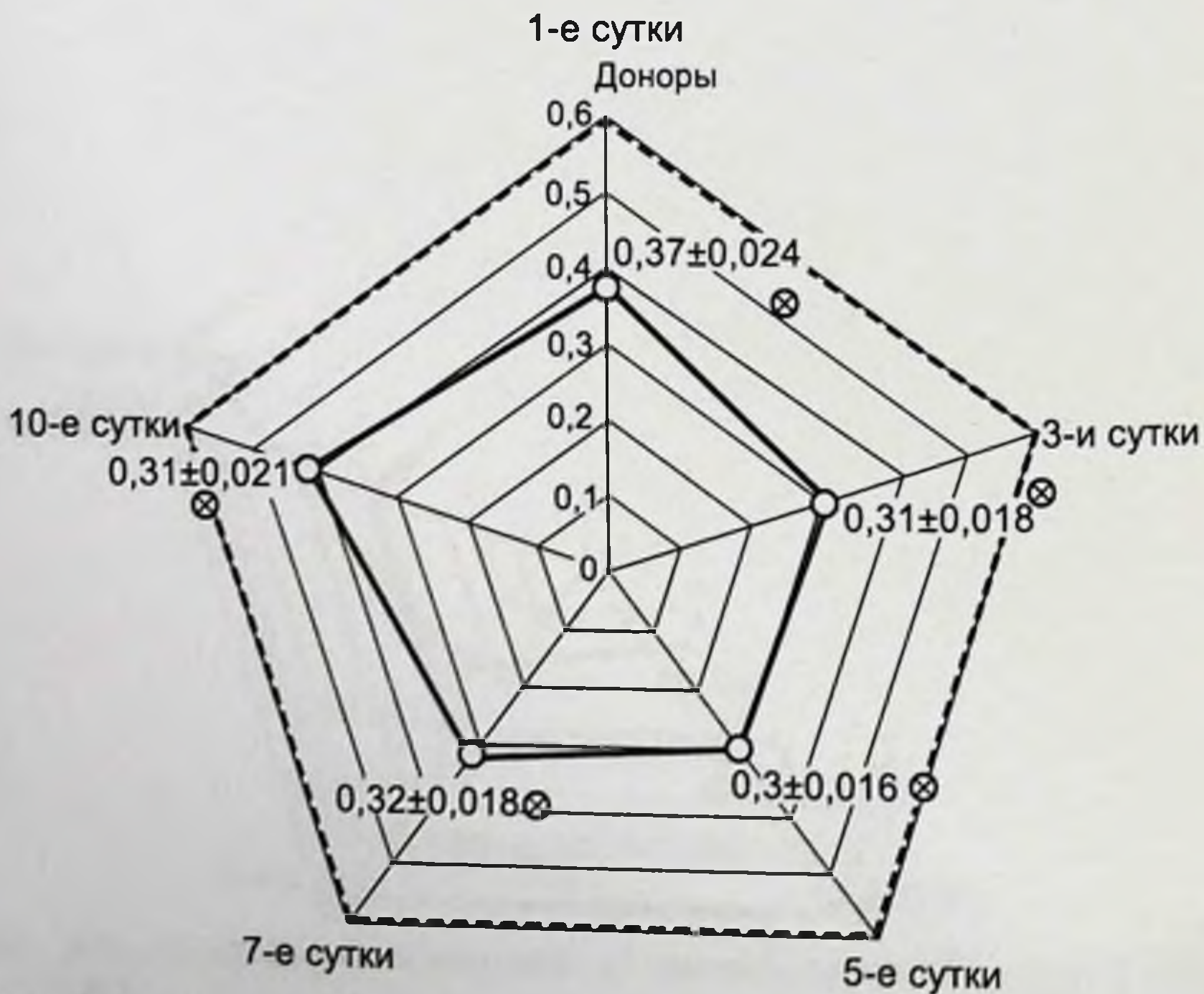


Рис. 5.12. Динамика показателей активности восстановленного глутатиона, mM/л ($p < 0,05$).

ленный глутатион является субстратом для деятельности всего антиперекисного комплекса глутатионпероксидаза — восстановленный глутатион — глутатионредуктаза. Этот комплекс обеспечивает нейтрализацию перекисей водорода, которые в свою очередь являются мощными прооксидантами, инициирующими и поддерживающими интенсификацию СРО липидов и белков. И это снижение активности восстановленного глутатиона остается практически без изменений на весь период исследования с 1-х по 10-е сутки. Низкая активность восстановленного глутатиона не может в достаточной мере обеспечить функционирование всего антиперекисного комплекса, и это можно рассматривать как проявление функционального дисбаланса ферментативного и ферментативного звеньев эндогенной системы АОЗ.

При анализе рис. 5.13, где представлена динамика общей антиокислительной активности: ферментов, белков, плазмы — так называемая общая антиокислительная активность, выявлено значительное повышение показателя общей антиокислительной активности с 1-х суток заболевания, и эта тенденция остается на 3-и, 5-е, 7-е и 10-е сутки развития инсульта, что ярко подтверждает интенсификацию СРО липидов и белков при ишемическом инсульте с 1-х по 10-е сутки наблюдения.

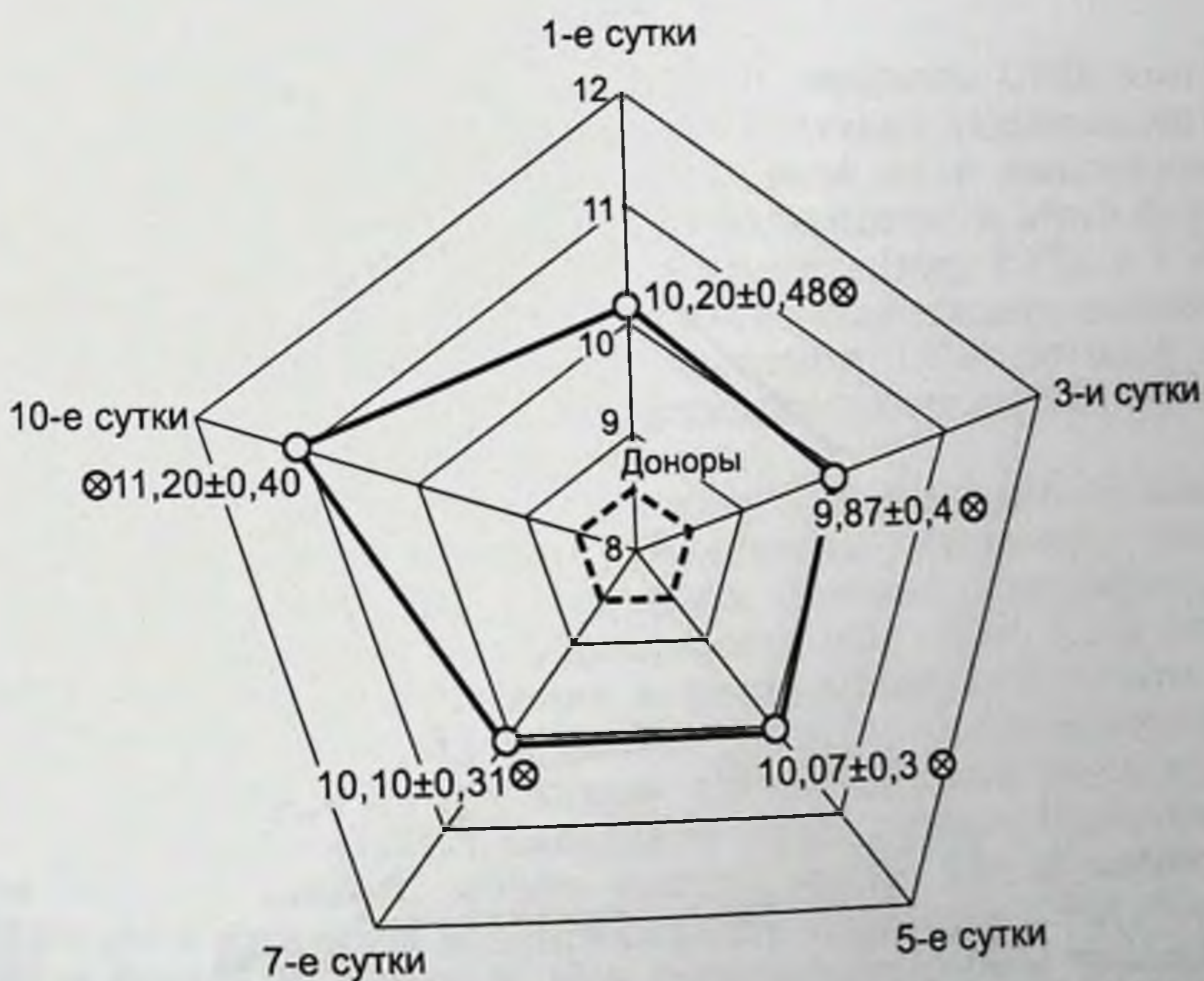


Рис. 5.13. Динамика показателей общей антиокислительной активности, квант/с · мл ($p < 0,05$).

Диаграмма антирадикальной активности липидов крови (рис. 5.14) подтверждает снижение активности этого показателя на протяжении всего периода наблюдения (с 1-х по 10-е сутки), что верифицирует функциональный дисбаланс в неферментативном звене АОЗ.

Проанализировав блок показателей активности неферментативного звена АОЗ, можно сделать вывод о формировании функционального дисбаланса неферментативного звена эндогенной АОЗ на протяжении всего периода наблюдения за больными с ишемическим инсультом с 1-х по 10-е сутки. Это является верификацией формирования второго блока развития оксидантного стресса.

При анализе показателей активности ферментативного звена АОЗ — супероксиддисмутаза, каталазы, пероксидазы, зафиксирован рост показателей активности этих ферментов с 1-го дня от начала инсульта и вплоть до 10-х суток, что подтверждает наличие интенсификации СРО липидов и белков при ишемическом инсульте — первой составляющей формирования окислительного стресса.

Супероксиддисмутаза (СОД), занимая центральное место в деятельности ферментативного звена эндогенной системы

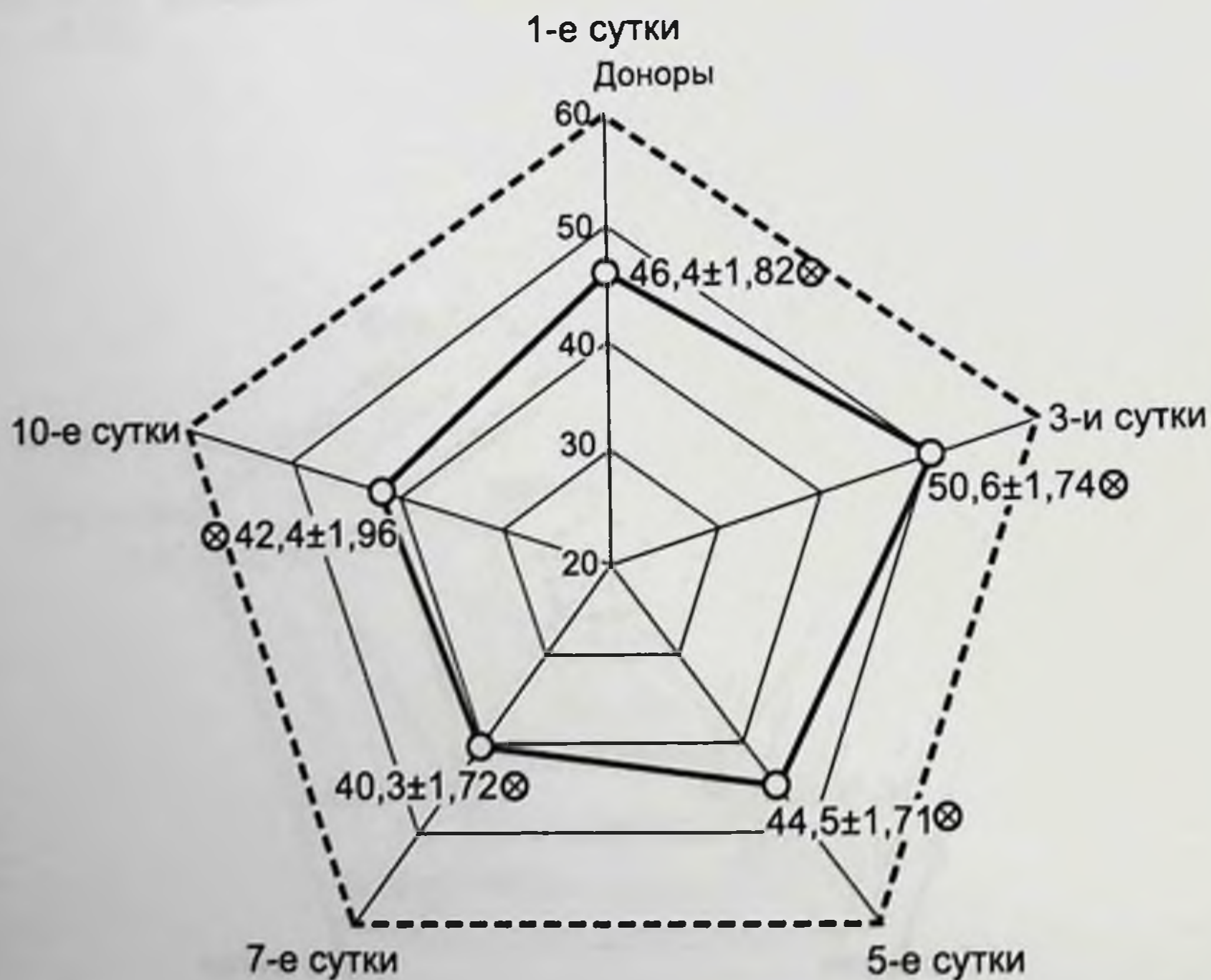


Рис. 5.14. Динамика показателей антирадикальной активности липидов крови, мМ/л · мин ($p < 0,05$).

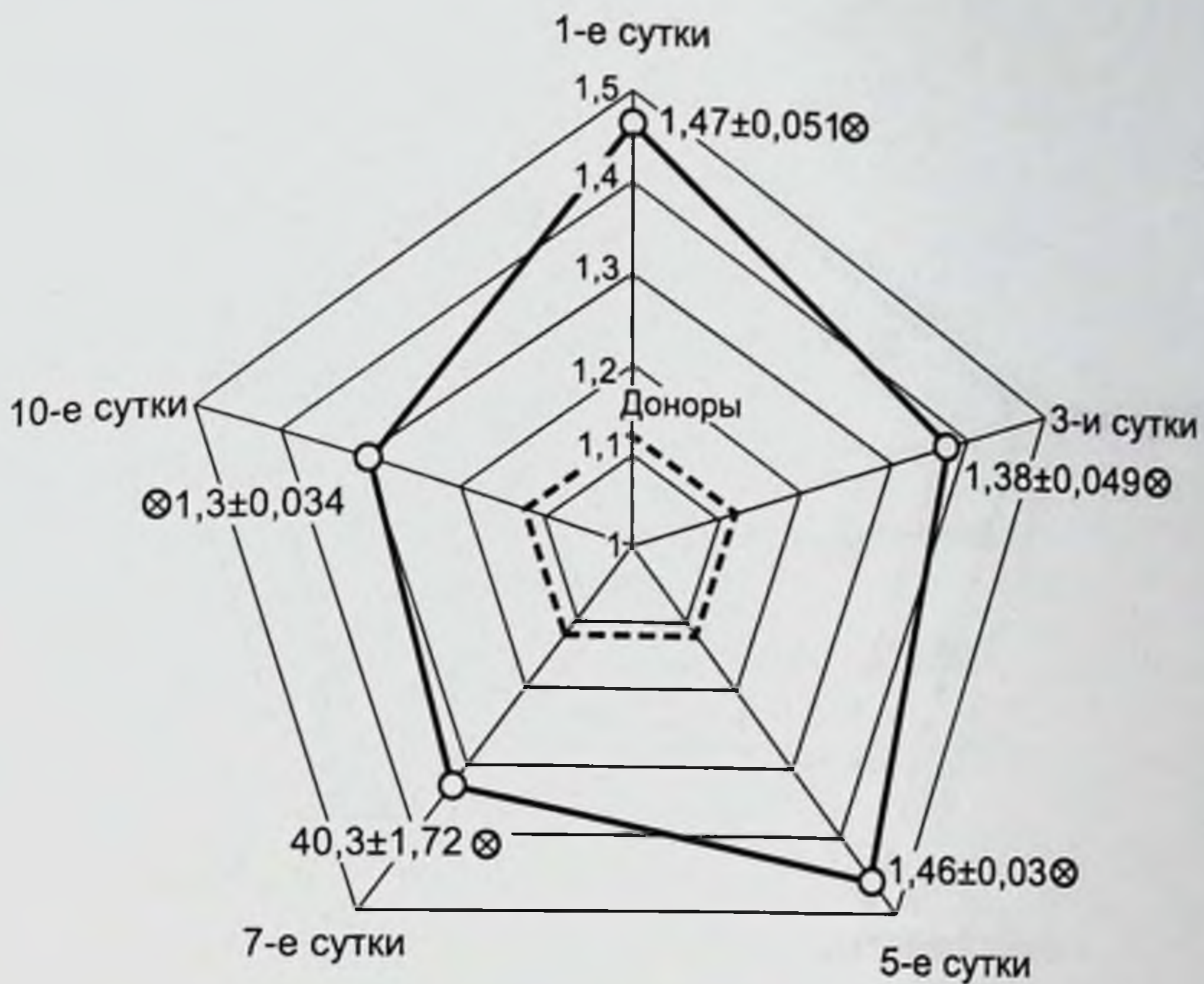


Рис. 5.15. Динамика показателей активности СОД, ОЕ/мг ($p < 0,05$).

АОЗ, инактивирует инициаторов всего процесса СРО, которыми являются супероксидный анион-радикал, гидроксидный радикал, синглетный кислород, переводя их в неактивные формы. Явная тенденция к усилению активности этого фермента, по данным лепестковой диаграммы (рис. 5.15), с 1-го по 10-й день ишемического инсульта подтверждает наличие значительной интенсификации процессов СРО липидов и белков — первого блока развития окислительного стресса с 1-го по 10-й день ишемического инсульта.

Каталазу и пероксидазу относят к антиперекисному комплексу, и они обеспечивают инактивацию перекисей с расщеплением их до воды и кислорода, который утилизируется клетками. На лепестковых диаграммах (рис. 5.16; 5.17) четко прослеживается тенденция к росту показателей активности этих ферментов в 1-е, на 3-и, 5-е и 7-е сутки ишемического инсульта, а к 10-м суткам активность этих ферментов снижается, но остается несколько выше нормы. Проанализировав эти данные, можно сделать вывод, что активность ферментов адекватна интенсификации процессов СРО липидов и белков, и только к 10-м суткам заболевания наблюдаются легкий дисбаланс с некоторым снижением активности ферментов.

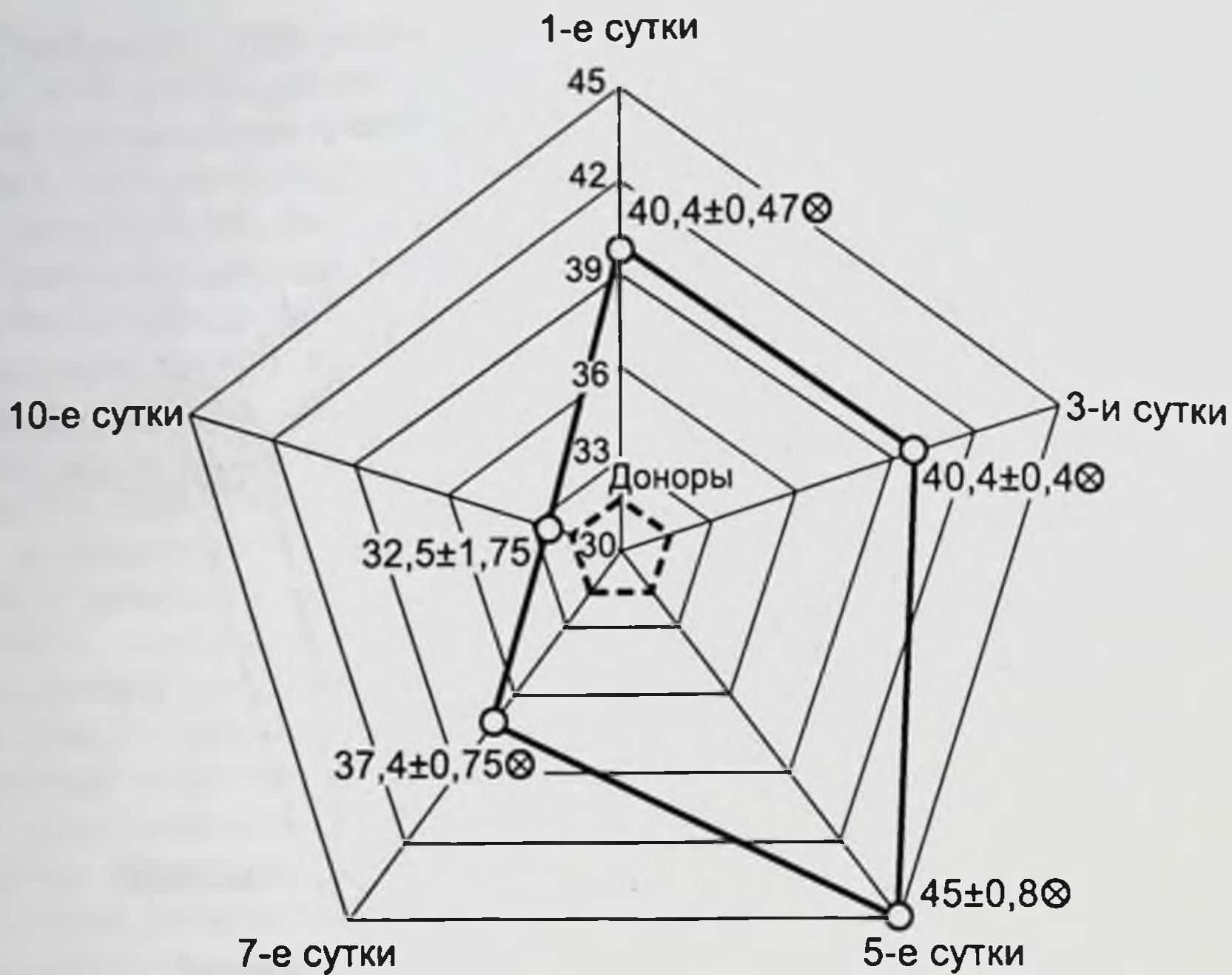


Рис. 5.16. Динамика показателей активности каталазы, мкМ/л · мин ($p < 0,05$).

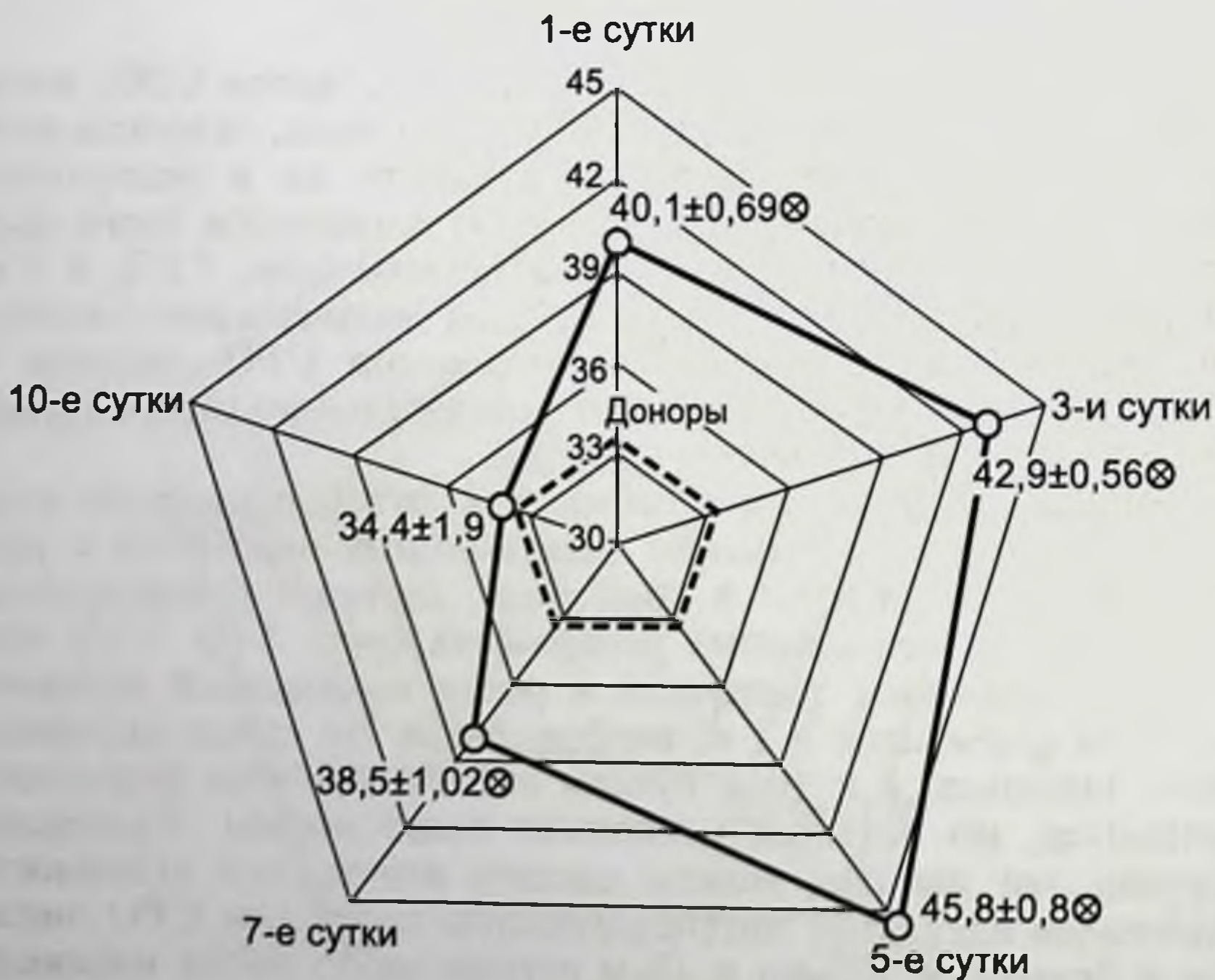


Рис. 5.17. Динамика показателей активности пероксидазы, ОЕ/л · с ($p < 0,05$).

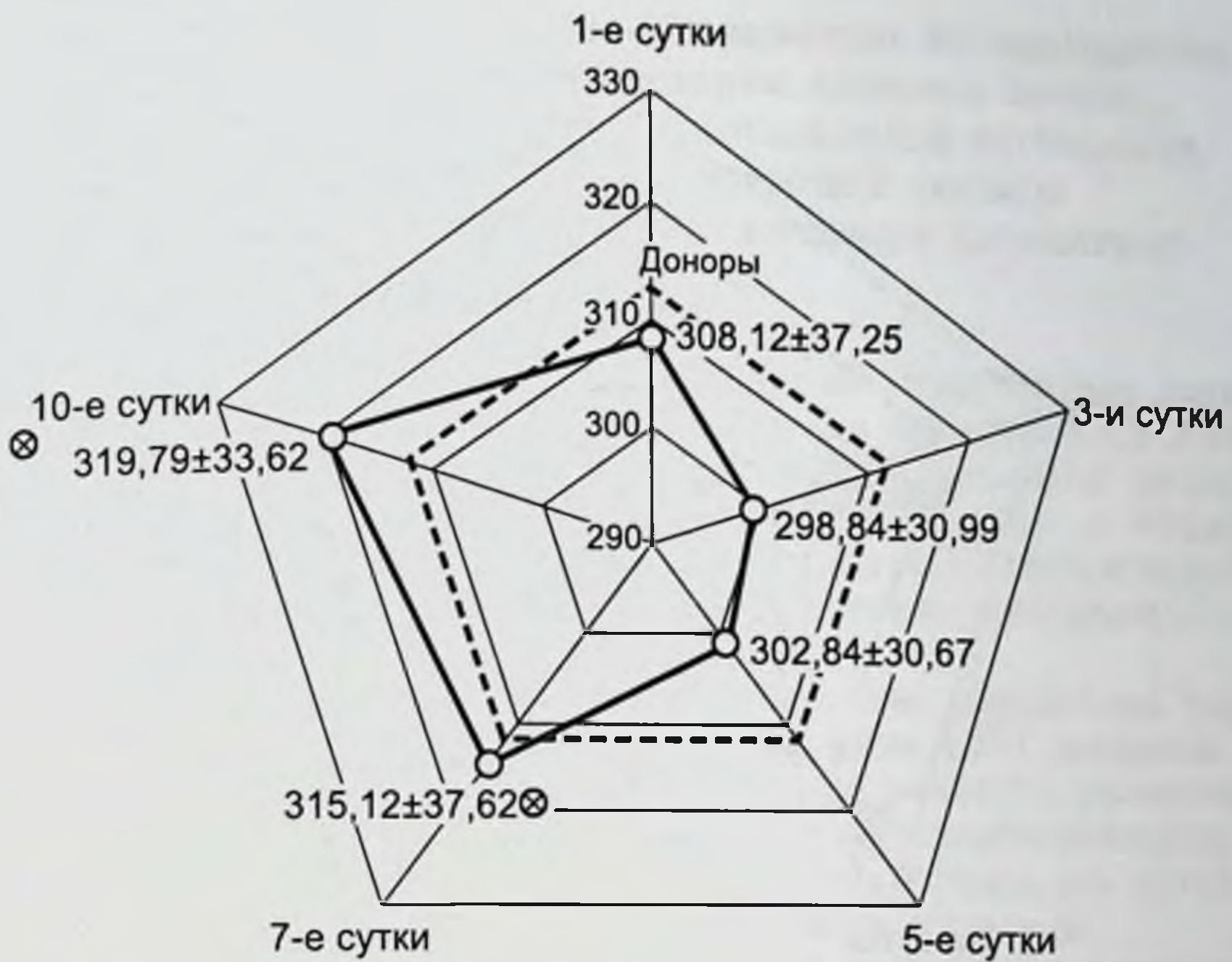


Рис. 5.18. Динамика показателей активности церулоплазмина, $\mu\text{M}/\text{л} \cdot \text{мин}$ ($p < 0,05$).

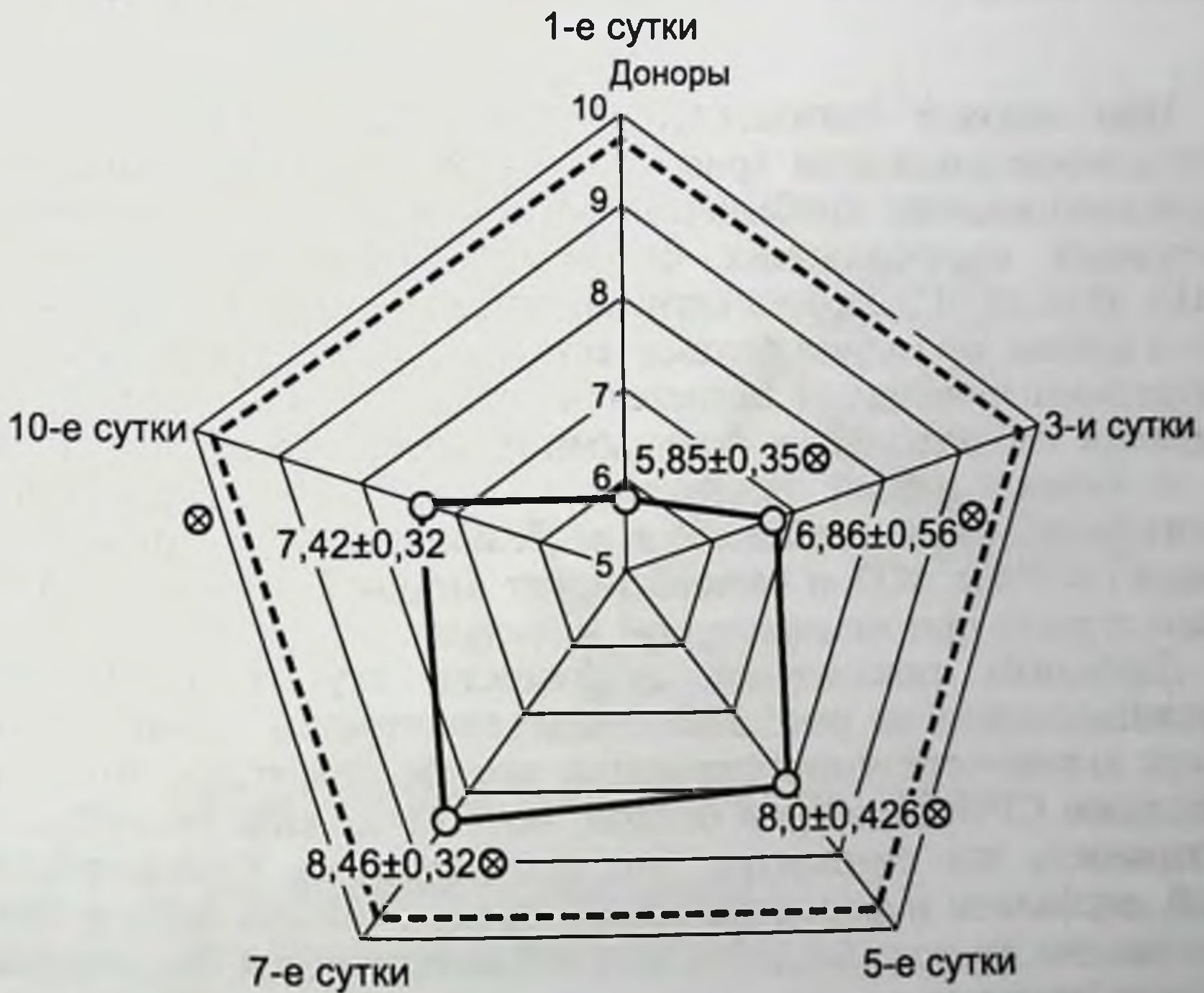


Рис. 5.19. Динамика показателей активности глутатионпероксидазы, $\mu\text{M}/\text{л} \cdot \text{мин}$ ($p < 0,05$).



Рис. 5.20. Динамика показателей активности глутатионредуктазы, мкМ/л · мин ($p < 0,05$).

При анализе показателей активности церулоплазмина и глутатионпероксидазы (рис. 5.18; 5.19) установлено наличие функционального дисбаланса деятельности этих ферментов - активных составляющих ферментативного звена системы АОЗ. И если активность церулоплазмина повышается к 7-м и 10-м суткам от начала ишемического инсульта, то активность глутатионпероксидазы остается низкой на протяжении всего периода наблюдения за больными с ишемическим инсультом и не имеет особой тенденции к росту. Это подтверждает функциональный дисбаланс в деятельности ферментативного звена системы АОЗ и верифицирует второй блок окислительного стресса при ишемическом инсульте.

Динамика показателей активности глутатионредуктазы, представленная на рис. 5.20, свидетельствует о значительном росте активности этого фермента, верифицирующая интенсификацию СРО липидов и белков, но к 10-му дню заболевания активность эта снижается, что подтверждают функциональный дисбаланс в ферментативном звене системы АОЗ и формирование второго блока окислительного стресса при ишемическом инсульте.

5.4. Сравнительная оценка параметров интенсивности свободнорадикального окисления липидов, белков, метаболитов оксида азота и показателей активности эндогенной системы антиоксидантной защиты у пациентов с тремя патогенетическими вариантами ишемического инсульта

Результаты математической обработки полученных параметров первичных, вторичных и конечных продуктов СРО липидов, белков, суммарных показателей метаболитов оксида азота и показателей активности ферментативного и неферментативного звеньев эндогенной системы АОЗ представлены в *Приложении 2* (табл. 1—15), а графическая интерпретация этих данных — на рис. 5.21—5.40.

Анализируя диаграммы, представляющие параметры первичных, вторичных и конечных продуктов СРО липидов и белков при 3 патогенетических вариантах развития ишемического инсульта (атеротромботический, кардиоэмболический и лакунарный; см. рис. 5.27—5.32), следует указать на четкую тенденцию, характерную для ишемического инсульта.

В сравнительном аспекте с учетом 3 патогенетических вариантов ишемического инсульта можно не выявить каких-

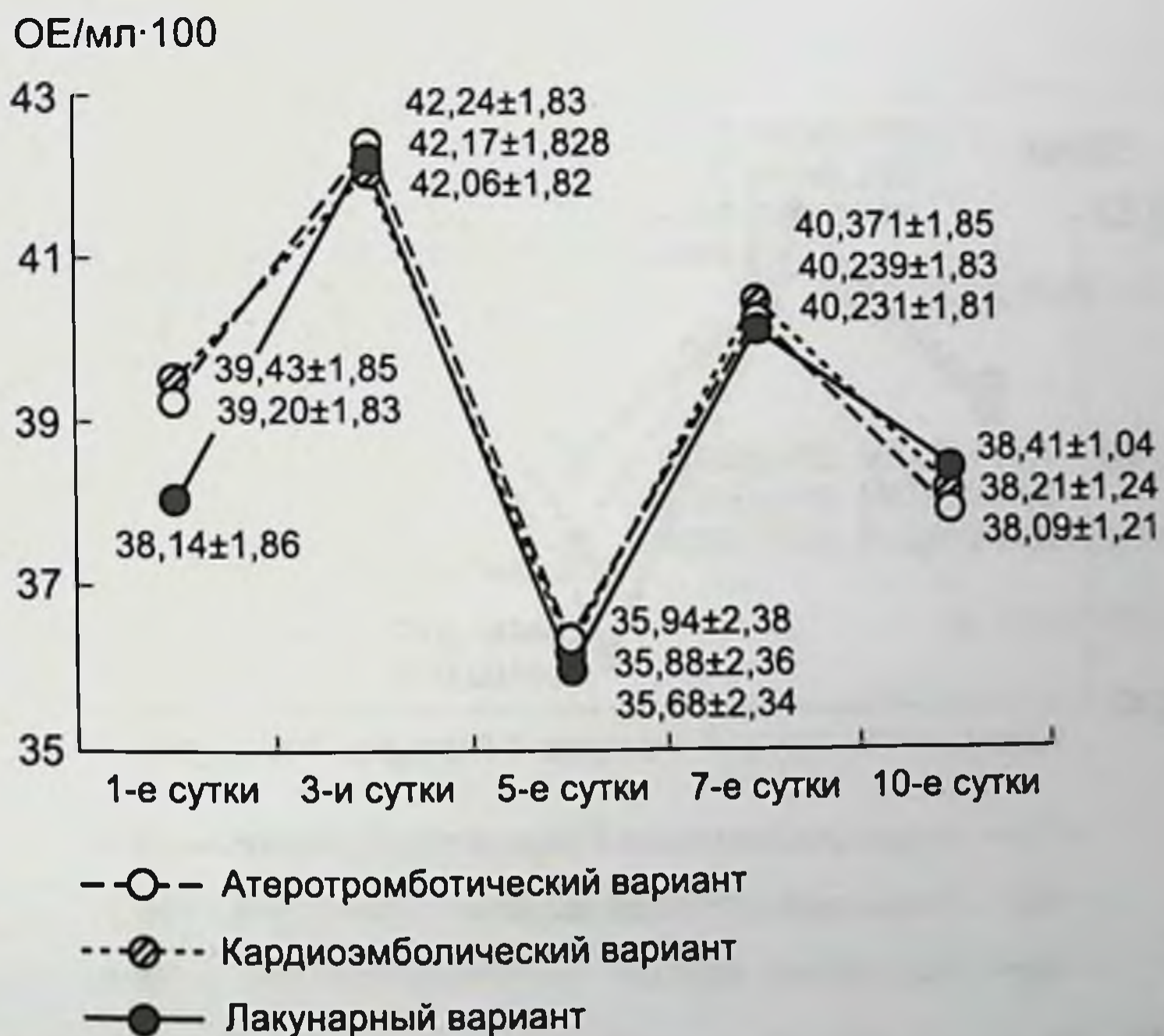


Рис. 5.21. Динамика параметров диеновых конъюгатов ($p < 0,05$).



Рис. 5.22. Динамика параметров кетодиенов ($p < 0,05$).

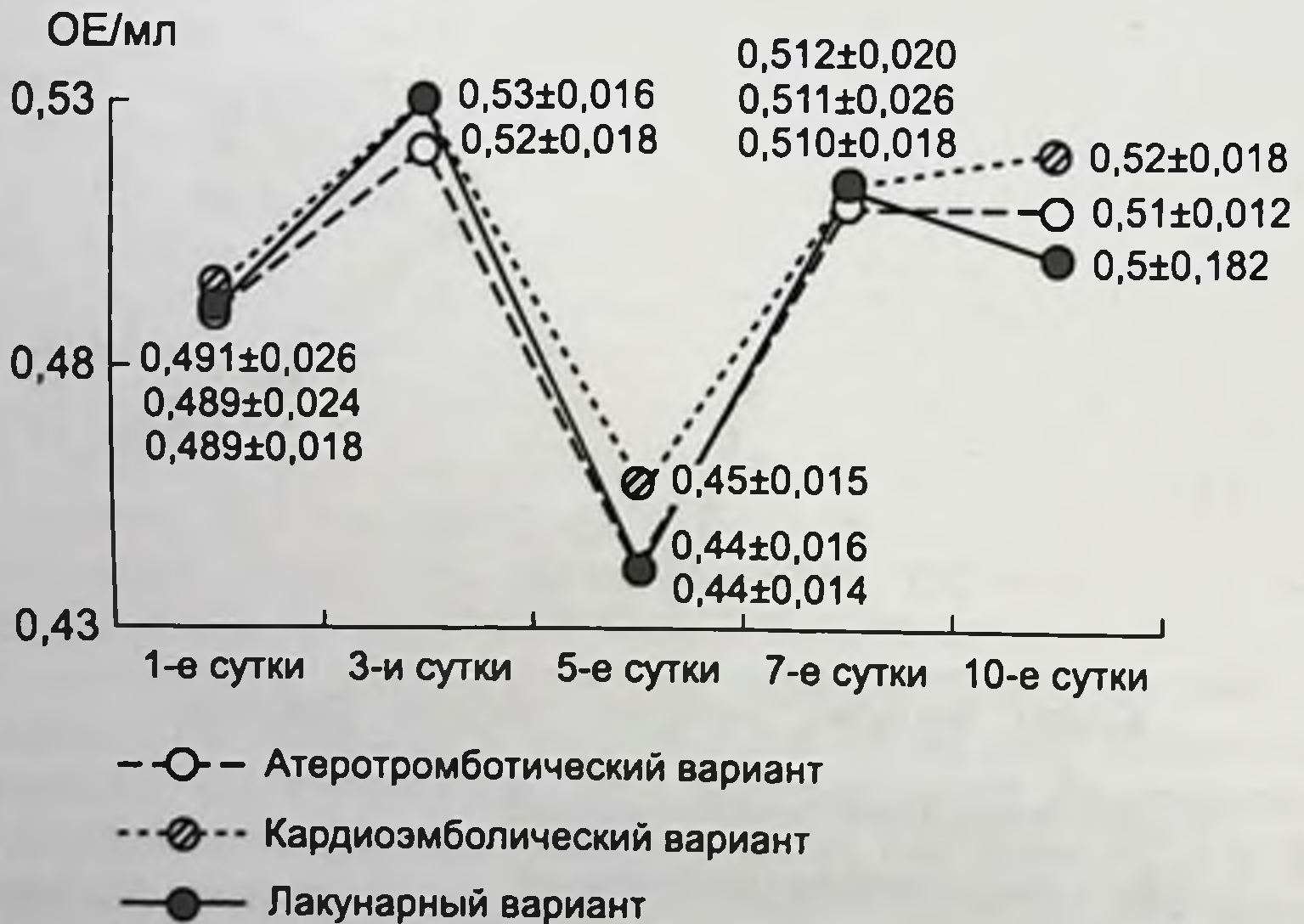


Рис. 5.23. Динамика параметров СО-концевых остатков аминокислот при различных вариантах ишемического инсульта ($p < 0,05$).

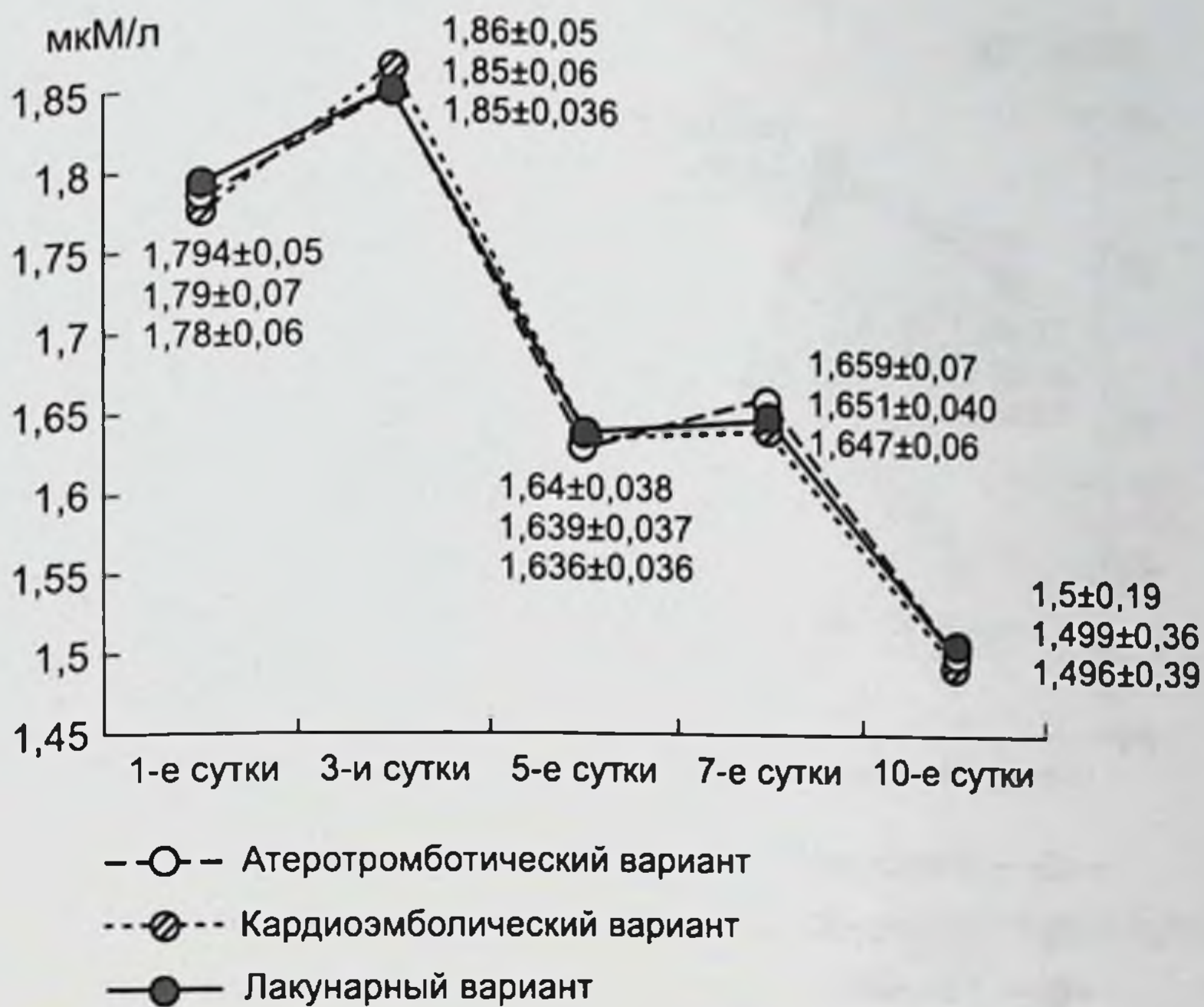


Рис. 5.24. Динамика параметров малонового диальдегида при различных вариантах ишемического инсульта ($p < 0,05$).

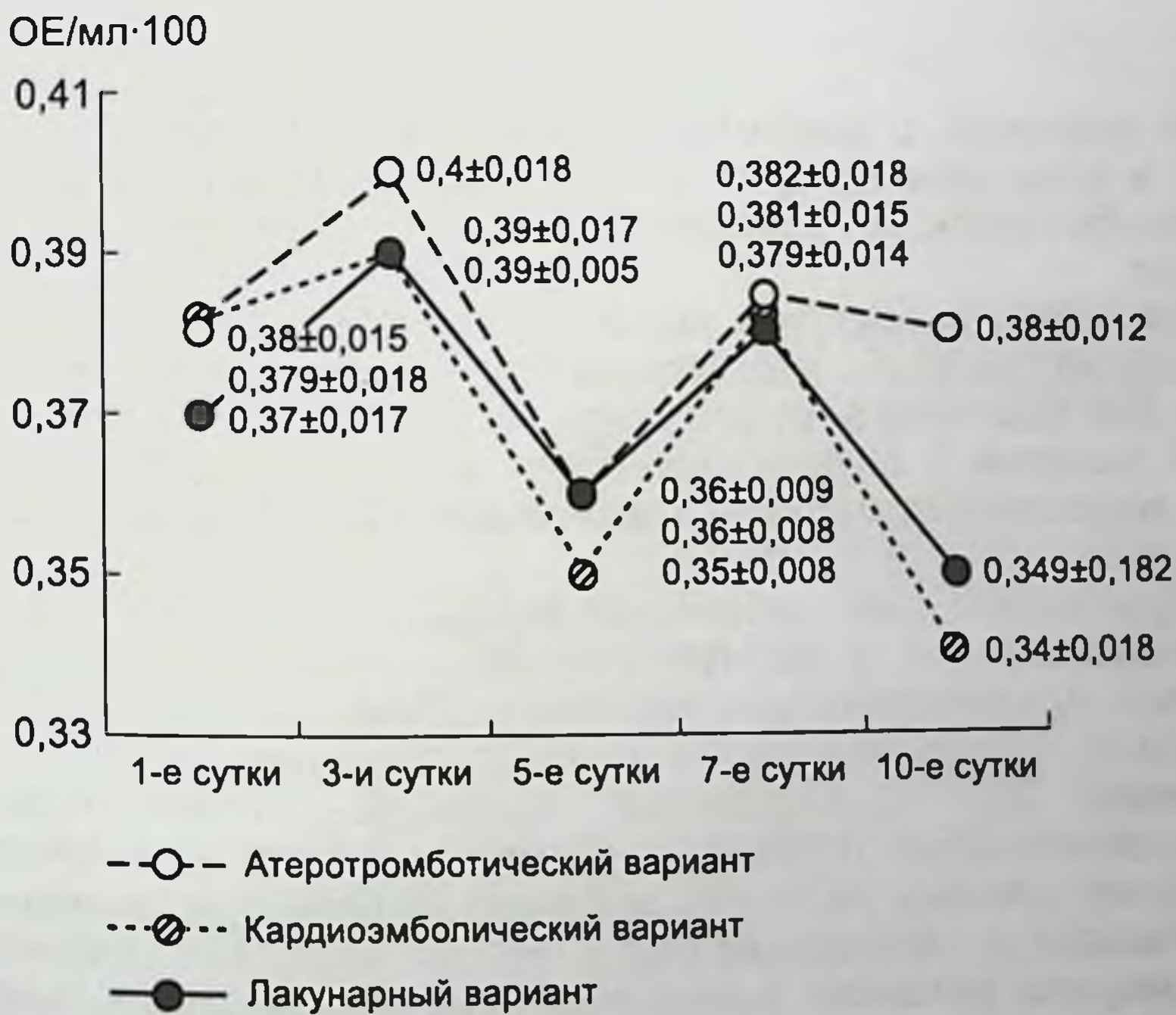


Рис. 5.25. Динамика параметров битирозиновых сшивок при различных вариантах ишемического инсульта ($p < 0,05$).

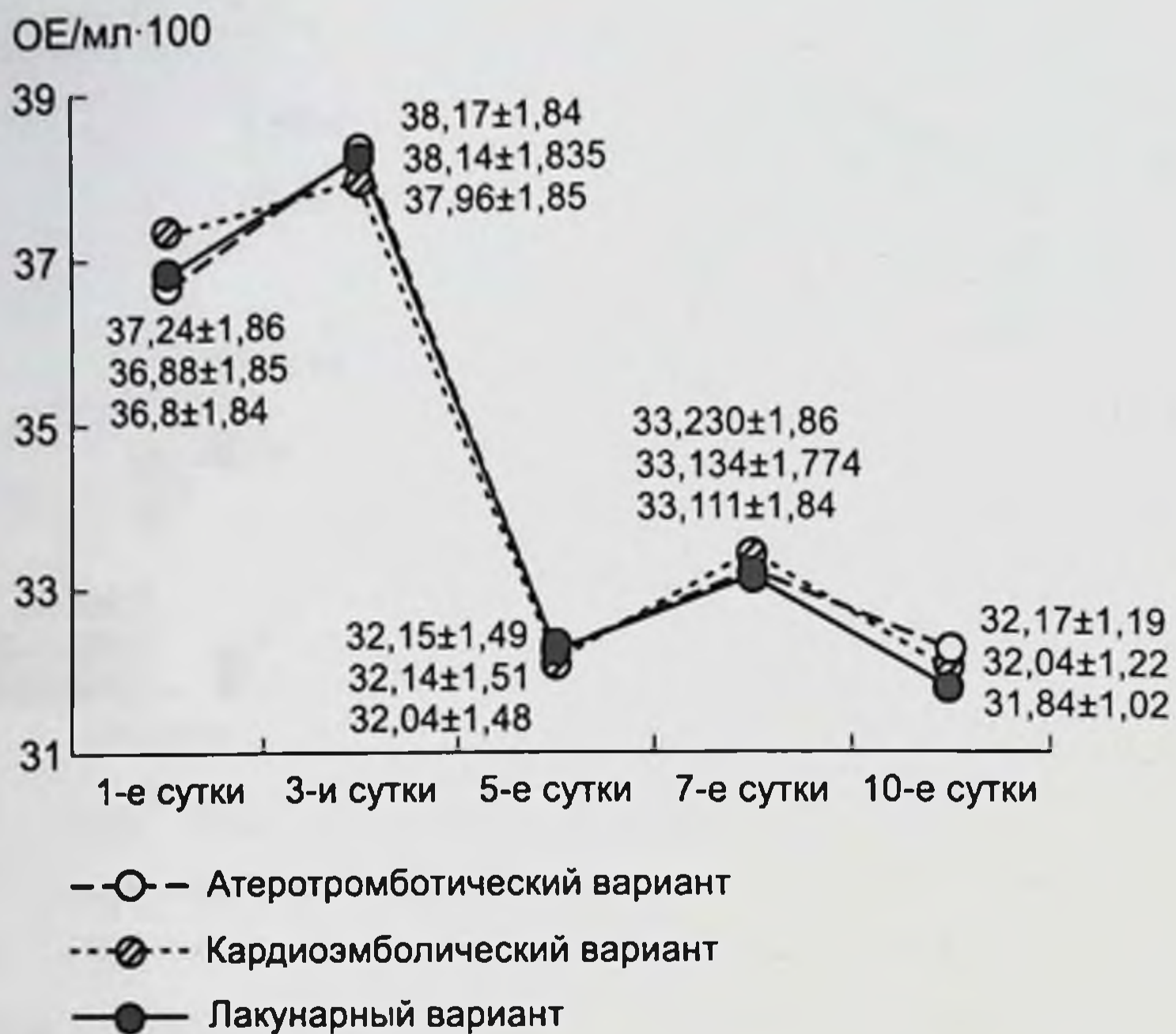


Рис. 5.26. Динамика параметров флуоресцирующих оснований Шиффа при различных вариантах ишемического инсульта ($p < 0,05$).

либо различий в динамике параметров первичных, вторичных и конечных продуктов СРО липидов и белков при атеротромботическом, кардиоэмболическом и лакунарном инсульте.

Динамика параметров метаболитов оксида азота, представленная на рис. 5.27, подтверждает ту же тенденцию, характерную для ишемического инсульта: интенсификацию процессов СРО липидов и белков при отсутствии каких-либо различий при атеротромботическом, кардиоэмболическом и лакунарном инсульте.

Проанализировав динамику показателей активности неферментативного и ферментативного звеньев АОЗ при различных патогенетических вариантах развития ишемического инсульта, авторы выявили все те же тенденции, которые характерны для ишемического инсульта, — четкое наличие функционального дисбаланса ферментативного и неферментативного звеньев АОЗ при атеротромботическом, кардиоэмболическом и лакунарном ишемическом инсульте, отсутствие достоверных различий в динамике этих показателей в зависимости от патогенетического варианта.

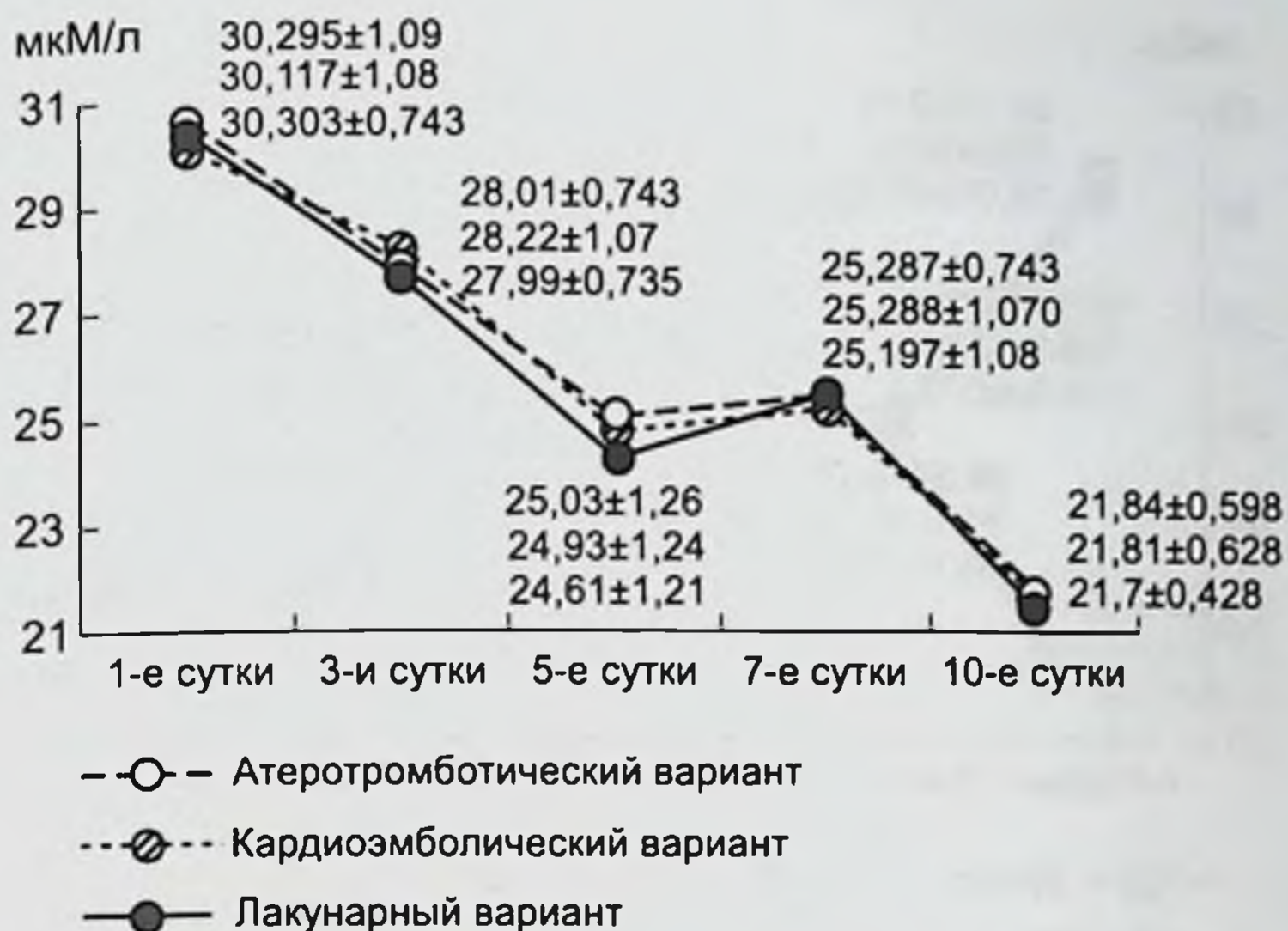


Рис. 5.27. Динамика параметров метаболитов оксида азота при различных вариантах ишемического инсульта ($p < 0,05$).

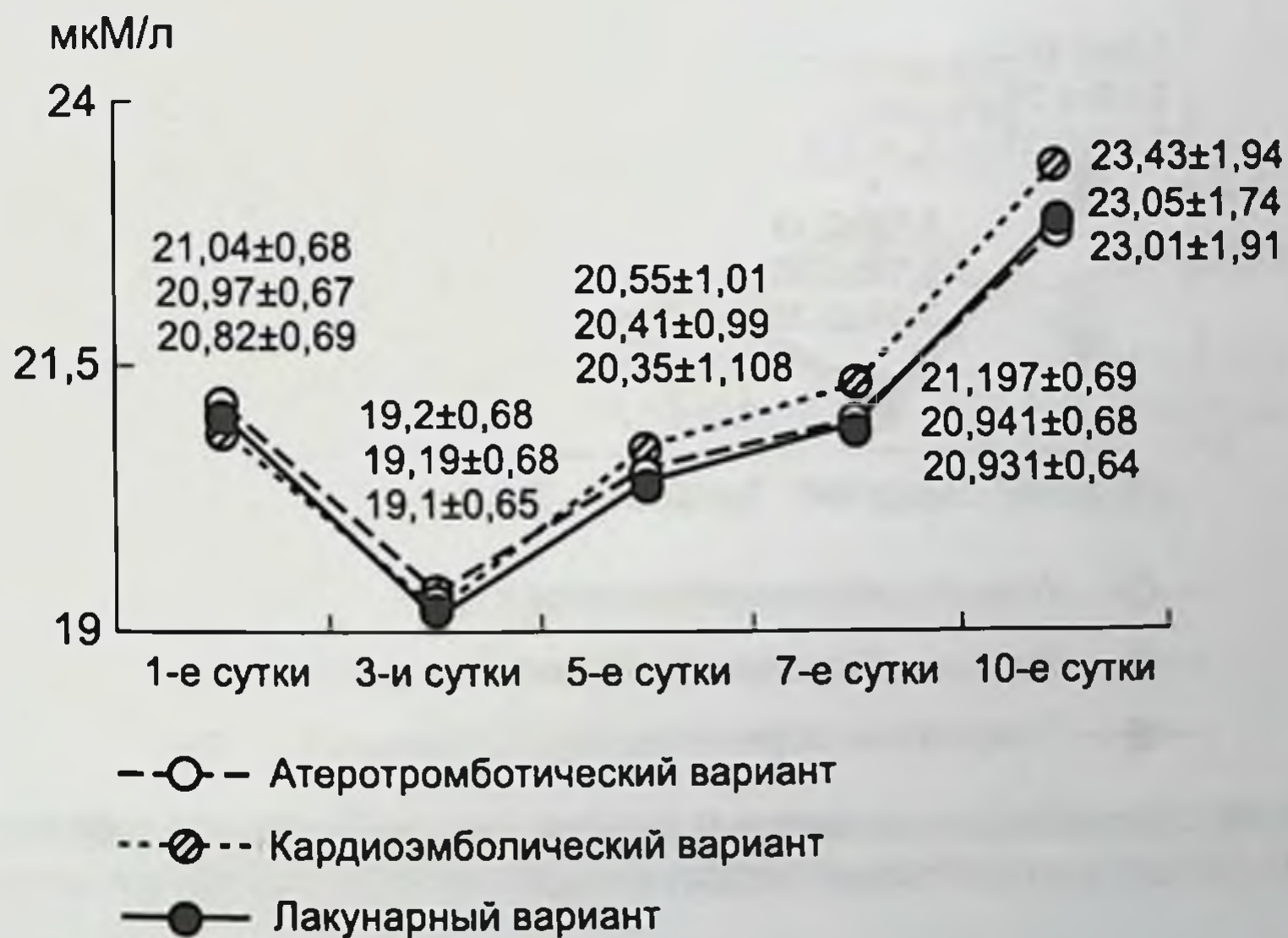


Рис. 5.28. Динамика показателей активности витамина Е при различных вариантах ишемического инсульта ($p < 0,05$).

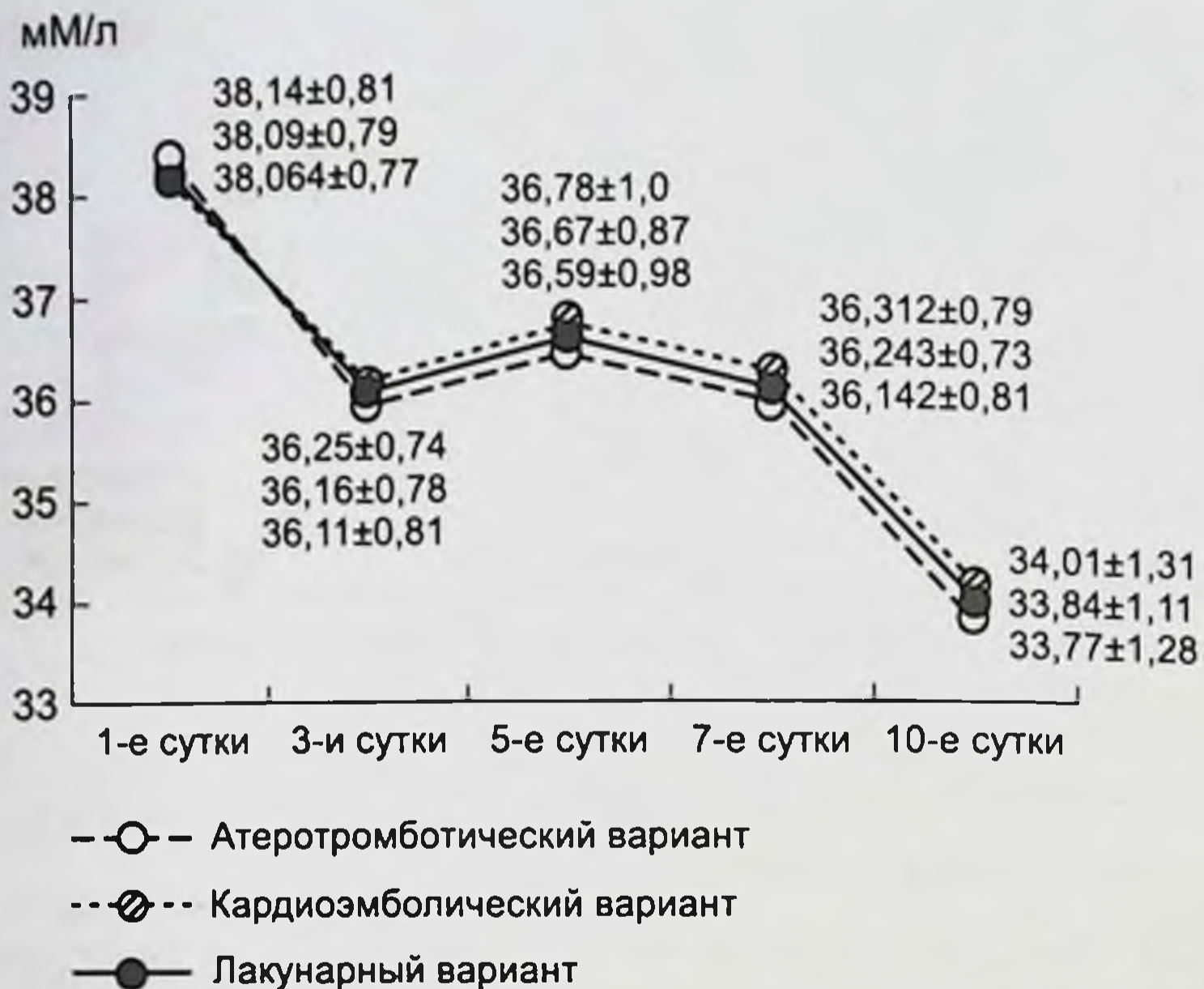


Рис. 5.29. Динамика показателей активности общих тиолов при различных вариантах ишемического инсульта ($p < 0,05$).

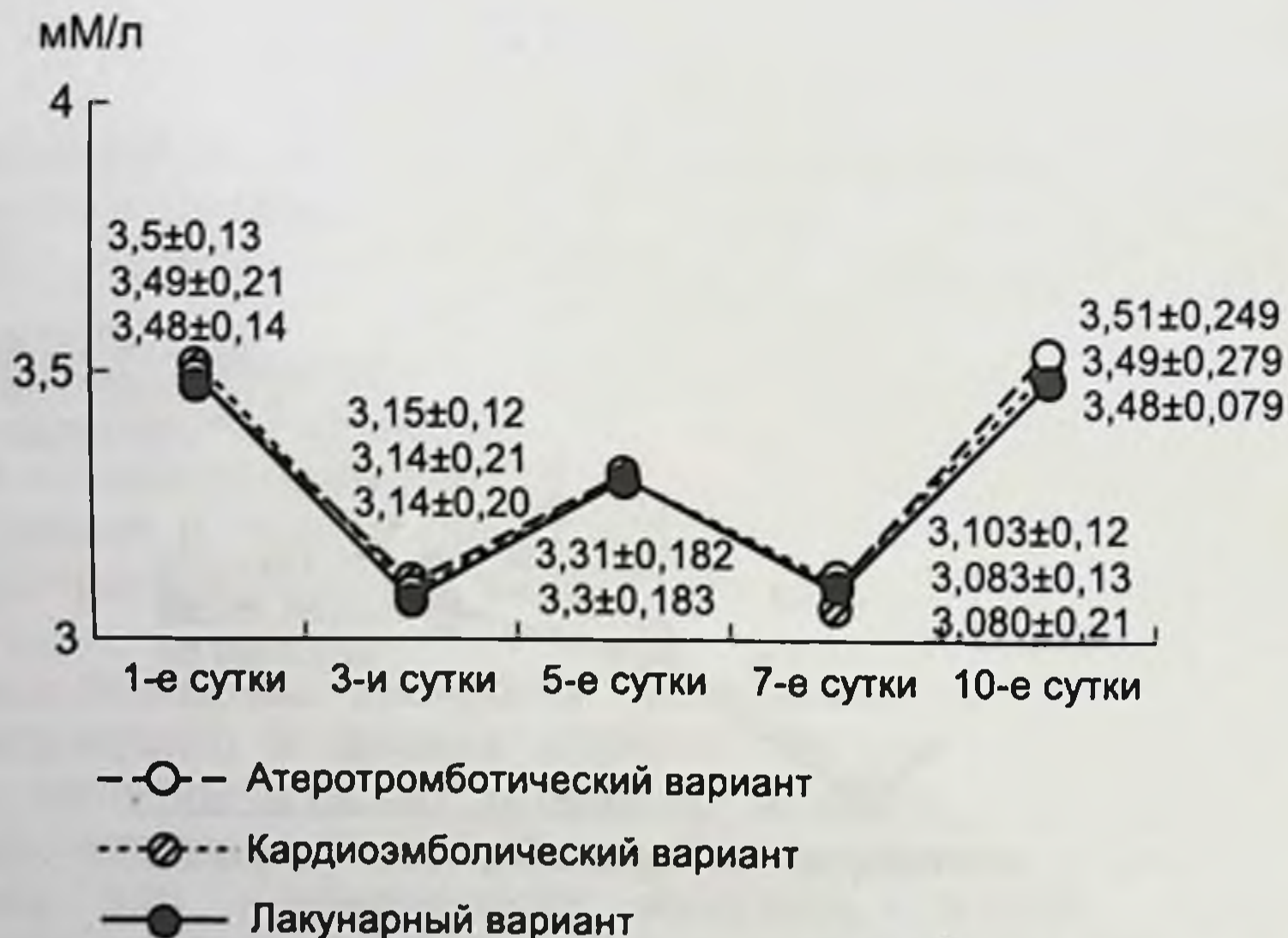


Рис. 5.30. Динамика показателей активности небелковых тиолов при различных вариантах ишемического инсульта ($p < 0,05$).

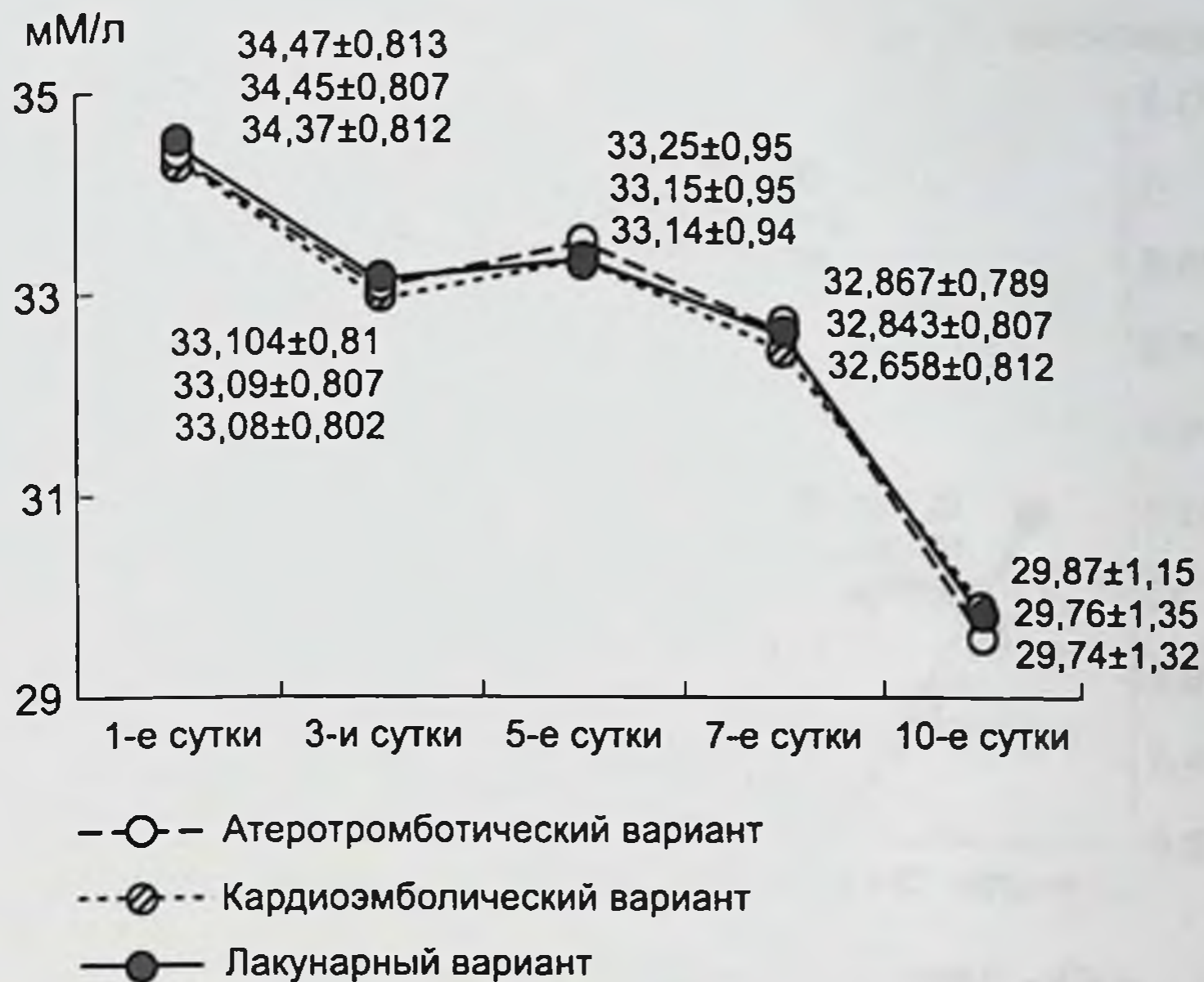


Рис. 5.31. Динамика показателей активности белковых тиолов при различных вариантах ишемического инсульта ($p < 0,05$).

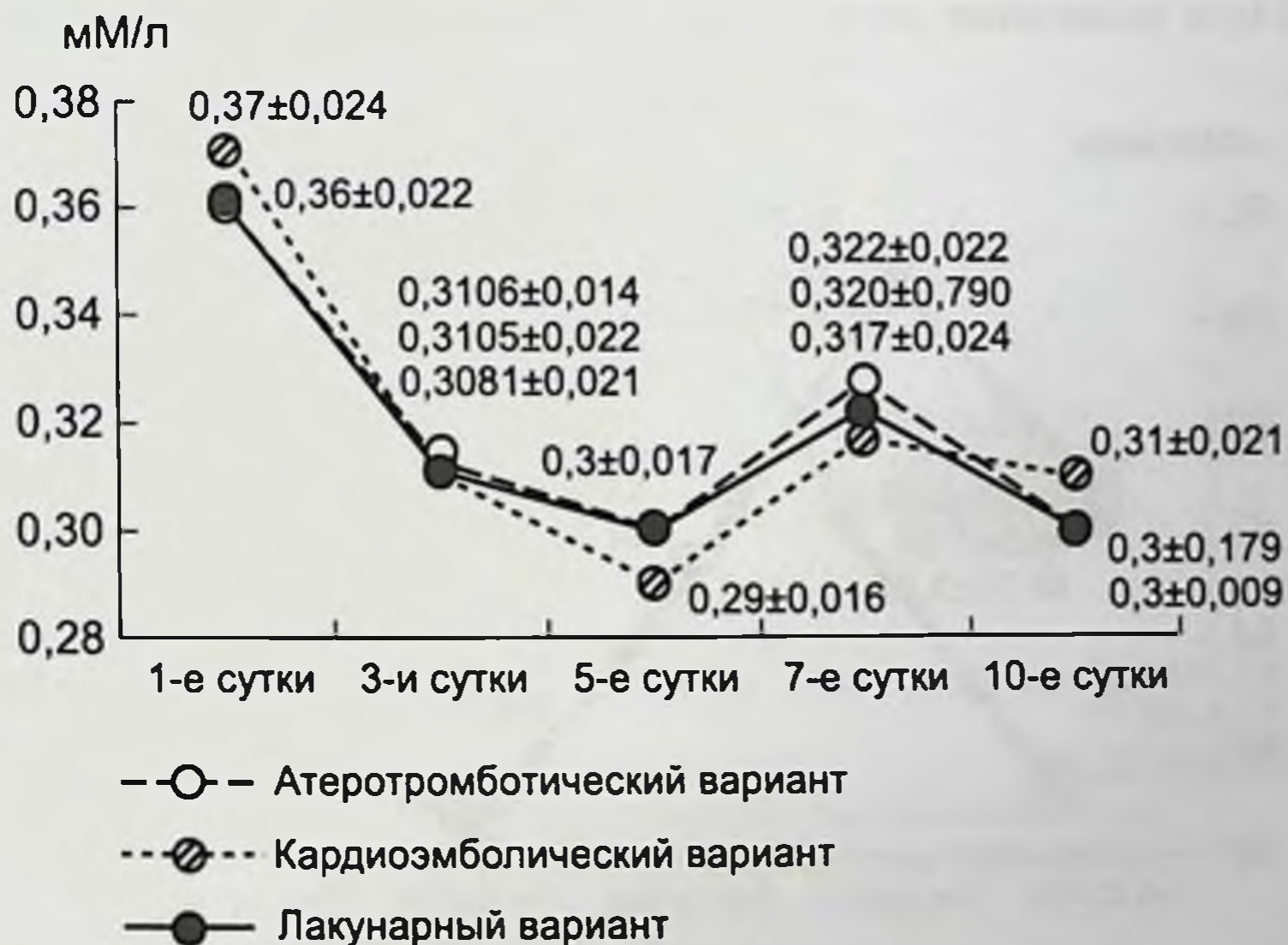


Рис. 5.32. Динамика показателей активности восстановленного глутатиона при различных вариантах ишемического инсульта ($p < 0,05$).

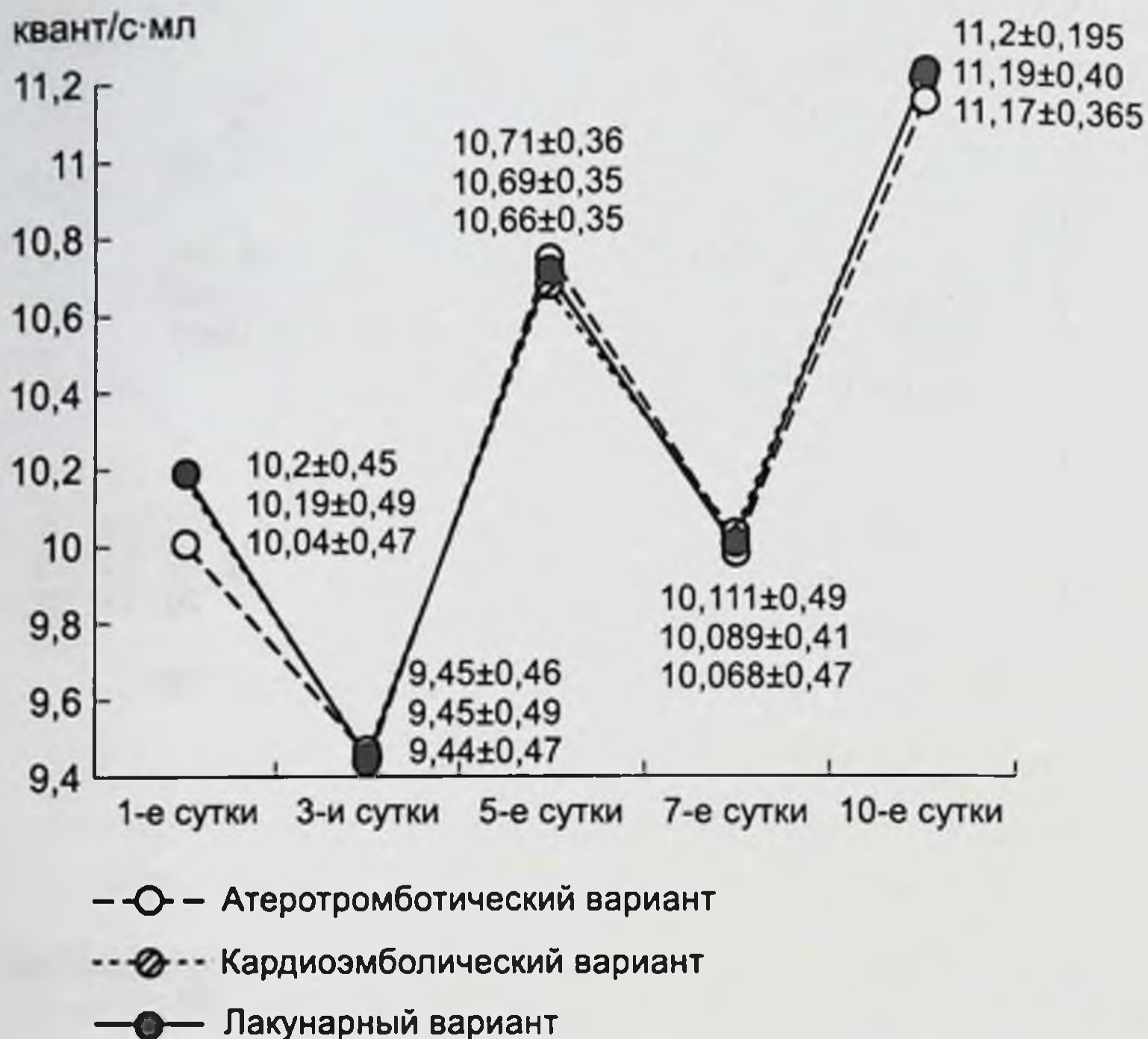


Рис. 5.33. Динамика показателей общей антиокислительной активности при различных вариантах ишемического инсульта ($p < 0,05$).

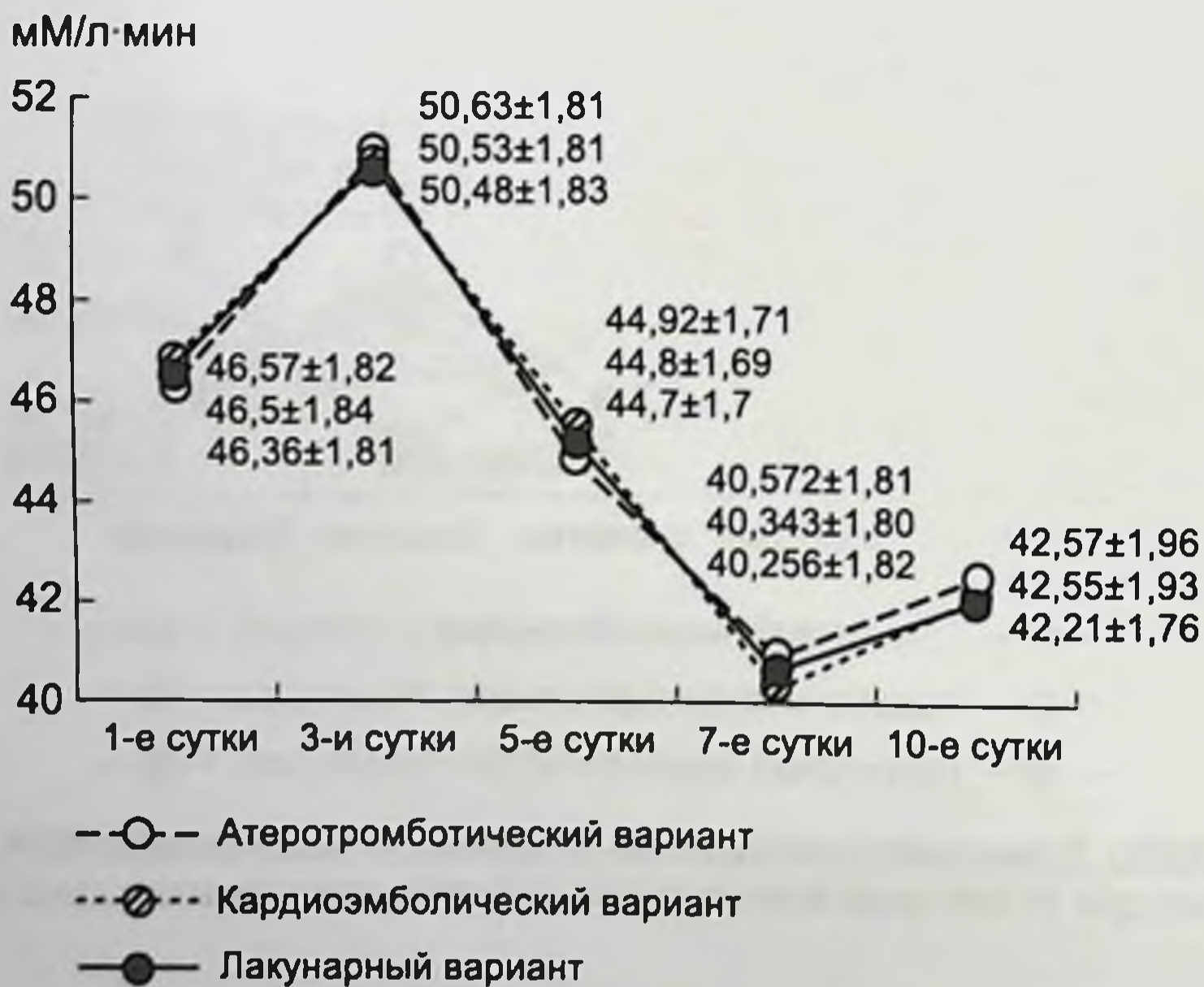


Рис. 5.34. Динамика показателей антирадикальной активности липидов крови при различных вариантах ишемического инсульта ($p < 0,05$).

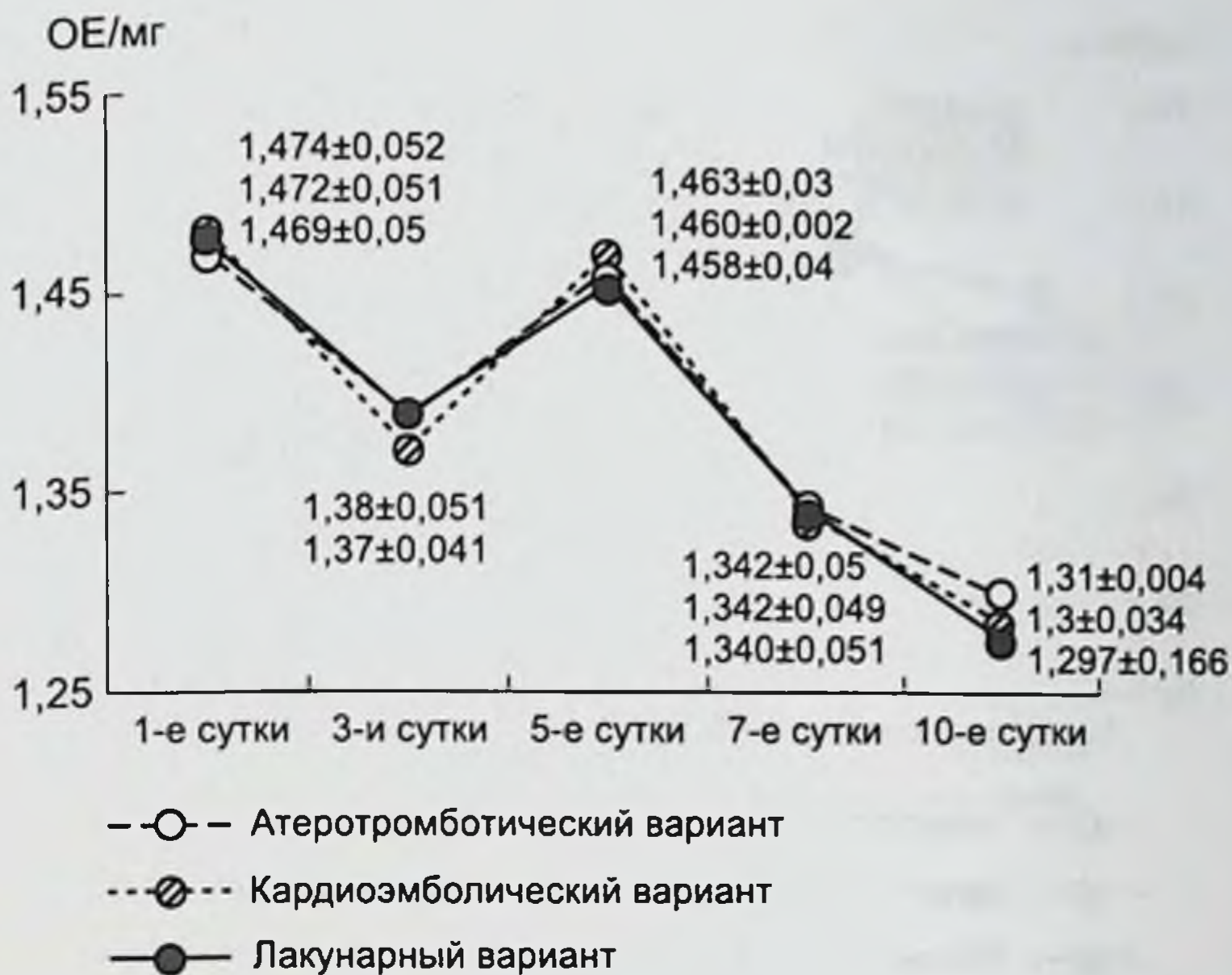


Рис. 5.35. Динамика показателей активности супероксиддисмутазы при различных вариантах ишемического инсульта ($p < 0,05$).

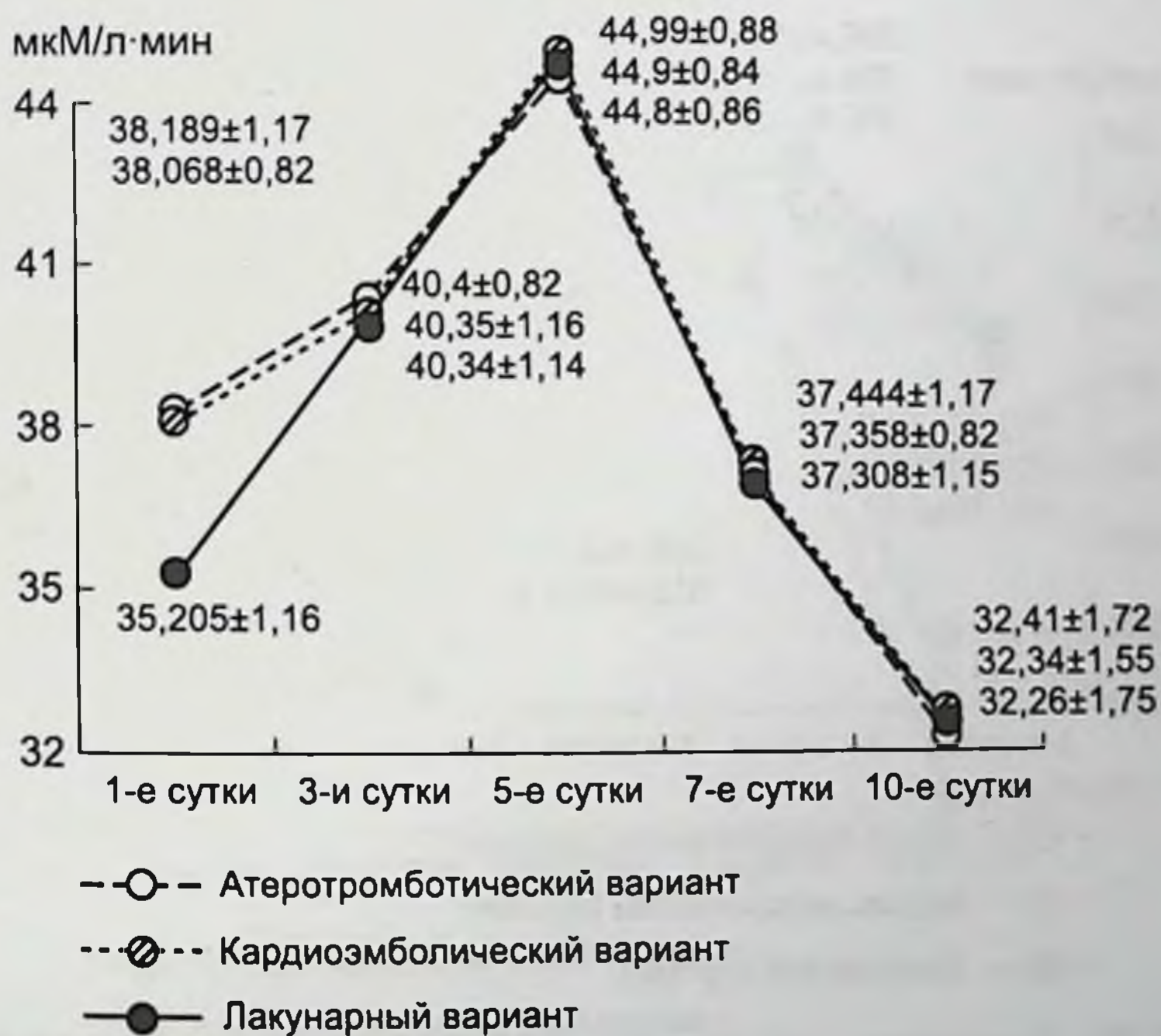


Рис. 5.36. Динамика показателей активности каталазы при различных вариантах ишемического инсульта ($p < 0,05$).

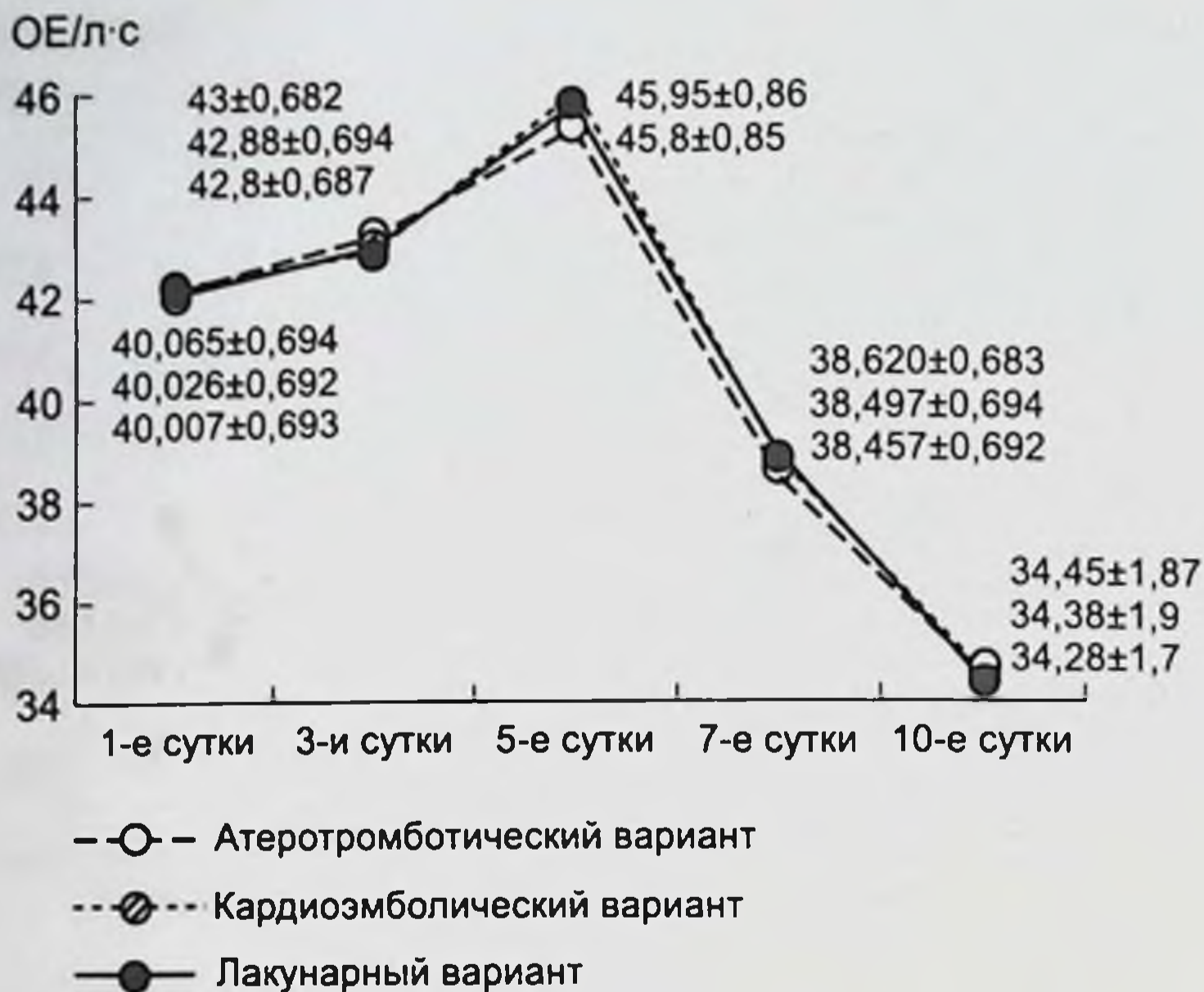


Рис. 5.37. Динамика показателей активности пероксидазы при различных вариантах ишемического инсульта ($p < 0,05$).

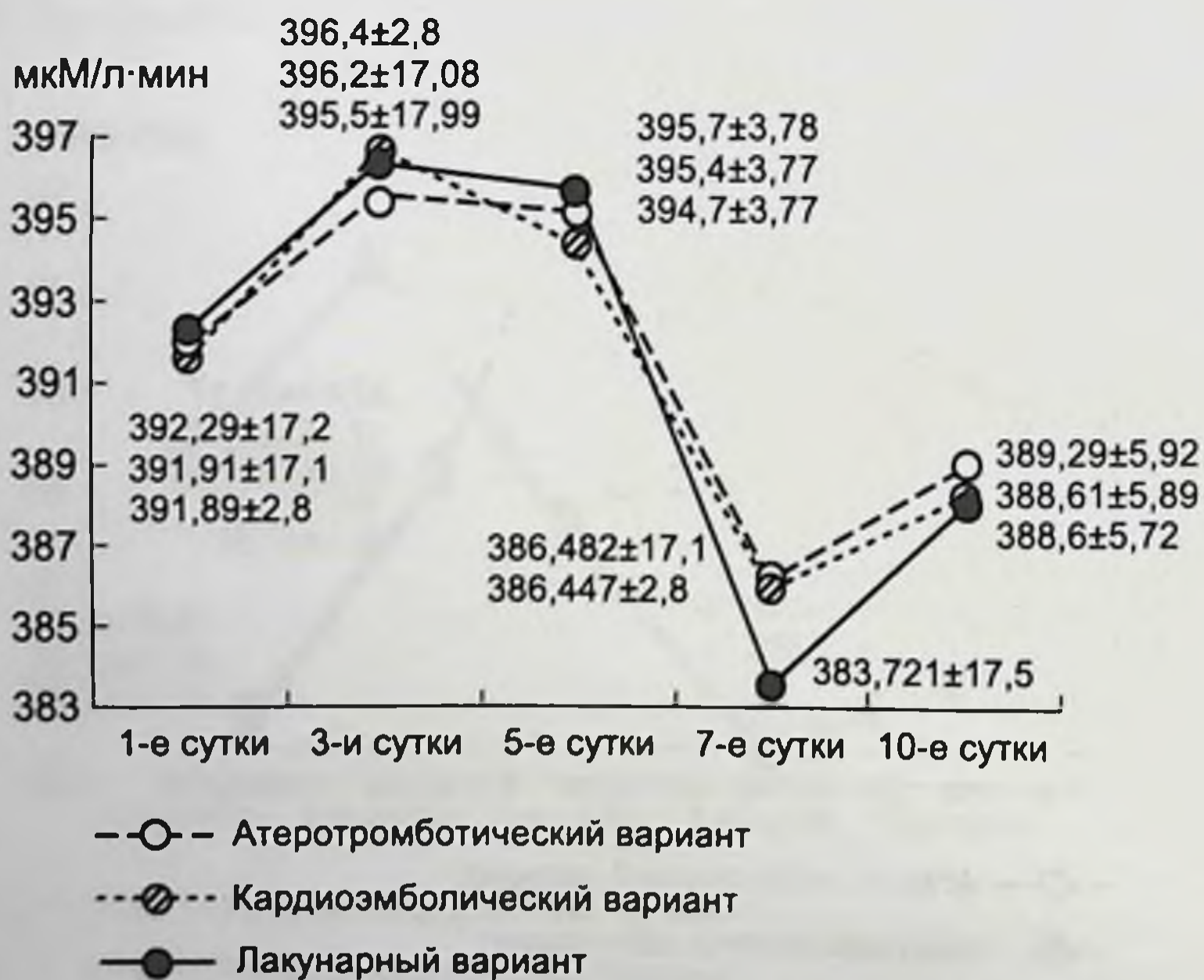


Рис. 5.38. Динамика показателей активности церулоплазмينا при различных вариантах ишемического инсульта ($p < 0,05$).

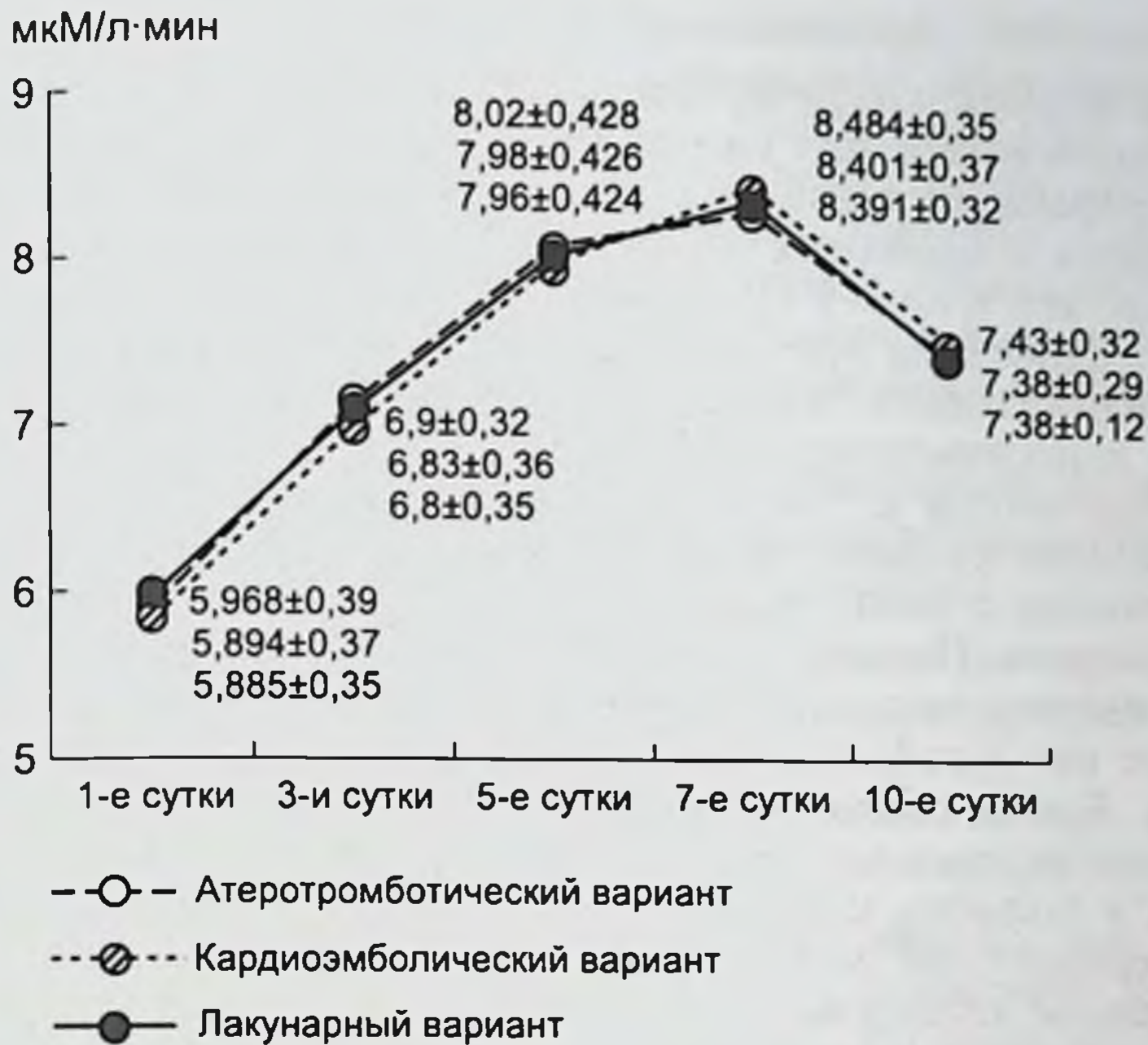


Рис. 5.39. Динамика показателей активности глутатионпероксидазы при различных вариантах ишемического инсульта ($p < 0,05$).

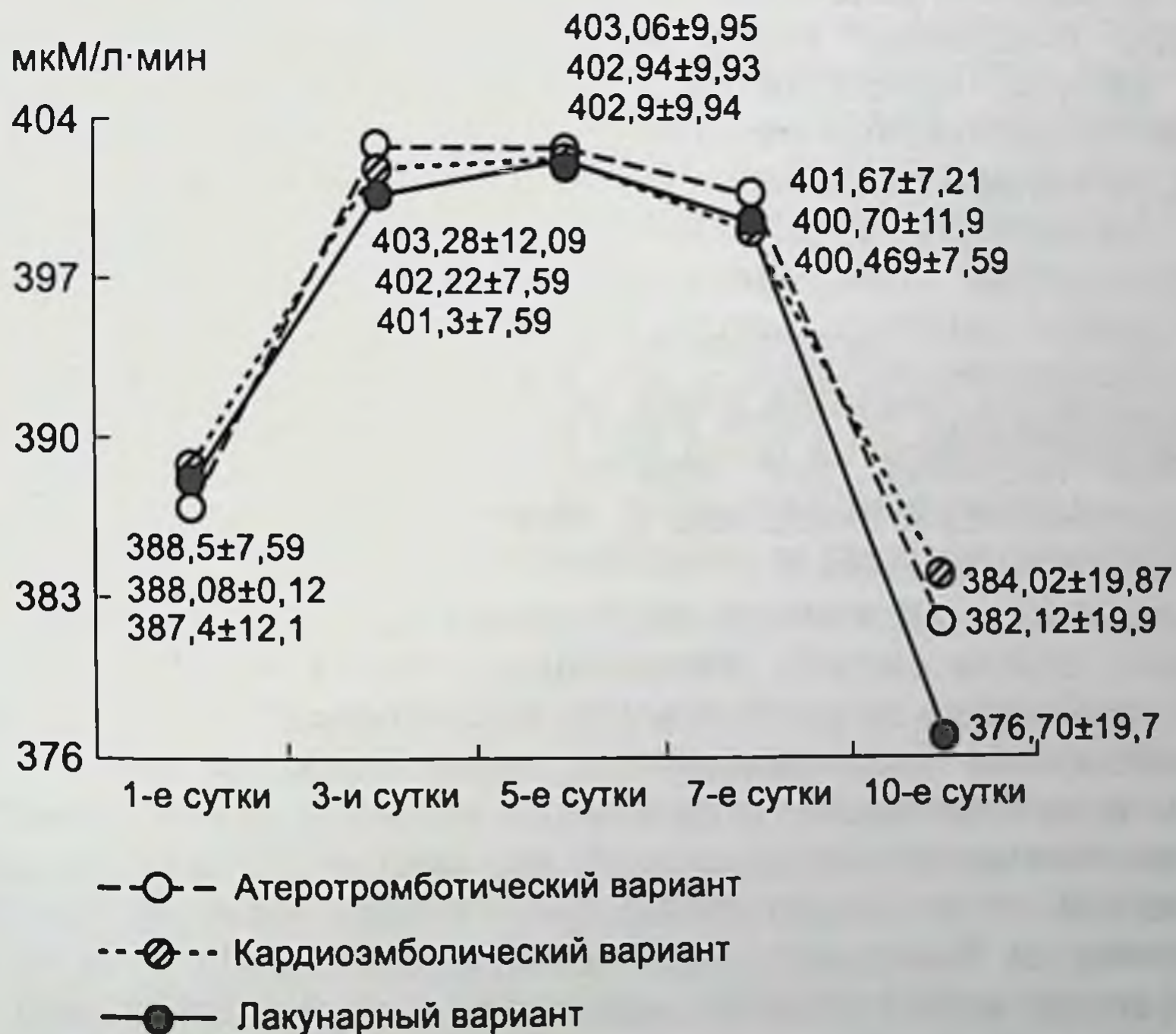


Рис. 5.40. Динамика показателей активности глутатионредуктазы при различных вариантах ишемического инсульта ($p < 0,05$).

При анализе графической интерпретации полученных данных установлено, что уже в 1-е сутки развития инсульта зафиксирована тенденция к увеличению параметров первичных, вторичных и конечных продуктов СРО липидов и белков, которая остается на 3-и сутки, с последующим снижением к 5-м суткам. Снижение этих параметров на 5-е сутки можно объяснить активизацией эндогенной системы АОЗ, которая лимитирует и регламентирует СРО липидов и белков. Повышение этих параметров к 7-м и 10-м суткам указывает на тот факт, что ферментативное и неферментативное звенья АОЗ не справляются с лимитированием и регламентацией СРО липидов и белков. Повышение параметров метаболита оксида азота, обладающего прооксидантными свойствами, поддерживает процесс интенсификации СРО липидов и белков на высоком уровне. Таким образом, начиная с 1-х до 10-х суток исследования наблюдают интенсификацию процессов СРО липидов и белков у больных с ишемическим инсультом, верифицирующую первый блок развития окислительного стресса.

В нашем исследовании с 1-х суток ишемического инсульта резко снизилась активность эндогенного биоантиоксиданта — витамина Е, относящегося к неферментативному звену системы АОЗ. Эта тенденция остается и даже более ярко выражена на 3-и сутки заболевания, а на 5-е, 7-е и 10-е сутки заболевания активность витамина Е несколько возрастает, не достигая нормы. Показатели активности общих, небелковых и белковых тиолов, представителей неферментативного звена АОЗ остаются достаточно низкими в 1-е, 5-е и 7-е сутки заболевания, несколько повышаясь к 10-м суткам, но не достигая нормы. Активность восстановленного глутатиона, еще одного представителя неферментативного звена АОЗ, являющегося субстратом для деятельности всего антиперекисного комплекса глутатионпероксидаза — восстановленный глутатион — глутатионредуктаза, остается низкой с 1-х по 10-е сутки ишемического инсульта. Все перечисленное выше подтверждает функциональный дисбаланс в неферментативном звене эндогенной системы АОЗ.

Анализируя активность церулоплазмينا и глутатионпероксидазы, можно сделать заключение о наличии функционального дисбаланса в деятельности этих ферментов — активных составляющих ферментативного звена АОЗ. И если активность церулоплазмينا повышается к 7-м и 10-м суткам от начала ишемического инсульта, то активность глутатионпероксидазы остается низкой на протяжении всего периода наблюдения за больными с ишемическим инсультом, и ее активность не имеет особой тенденции к росту. Динамика активности глутатионредуктазы указывает на значительный рост

активности этого фермента, верифицирующая интенсификацию СРО липидов и белков, но к 10-му дню заболевания она истощается. Все это подтверждает функциональный дисбаланс в деятельности ферментативного звена эндогенной системы АОЗ. Все перечисленное выше подтверждает функциональный дисбаланс в неферментативном и ферментативном звеньях системы АОЗ и верифицирует наличие второй составляющей блока окислительного стресса при ишемическом инсульте.

Полученные результаты нашего исследования позволяют сделать вывод о наличии двух блоков развития окислительного стресса при ишемическом инсульте, а именно:

интенсификация СРО липидов и белков по параметрам первичных, вторичных, конечных продуктов СРО и метаболитов оксида азота;

функциональный дисбаланс в неферментативном и ферментативном звеньях эндогенной системы АОЗ.

По данным нашего исследования, установлено, что отсутствуют достоверные различия в динамике параметров первичных, вторичных и конечных продуктов СРО липидов и белков, суммарных метаболитов оксида азота и показателей активности эндогенной системы АОЗ в зависимости от патогенетического варианта развития ишемического инсульта — атеротромботического, кардиоэмболического, лакунарного. Таким образом, прослеживается общая закономерность возникновения окислительного стресса при ишемическом инсульте вне зависимости от патогенетического варианта его формирования, поэтому можно сказать, что окислительный стресс — это неспецифическое звено патогенеза ишемического инсульта.

5.5. Анализ параметров интенсивности свободнорадикального окисления липидов, белков и показателей активности системы антиоксидантной защиты, верифицирующий роль окислительного стресса в развитии ишемического и геморрагического инсульта

Для подтверждения окислительного стресса при ишемическом и геморрагическом инсульте, степени его выраженности и продолжительности мы проанализировали параметры интенсивности СРО липидов и белков и показатели активности системы АОЗ в основной группе пациентов (100 — 50 больных с ишемическим и 50 больных с геморрагическим инсультом в возрасте 41—70 лет) и в контрольной группе (20 доноров соответствующей возрастной категории).

Исследовано в крови больных и доноров 6 параметров интенсивности СРО липидов и белков.

СРО липидов — 4 показателя

- Диеновые конъюгаты, ОЕ/мл · 100
- Кетодиены, ОЕ/мл · 100
- Малоновый диальдегид, мкМ/л
- Флуоресцирующие основания Шиффа, ОЕ/мл · 100

СРО белков — 2 показателя

- ▲ СО-концевые остатки аминокислот, ОЕ/мл
- ▲ Битиразиновые сшивки, ОЕ/мл

Кроме того, исследованы одиннадцать показателей активности системы антиоксидантной защиты, из них неферментативного звена 6 показателей; ферментативного — 5 показателей.

Неферментативное звено системы АОЗ

- ~ Общие тиолы, мМ/л
- ~ Белковые тиолы, мМ/л
- ~ Витамин Е, мкМ/л
- ~ Восстановленный глутатион, мМ/л
- ~ Антирадикальная активность липидов крови, мМ/л · мин
- ~ Общая антиокислительная активность, квант/с · мл

Ферментативное звено системы АОЗ

- ▲ Активность пероксидазы, ОЕ/л · с
- ▲ Активность СОД, ОЕ/мг
- ▲ Активность каталазы, мкМ/л · мин
- ▲ Активность глутатионпероксидазы, мкМ/л · мин
- ▲ Активность глутатионредуктазы, мкМ/л · мин
- Параметры метаболитов оксида азота, мкМ/л

Всего проанализированы и математически обработаны данные по 18 показателям и параметрам, которые представлены в *Приложении 3* (табл. 1—3), а графическая визуализация этих данных — на рис. 5.41—5.50.

Кетодиены и диеновые конъюгаты — первичные (нестойкие) продукты СРО липидов — образуются в результате окислительной деструкции липидов и жирных кислот. Присутствие их в норме в организме в относительно невысоких концентрациях оказывает позитивное действие, заключающееся в обратимых гидрофильно-гидрофобных превращениях жирно-кислотных остатков мембранных фосфолипидов. Повышение их концентрации, что наглядно демонстрирует рис. 5.41, свидетельствует об остроте процесса избыточной липопероксидации, а значит, указывает на интенсификацию СРО липидов как проявление окислительного стресса.

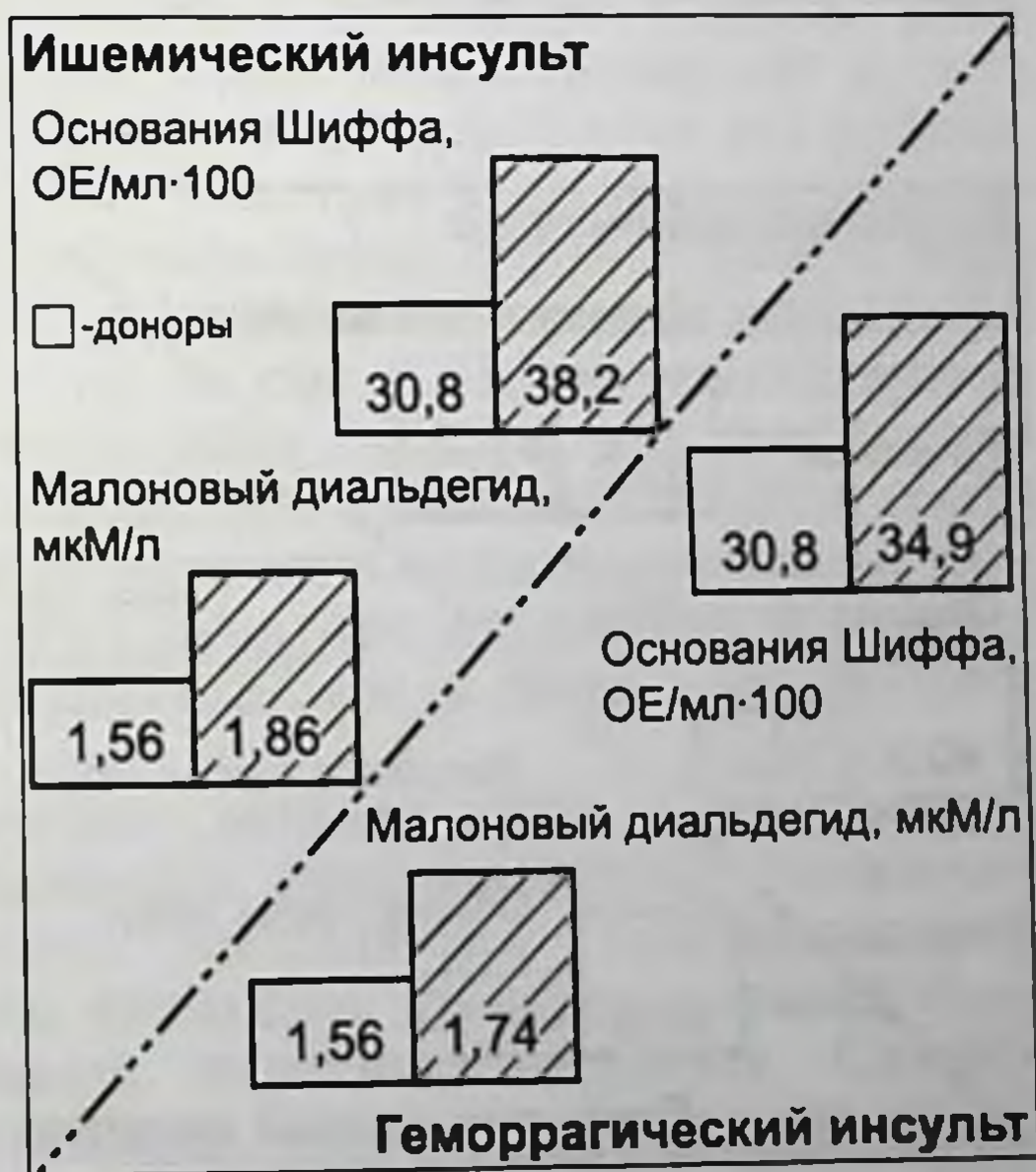
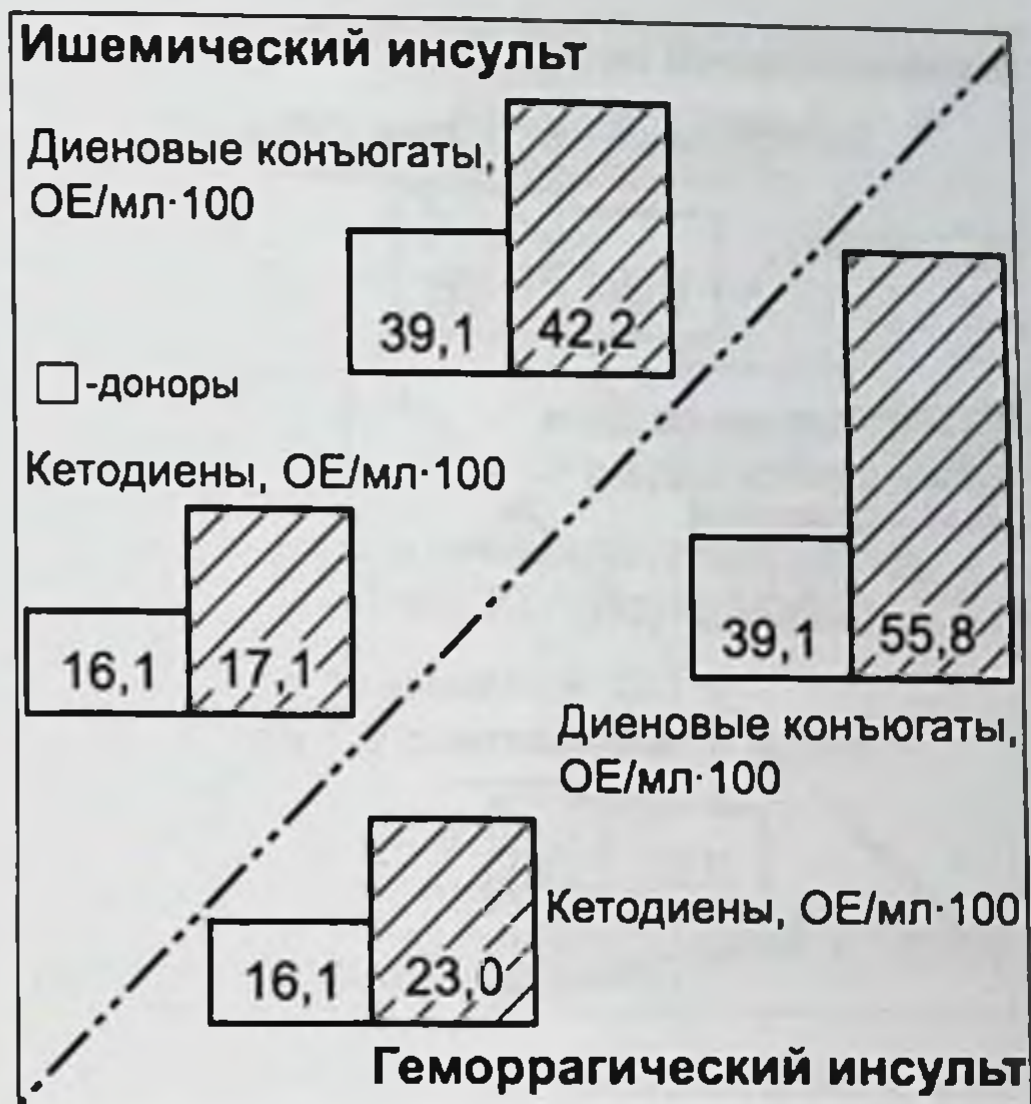
Рис. 5.41. Динамика параметров первичных продуктов СРО липидов — кетодиенов и диеновых конъюгатов.

Малоновый диальдегид — вторичный продукт липидов — образуется в результате распадов диеновых конъюгатов и кетодиенов, при окислительной модификации углеводородных хвостов молекул липидов и жирных кислот. Специфический продукт СРО липидов, повышение его показателя подтверждают данные рис. 5.42 и свидетельствуют об избыточной активации СРО липидов.

Малоновый диальдегид химически активен и очень токсичен, оказывает повреждающее действие, связанное с нарушением структурно-функционального состояния биомембран, способствует увеличению их проницаемости для Ca^{2+} , что может играть важную роль в возникновении избытка Ca^{2+} в клетке и реализации его повреждающего действия для клетки.

Флуоресцирующие основания Шиффа — конечный продукт СРО липидов — образуются в результате взаимодействия малонового диальдегида с белками с образованием липопротеидов — конъюгированных флуоресцирующих соединений, которые являются балластом для

Рис. 5.42. Динамика параметров вторичного — малонового диальдегида и конечного — оснований Шиффа продуктов СРО липидов.



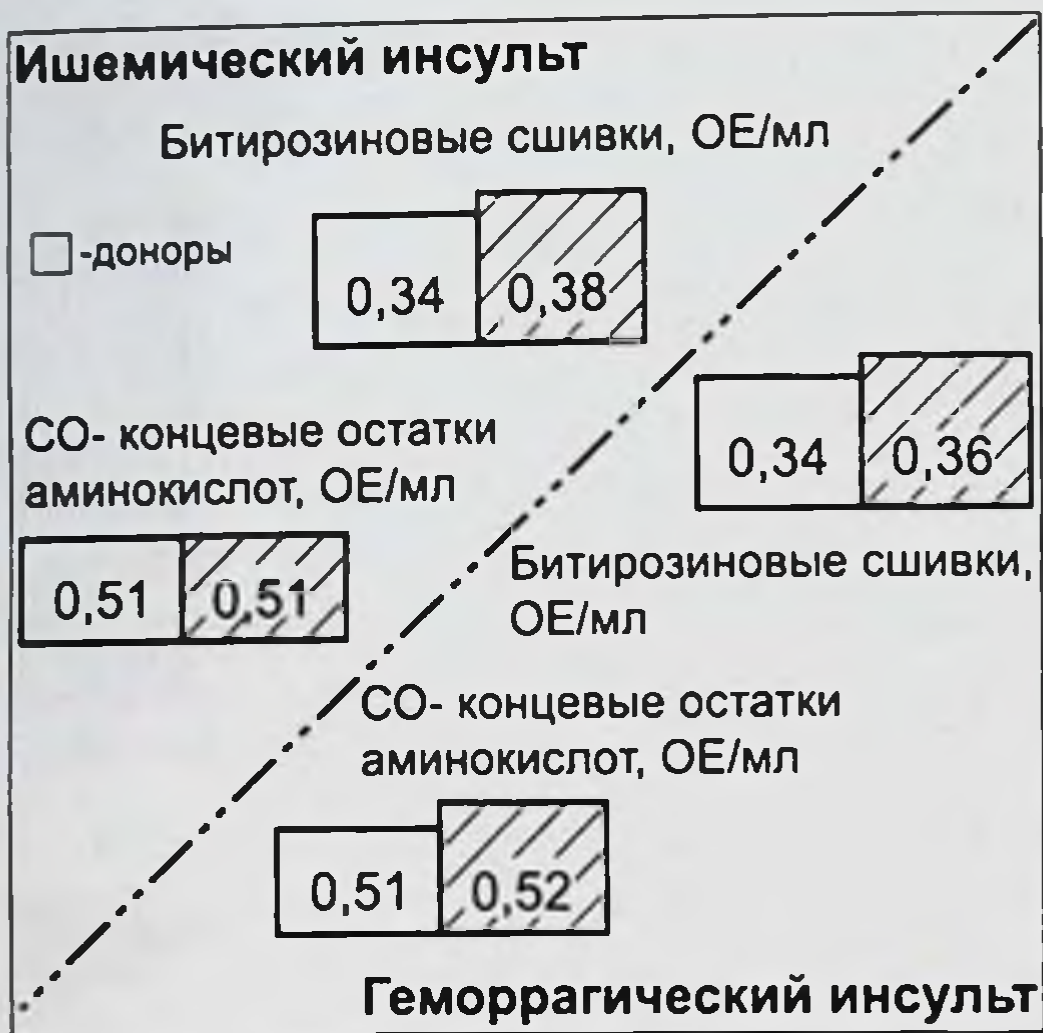


Рис. 5.43. Динамика параметров первичного — СО-концевых остатков аминокислот и вторичного — битиразина продуктов СРО белков.

клетки, нарушающим функцию клеточных мембран. Увеличение параметров флуоресцирующих оснований Шиффа, что видно из рис. 5.42, подтверждает это, а также указывает на тенденцию к хронизации активации СРО липидов.

СО-концевые остатки аминокислот — первичные продукты СРО белков, аналоги кетодиенов и диеновых конъюгатов при СРО липидов — образуются в результате СРО белков и аминокислот. Повышение их концентрации свидетельствует об интенсификации СРО белков (рис. 5.43).

Битиразин (битиразиновые сшивки) — вторичный продукт СРО белков, аналог малонового диальдегида при СРО липидов, который образуется в результате деструкции тирозина. Повышение концентрации битиразина, что подтверждает рис. 5.43, свидетельствует об интенсификации СРО белков.

Белковые и общие тиолы — SH-группы белков и аминокислот, которые относят к неферментативному звену системы

АОЗ организма, реагируют с активными формами кислорода, при этом сами окисляются. Снижение их концентрации в крови, о чем свидетельствует рис. 5.44, указывает на выраженную активацию СРО липидов. Этот показатель явля-

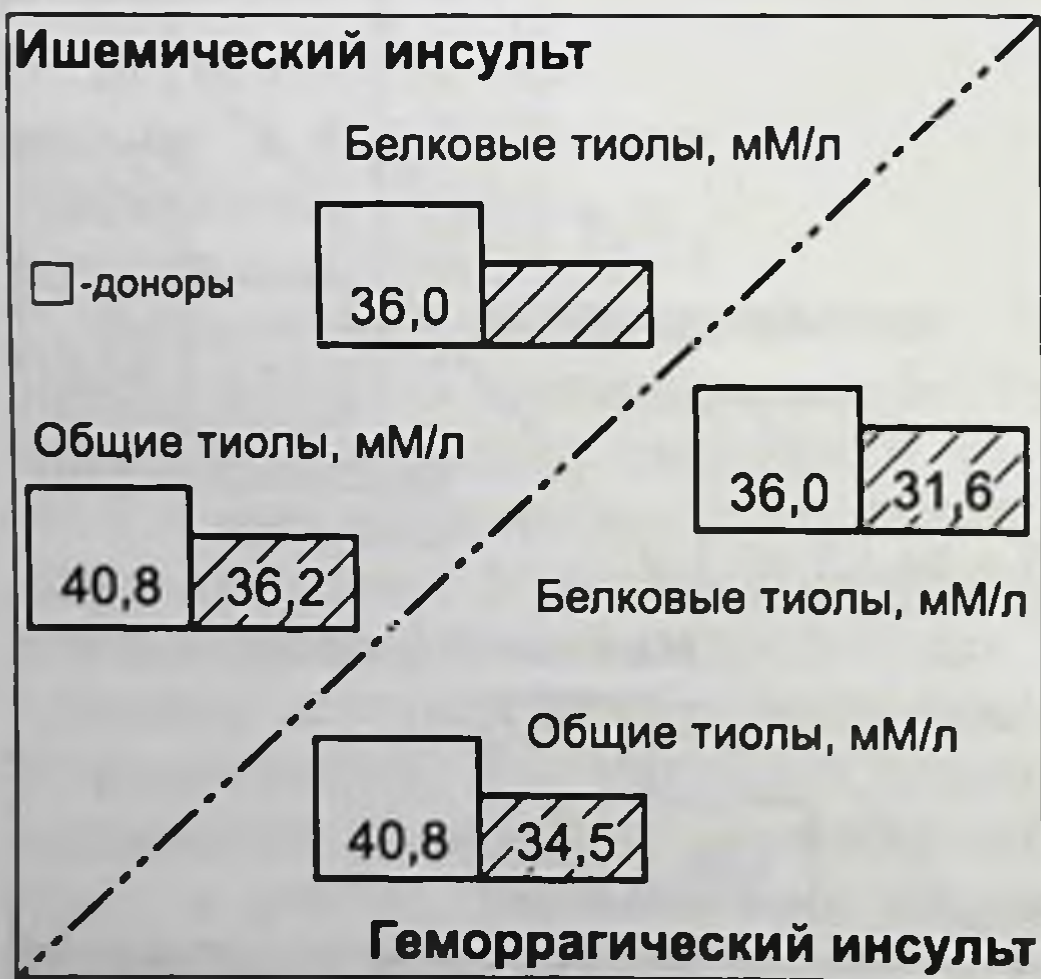


Рис. 5.44. Динамика показателей активности неферментативного звена антиоксидантной защиты — белковых и общих тиолов.

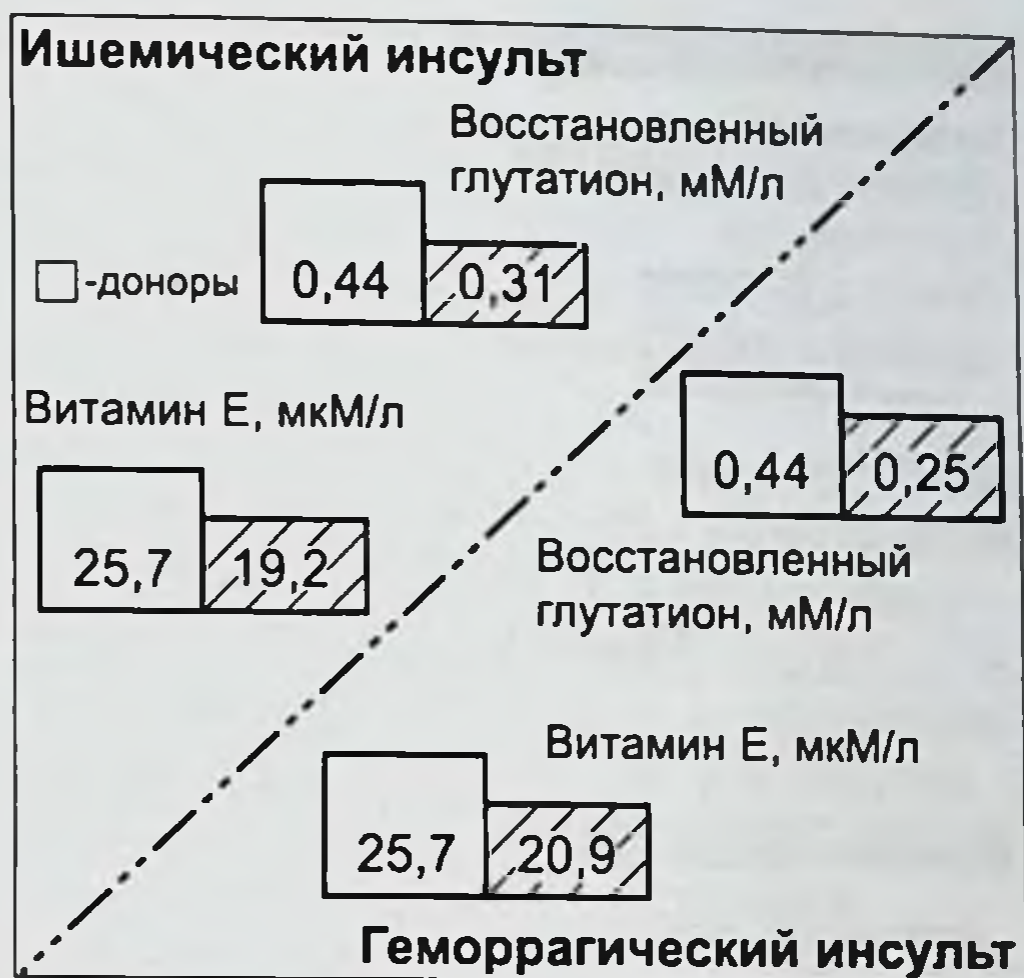
Рис. 5.45. Динамика показателей активности неферментативного звена антиоксидантной защиты — витамина Е.

ется также косвенным признаком, верифицирующим снижение концентрации восстановленного глутатиона — субстрата для работы ферментативного звена АОЗ и всего антиперекисного комплекса.

Витамин Е — эндогенный биоантиоксидант, относящийся к неферментативному звену системы АОЗ, взаимодействует с радикалами липидов и перекисей с образованием балластных продуктов, при этом окисляется сам. Витамин Е является эффективным «тушителем» синглетного кислорода, акцептором анион-радикала кислорода и «перехватчиком» свободных радикалов. Снижение в крови витамина Е, что наглядно демонстрирует рис. 5.45, свидетельствует о значительной активации СРО липидов и дисбалансе в неферментативном звене АОЗ.

Восстановленный глутатион — эндогенный биоантиоксидант, который, участвуя в реакциях с гидроперекисями, сам при этом окисляется. Обычно его используют с глутатионпероксидазой в качестве субстрата для антиоксидантной активности. Окисленный глутатион является субстратом для работы глутатионредуктазы. Глутатион участвует в транспорте аминокислот и поддержании сульфгидрильных групп белков в восстановленном состоянии. Снижение концентрации восстановленного глутатиона, указанное на рис. 5.45, свидетельствует о дисбалансе в ферментативном звене АОЗ, так как при уменьшении количества восстановленного глутатиона в крови соответственно снижается активность глутатионпероксидазы, потому что ферменту не хватает субстрата для работы, а значит, в конечном итоге нарушается активность всего антиперекисного комплекса.

Антирадикальная активность липидов крови — это суммарная антирадикальная активность липидов крови, антиоксидантные свойства которой проявляются нейтрализацией активных форм кислорода, радикалов липидов, а также способностью нейтрализовывать перекиси водорода. Снижение суммарной антирадикальной активности липидов крови



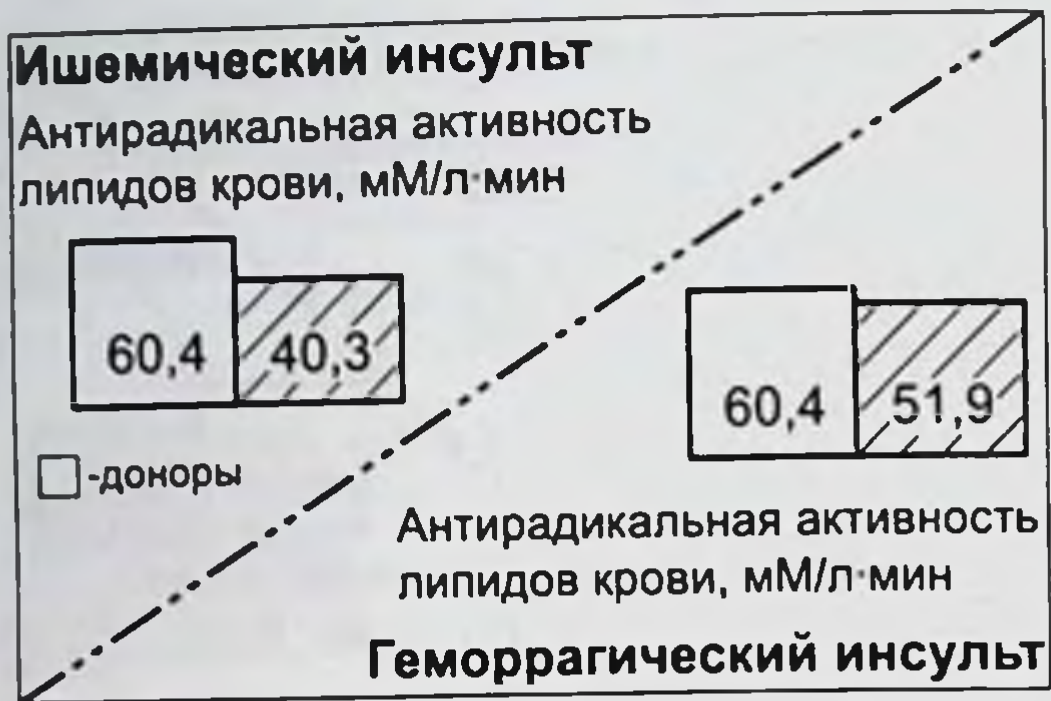


Рис. 5.46. Динамика показателей активности неферментативного звена антиоксидантной защиты — антирадикальной активности липидов крови.



Рис. 5.47. Динамика показателей активности неферментативного и ферментативного звеньев антиоксидантной защиты — общей антиокислительной активности и пероксидазы.

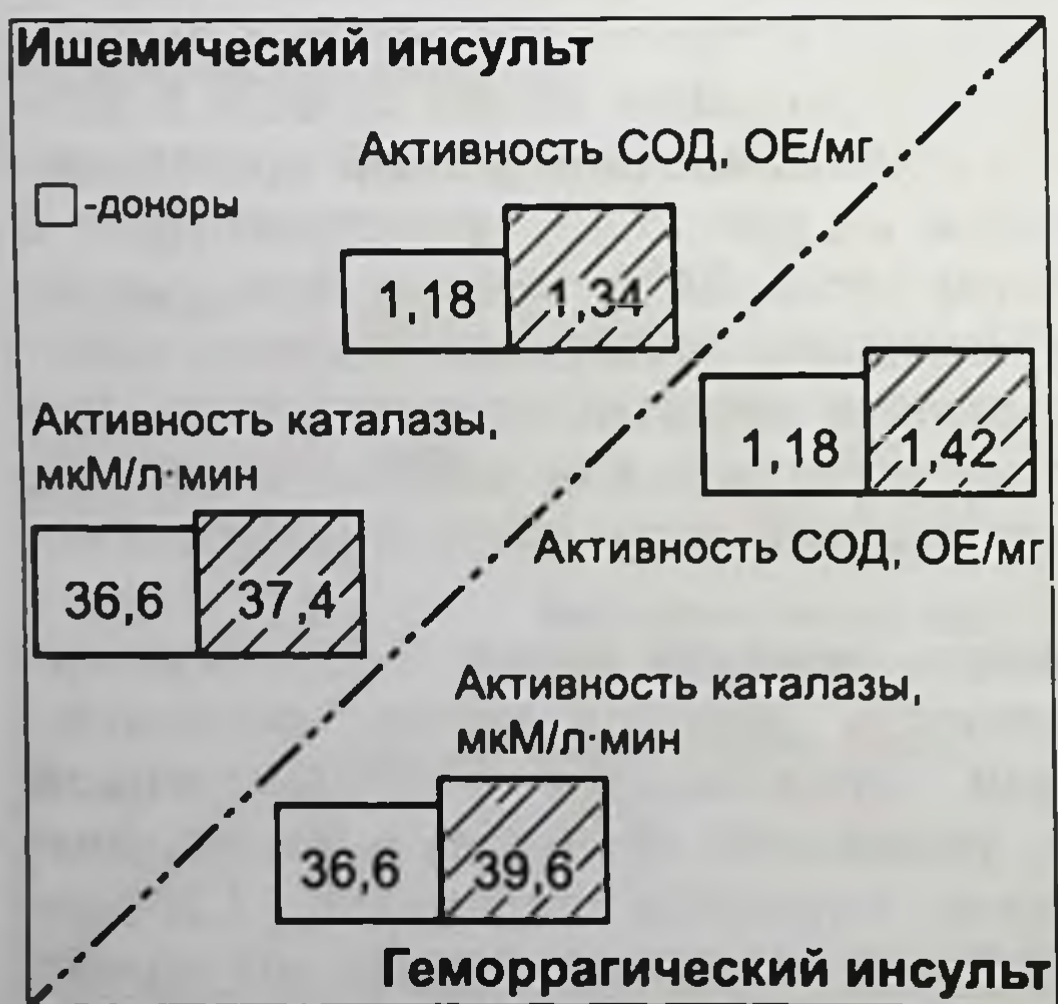


Рис. 5.48. Динамика показателей активности ферментативного звена антиоксидантной защиты — супероксиддисмутазы и каталазы.

(рис. 5.46) свидетельствует о дисбалансе в ферментативном звене системы АОЗ.

Общая антиокислительная активность (ОАА) — это суммарная антиокислительная активность белков, витаминов, эндогенных биоантиоксидантов. Увеличение этого показателя свидетельствует о значительной интенсификации процессов СРО.

Пероксидаза, которую относят к ферментативному звену АОЗ, нейтрализует перекиси до воды и водорода. Повышение концентрации этого фермента (рис. 5.47) указывает на интенсификацию СРО как проявление окислительного стресса.

Супероксиддисмутаза, которую также относят к ферментативному звену АОЗ, переводит активные формы кислорода в перекись водорода с последующей ее нейтрализацией, что является основным антиоксидантным эффектом фермента.

Каталаза, являясь ферментативным звеном АОЗ, нейтрализует перекись до воды и водорода. Повышение параметров этих ферментов (рис. 5.48) свидетельствует об избытке перекиси водорода и активных форм кислорода и подтверждает интенсификацию процессов СРО.

Глутатионпероксидаза, относимая к ферментативному звену антиоксидантной защиты, нейтрализует в организме гидроперекиси, перенося электрон от глутатиона на перекись, при этом глутатион окисляется. Таким образом, восстановленный глутатион является субстратом для работы ГП. ГП активируется при интенсификации СРО — при геморрагическом и ишемическом инсульте параметры глутатионпероксидазы как проявление дисбаланса ферментативного звена антиоксидантной защиты (рис. 5.49) снижены.

Глутатионредуктаза является ферментативным звеном системы АОЗ, а субстратом для работы ГР — окисленный глутатион, который она переводит в восстановленный. На рис. 5.49 мы видим явное увеличение актив-

Рис. 5.49. Динамика показателей активности ферментативного звена антиоксидантной защиты — глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы.



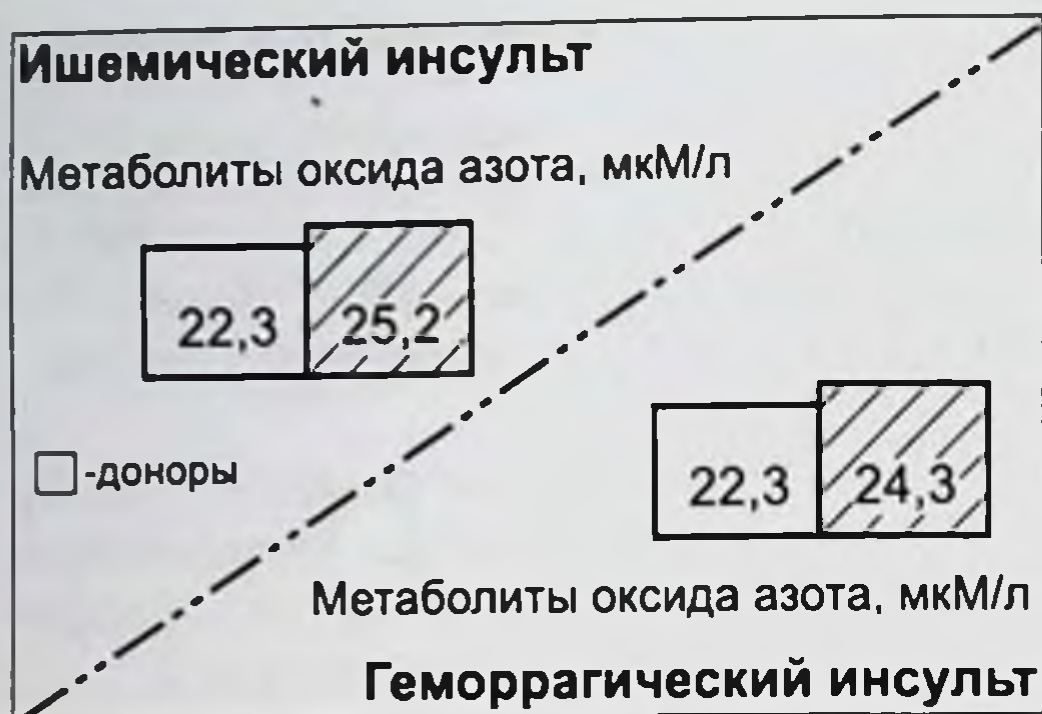


Рис. 5.50. Динамика показателей активности метаболитов оксида азота.

ности глутатионредуктазы при ишемическом и геморрагическом инсульте, но это увеличение недостаточно, так как параметры восстановленного глутатиона оста-

ются сниженными. Это еще раз подтверждает дисбаланс в ферментативном звене АОЗ.

Оксид азота — радикал, образующийся в результате окисления азотсодержащих активных функциональных групп. Оксид азота и его метаболиты проявляют прооксидантные свойства, инициирующие СРО липидов и белков, но, помимо собственного прооксидантного эффекта, в определенных условиях метаболиты оксида азота, реагируя со свободным кислородным радикалом — супероксидным анион-радикалом, образуют токсичное, особенно для нервной системы, соединение — пероксинитрит. Повышение концентрации метаболитов оксида азота (рис. 5.50) подтверждает эти негативные явления при ишемическом и геморрагическом инсульте.

Проведенный анализ полученных данных подтверждает наличие 2 блоков составляющих окислительного стресса при ишемическом и геморрагическом инсульте, а именно: интенсификация процессов СРО липидов и белков; функциональный дисбаланс в неферментативном и ферментативных звеньях эндогенной системы АОЗ.

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИОКСИДАНТА МЕКСИДОЛА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ

Для обсуждения результатов клинического исследования, проведенного с целью оценки эффективности антиоксиданта мексидола в комплексном лечении больных с ишемическим инсультом, необходимо оценить временную динамику параметров интенсивности СРО и показателей активности системы АОЗ, верифицирующую фактор длительности окислительного стресса при ишемическом инсульте.

6.1. Временная динамика параметров интенсивности свободнорадикального окисления и показателей активности системы антиоксидантной защиты, верифицирующая фактор значительной длительности окислительного стресса при ишемическом инсульте

С этой целью авторы исследовали интенсивности СРО и параметры активности системы АОЗ у 50 больных с ишемическим инсультом в 1-е, на 3-и, 5-е и 7-е сутки заболевания (табл. 6.1).

Результаты оценки этих показателей и параметров с математической обработкой полученных данных представлены на рис. 6.1—6.8.

Результаты анализа динамики параметров первичного продукта СРО липидов — кетодиенов в 1-е, на 3-и, 5-е и 7-е сутки заболевания представлены на рис. 6.1.

Полученные данные свидетельствуют об увеличении показателя кетодиенов в 1-е сутки развития ишемического инсульта, и эта тенденция сохраняется в ближайшие сутки, что подтверждает развитие окислительного стресса с первых часов заболевания. Согласно полученным нами данным, к 5-м суткам отмечается некоторое снижение показателя кетодиенов. Это подтверждает мысль о том, что в процесс включается эндогенная система АОЗ организма, но к 7-м суткам развития ин-

Таблица 6.1. Динамика параметров свободнорадикального окисления липидов, белков и показателей активности системы антиоксидантной защиты после развития ишемического инсульта

Показатель	Доноры	Основная группа			
		1-е сутки	2-е сутки	5-е сутки	7-е сутки
Кетодиены	15,7 ± ± 0,77	16,1 ± ± 0,7	17,1 ± ± 1,06	16,3 ± ± 1,54	17,8 ± ± 1,74
Малоновый диальдегид	1,46 ± ± 0,058	1,79 ± ± 0,068	1,86 ± ± 0,055	1,64 ± ± 0,037	1,65 ± ± 0,05
Флуоресцирующие основания Шиффа	26,7 ± ± 2,2	37 ± ± 1,86	38,2 ± ± 2,26	32,2 ± ± 1,48	33,2 ± ± 0,75
Битирозиновые сшивки	0,32 ± ± 0,012	0,38 ± ± 0,018	0,4 ± ± 0,011	0,36 ± ± 0,008	0,38 ± ± 0,009
Витамин Е	24,8 ± ± 0,71	20,7 ± ± 0,69	19,2 ± ± 0,61	20,5 ± ± 1,01	21 ± ± 1,36
Восстановленный глутатион	0,53 ± ± 0,027	0,37 ± ± 0,024	0,31 ± ± 0,018	0,3 ± ± 0,016	0,32 ± ± 0,018
Белковые тиолы	37,4 ± ± 0,82	34,4 ± ± 0,812	33,1 ± ± 0,89	33,2 ± ± 0,94	32,9 ± ± 1,09
Общие тиолы	42,6 ± ± 0,85	37,9 ± ± 0,80	36,2 ± ± 0,88	36,5 ± ± 1,00	36,1 ± ± 1,15

Примечание. Единицы измерения показателей и параметров — см. с. 34—35.

сульту вновь отмечается резкое увеличение уровня первичных продуктов СРО липидов, и это свидетельствует о том, что собственная эндогенная система АОЗ организма не справляется и наблюдается тенденция к интенсификации СРО как про-

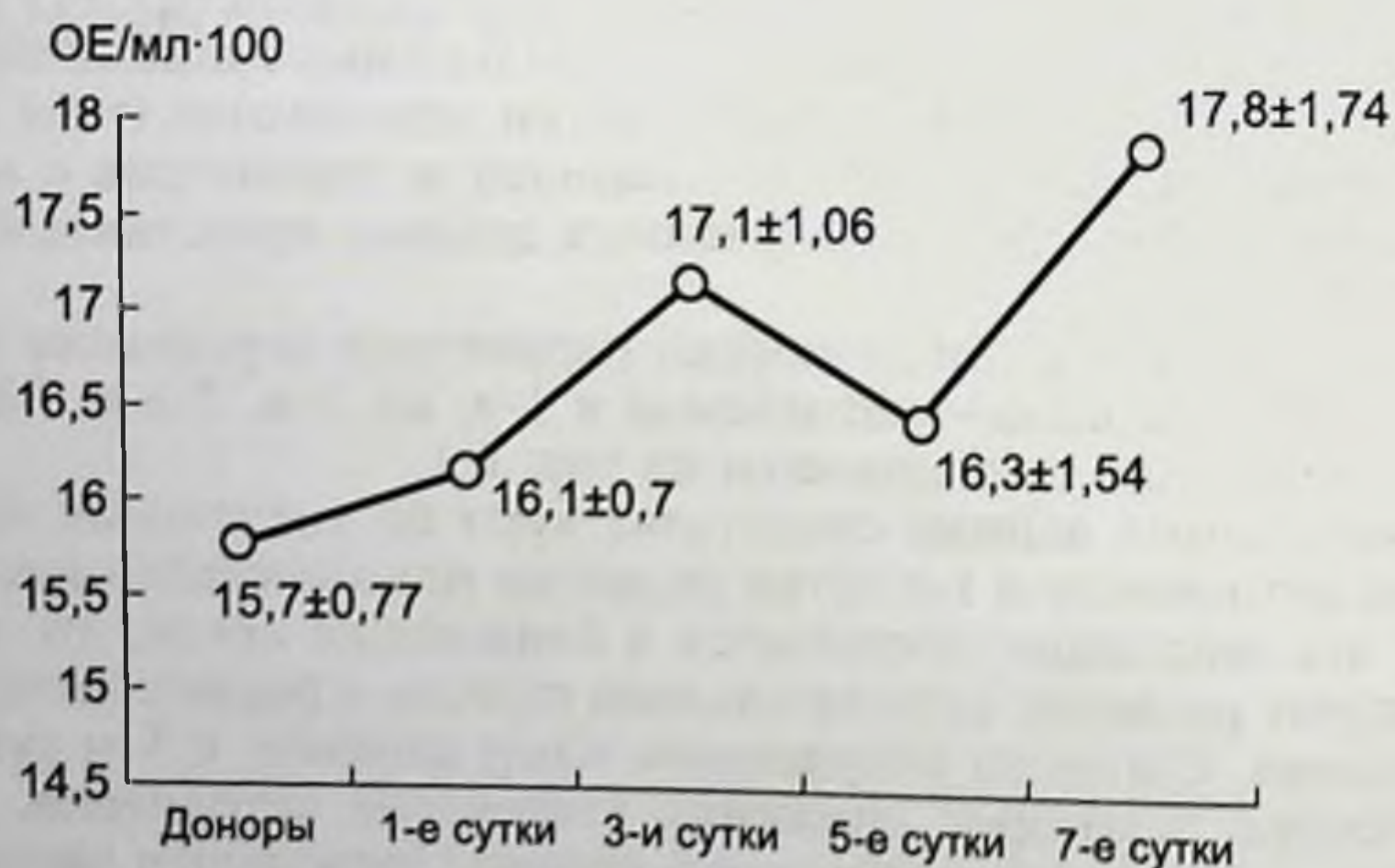


Рис. 6.1. Динамика параметров кетодиенов ($p < 0,05$).

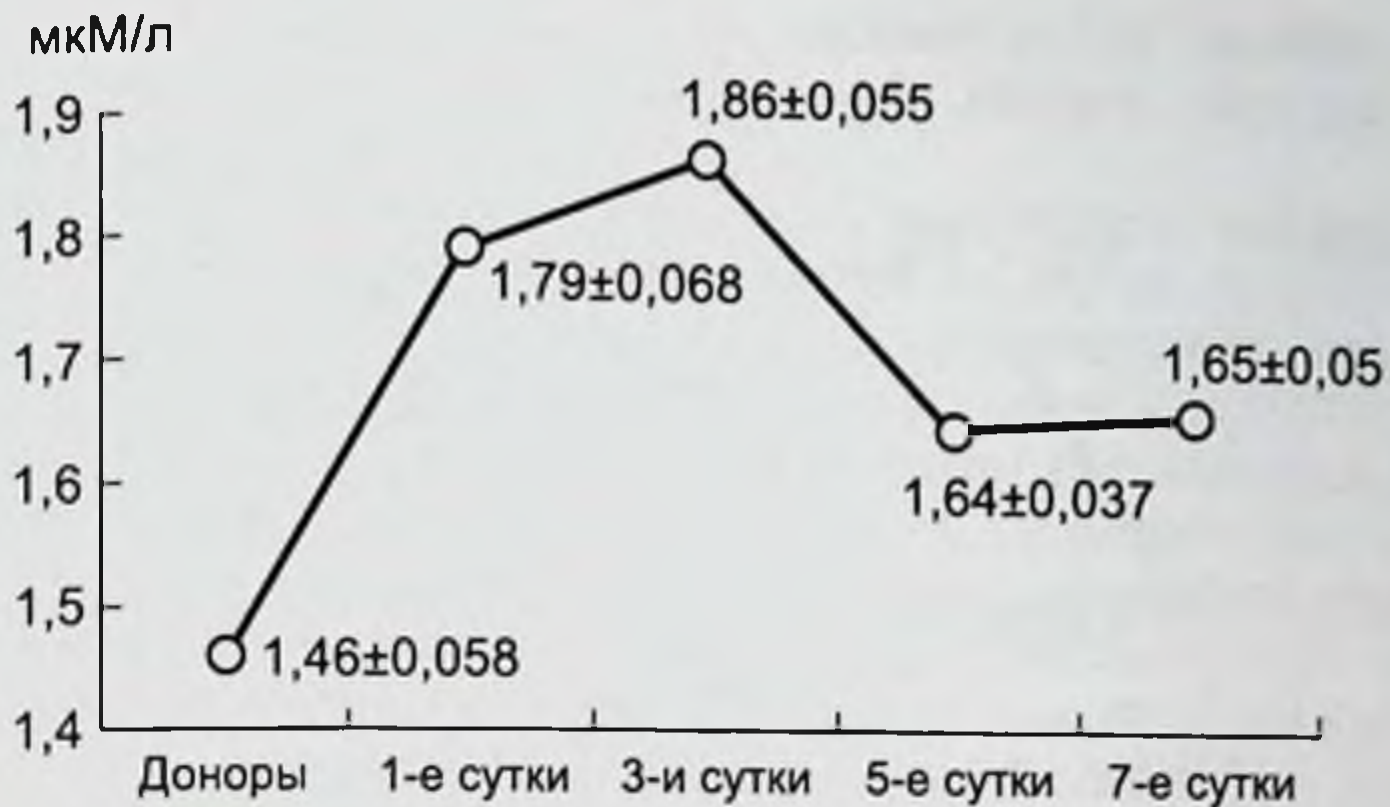


Рис. 6.2. Динамика параметров малонового диальдегида ($p < 0,05$).



Рис. 6.3. Динамика параметров флуоресцирующих оснований Шиффа ($p < 0,05$).

явление окислительного стресса. Все это подтверждает также динамика показателей вторичного продукта СРО липидов — малонового диальдегида и конечного — оснований Шиффа. Динамика параметров малонового диальдегида в 1-е, на 3-и, 5-е и 7-е сутки заболевания представлена на рис. 6.2, оснований Шиффа — на рис. 6.3.

Динамика параметров вторичного продукта СРО белков — битирозина (битирозиновые сшивки) в 1-е, на 3-и, 5-е и 7-е сутки заболевания представлена на рис. 6.4.

Битирозин — аналог малонового диальдегида — вторичного продукта СРО липидов. Его динамика свидетельствует об увеличении показателей с 1-х суток развития инсульта, и эта тенденция сохраняется в ближайшие сутки. Только к 5-м суткам зафиксирована некоторая тенденция к уменьшению его

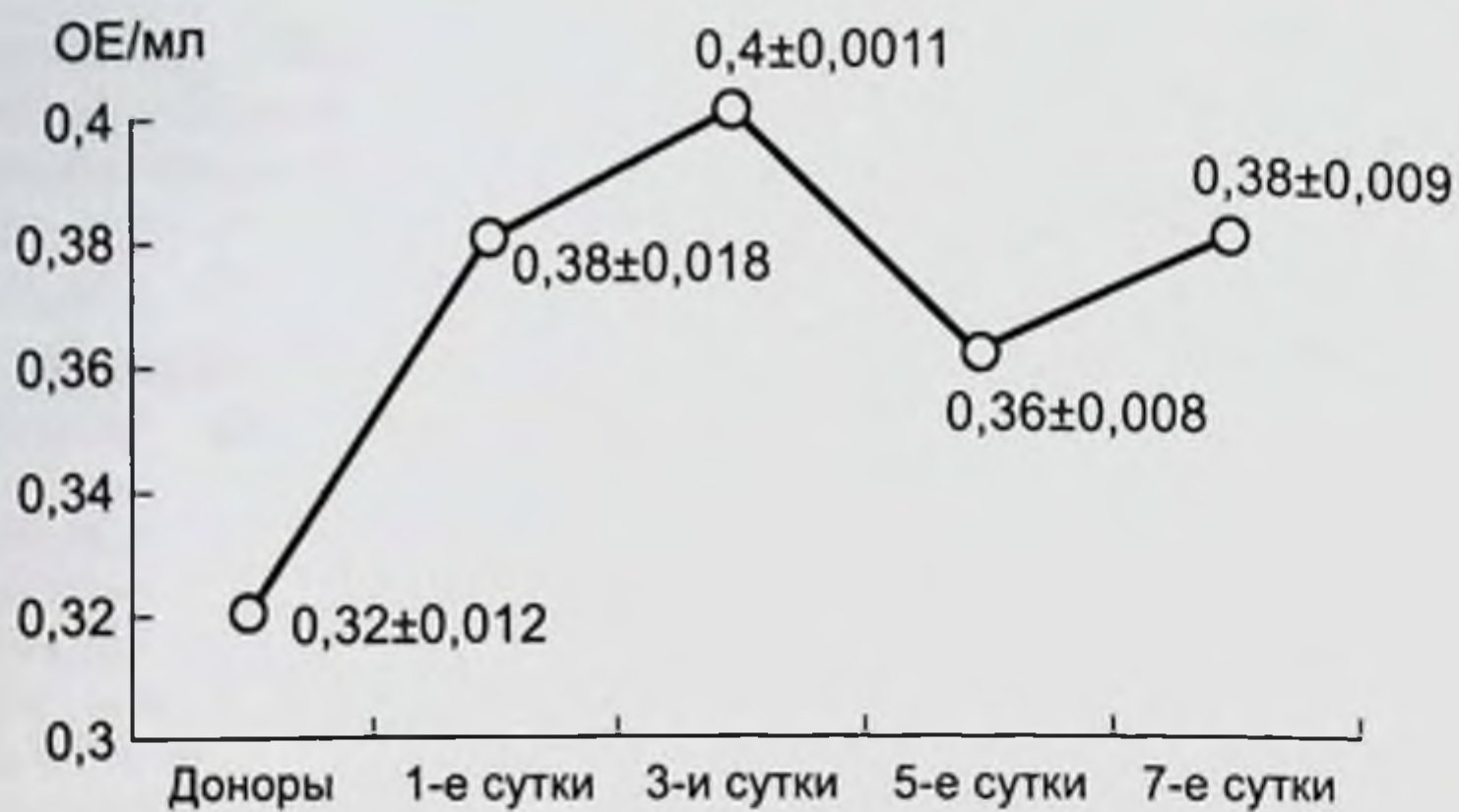


Рис. 6.4. Динамика параметров битирозиновых сшивок ($p < 0,05$).



Рис. 6.5. Динамика показателей активности эндогенного антиоксиданта витамина Е ($p < 0,05$).

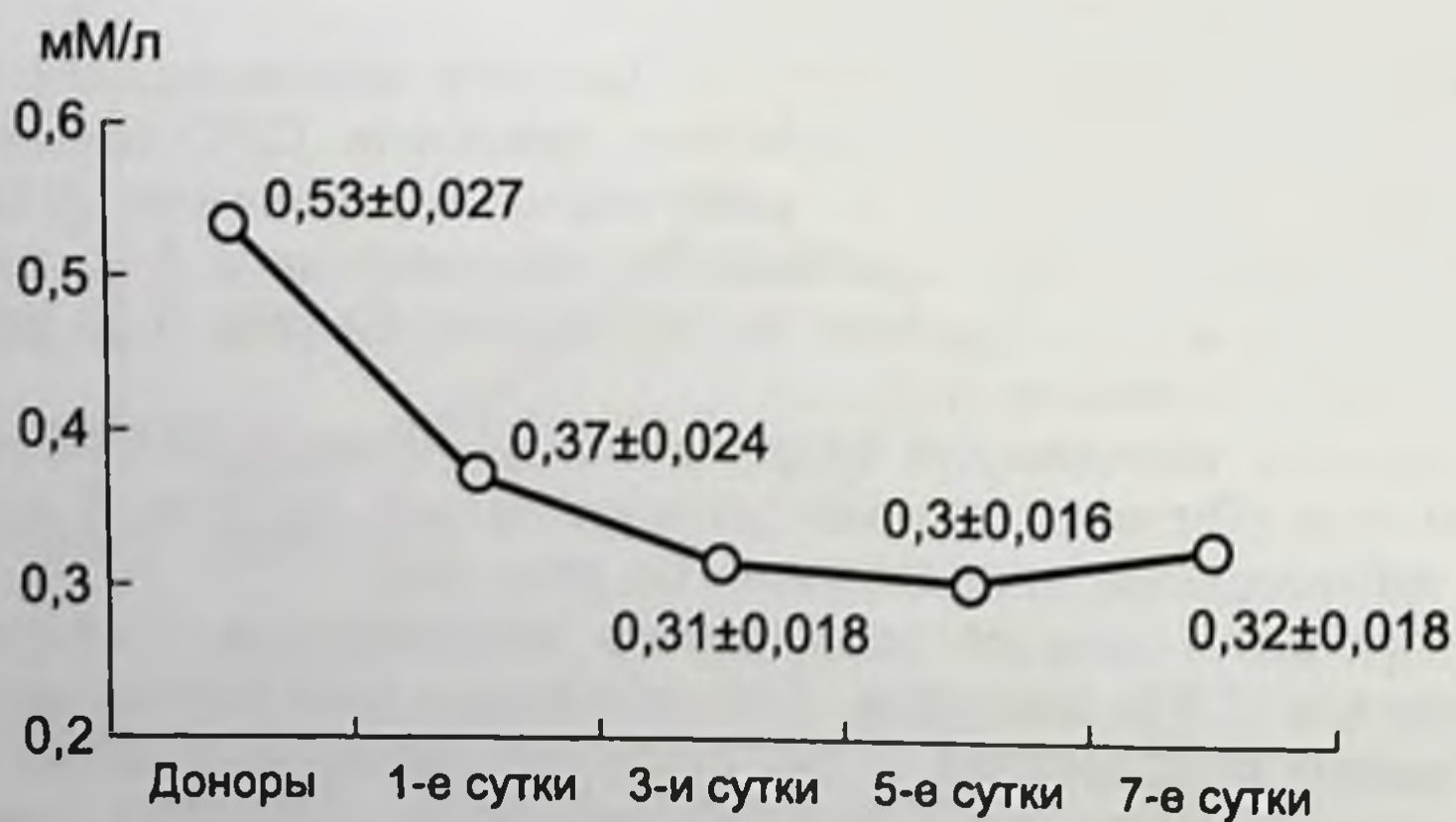


Рис. 6.6. Динамика параметров восстановленного глутатиона ($p < 0,05$).

концентрации, которая вновь возрастает к 7-м суткам развития заболевания, достигая практически уровня, зарегистрированного в 1-е сутки.

Таким образом, при ишемическом инсульте с первых часов заболевания отмечается интенсификация СРО не только липидов, но и белков, что свидетельствует об участии окислительного стресса в патогенезе инсульта. Включающаяся в процесс эндогенная система АОЗ организма корректирует показатели СРО, но быстро истощается, и к 7-м суткам вновь нарастает интенсификация СРО как проявление усиления окислительного стресса.

Динамика показателей активности представителя ферментативного звена системы АОЗ — витамина Е — в 1-е, на 3-и, 5-е и 7-е сутки заболевания, представленная на рис. 6.5, подтверждает дисбаланс его активности с 1-х суток после развития ишемического инсульта, и эта тенденция сохраняется до 5-х и 7-х суток формирования заболевания.

Таким образом, на фоне интенсификации окислительного стресса отмечается дисбаланс в ферментативном звене системы АОЗ организма. Аналогичные явления установлены и при анализе параметров восстановленного глутатиона, который является субстратом для работы ферментативного звена системы АОЗ, а именно глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы — активного звена всей антиперекисной системы. Динамика параметров восстановленного глутатиона в 1-е, на 3-и, 5-е и 7-е сутки заболевания — представлена на рис. 6.6.

Временная динамика параметров восстановленного глутатиона свидетельствует об их резком снижении в 1-е сутки после развития ишемического инсульта, и эта тенденция сохраняется вплоть до 7-х суток, что еще раз подтверждает наличие дисбаланса в ферментативном звене эндогенной системы АОЗ, который является крайне неблагоприятным фактором.

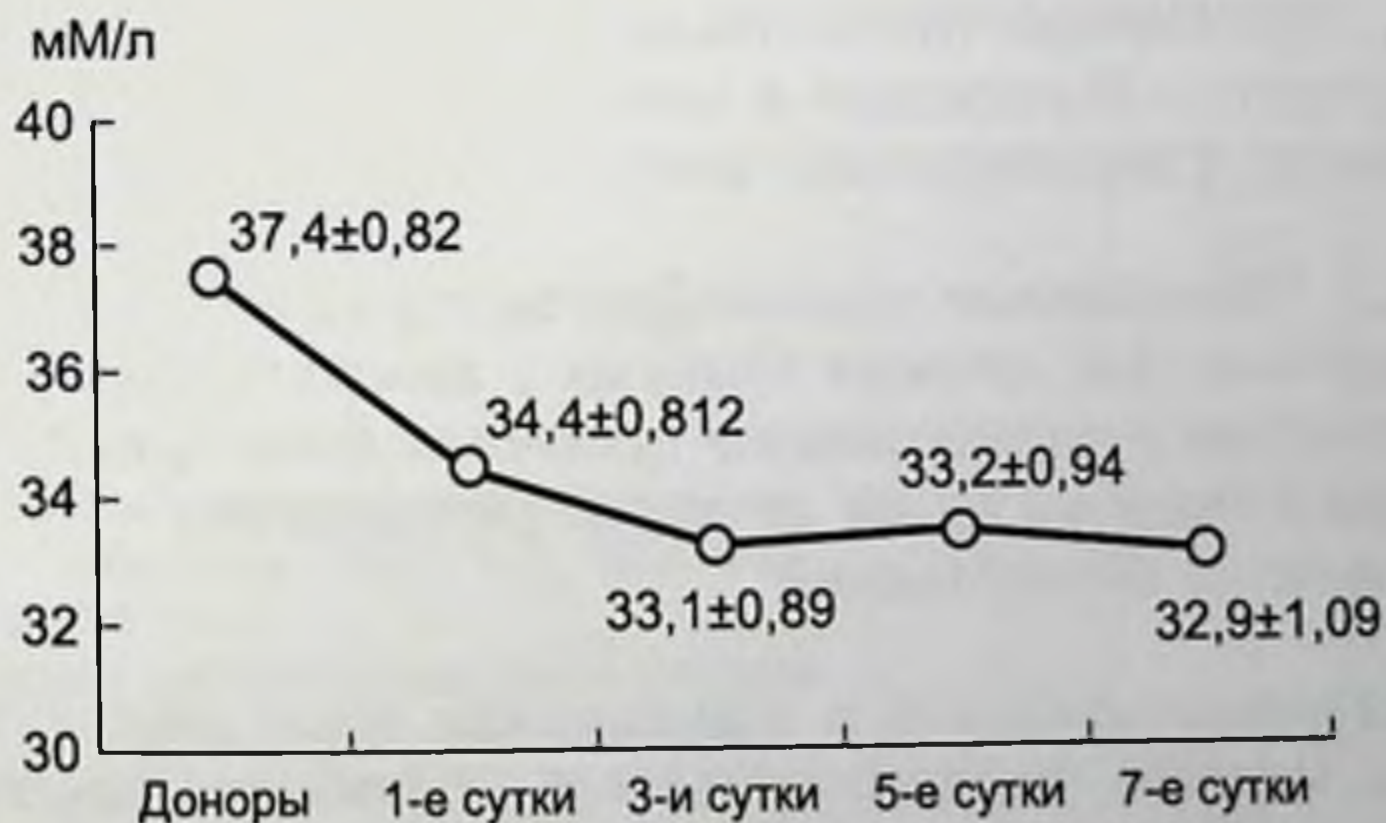


Рис. 6.7. Динамика параметров белковых тиолов ($p < 0,05$).

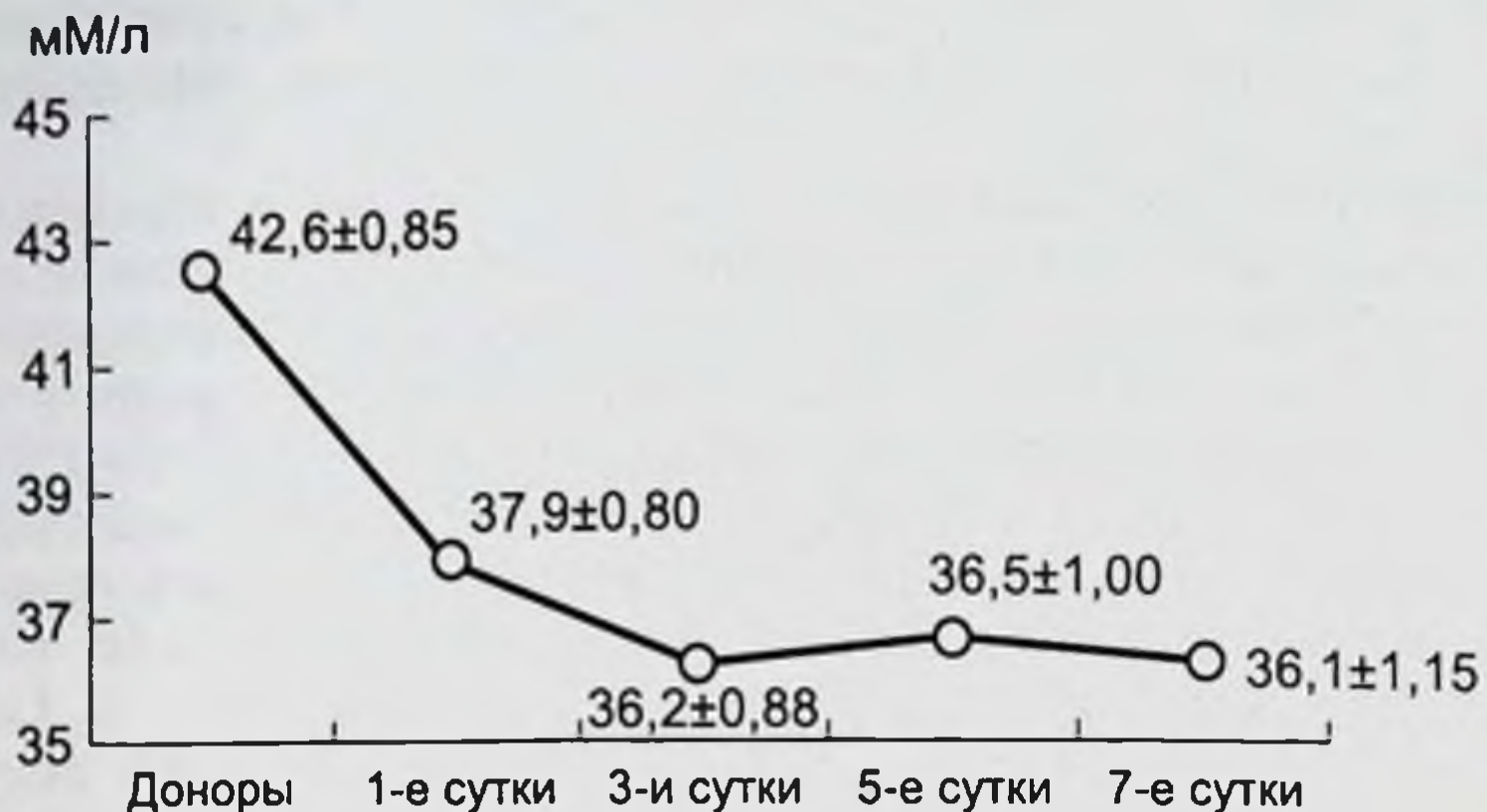


Рис. 6.8. Динамика параметров общих тиолов ($p < 0,05$).

Косвенным признаком, подтверждающим снижение концентрации восстановленного глутатиона, а значит, наличие дисбаланса в ферментативном звене эндогенной системы АОЗ, является снижение концентрации белковых, небелковых и общих тиолов, относящихся к неферментативному звену системы АОЗ. Динамика этих параметров, представленная на рис. 6.7 и 6.8, свидетельствует о значительном снижении параметров белковых и общих тиолов и подтверждает интенсификацию СРО как проявление окислительного стресса при ишемическом инсульте.

Таким образом, проведенное исследование по оценке временной динамики параметров интенсивности СРО и показателей активности эндогенной системы АОЗ подтверждает формирование окислительного стресса в первые часы после развития ишемического инсульта и в течение всего периода наблюдения.

6.2. Применение отечественного синтетического препарата «Мексидол» в комплексном лечении больных с ишемическим инсультом

6.2.1. Обоснование целесообразности применения мексидола для лечения больных с ишемическим инсультом с определением суточной дозы препарата и длительности курса лечения. Оформление протокола исследования

В экспериментальных и клинических исследованиях установлена высокая фармакологическая эффективность отечественного синтетического препарата «Мексидол», который оказывает выраженное антиоксидантное действие, повышает ак-

тивность эндогенной системы АОЗ, уменьшает интенсивность процессов СРО, влияет на базисные звенья окислительного стресса с восстановлением нарушенных процессов в биомембранах. В проведенном нами исследовании мексидол применяли в комплексном лечении больных с ишемическим инсультом в дозе 600 мг/сут согласно форме выпуска препарата: 5 % раствор по 2 мл в 1 ампуле содержит 100 ± 10 мг мексидола и воды для инъекций до объема 2 мл.

Схема курса лечения мексидолом, которую назначали больным с ишемическим инсультом в нашем исследовании, была следующей:

мексидол в дозе 300 мг (3 ампулы препарата) на 200 мл изотонического раствора натрия хлорида внутривенно капельно 2 раза в сутки с интервалом 12 ч (в 9.00 и в 21.00; общая суточная доза 600 мг) в течение 5 дней; в течение последующих 3 дней (6-й, 7-й и 8-й день) мексидол в дозе 100 мг (1 ампула) на 100 мл изотонического раствора натрия хлорида внутривенно капельно 2 раза в сутки с интервалом 12 ч (в 9.00 и в 21.00; общая суточная доза 200 мг);

затем мексидол в дозе 100 мг (1 ампула) 1 раз в сутки (первая половина дня) в течение 2 дней (9-й и 10-й день).

Для сравнительной оценки динамики показателей интенсивности СРО и параметров активности системы АОЗ, а также результатов клинического обследования и динамики неврологического статуса в группе больных, в комплексном лечении которых применяли мексидол в дозе 600 мг/сут внутривенно, и в контрольной группе пациентов, в комплексном лечении которых не использовали антиоксидант, в том числе мексидол, нами был разработан протокол обследования.

Протокол обследования больных с ишемическим инсультом

I. Дизайн обследования

Визит пациента	1-й	2-й	3-й
День	1-й	5-й	11-й
Критерии включения/исключения	✓		
ЭКГ	✓		
КТ, МРТ	✓		
Определение основных показателей состояния пациента (ЧСС, АД, ЧДД, температура тела)	✓	✓	✓
Результаты лабораторных исследований	✓	✓	✓
Оценка степени угнетения сознания (шкала комы Глазго)	✓		
Оценка тяжести инсульта по шкале Ренкина	✓	✓	✓

Лечение	XXXXXX	XXXXXX	XXXXXXXXXX
Сопутствующая терапия	XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX
Побочные реакции	XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX

II. Критерии включения:

- наличие клинических проявлений ишемического инсульта;
- возраст 50—70 лет;
- госпитализация больных в первые 24—48 ч после развития инсульта;
- уровень расстройства сознания от сонливости до сопора (по шкале комы Глазго 9—12 баллов);
- оценка тяжести инсульта по модифицированной шкале Ренкина от 1 до 4 баллов.

III. Критерии исключения:

- кома с нарушением жизненно важных функций;
- тяжелая патология печени или почек;
- госпитализация в более поздние сроки — более 2 сут;
- оценка тяжести инсульта по модифицированной шкале Ренкина 5 баллов;
- непереносимость мексидола.

Для унифицированной обработки полученного клинического материала были использованы стандартные шкалы.

Шкала для определения степени угнетения сознания (шкала комы Глазго)

Тест	Баллы
I. Открывание глаз:	
спонтанное	4
по команде	3
на болевое раздражение	2
нет реакции	1
II. Двигательный ответ на внешние болевые воздействия:	
выполнение инструкций	6
определение локализации боли (защищает рукой область болевого раздражения)	5
отдергивание конечности	4
сгибание конечности (декортикационная ригидность)	3
разгибание конечности (десцеребрационная ригидность)	2
не реагирует на воздействие	1
III. Речь (словесный контакт):	
ориентация полная, речь четкая	5
нечеткая, смазанная речь	4
периодическое нарушение речевого контакта	3
нечленораздельные звуки, непонимание команды	2
нет речевого контакта	1

15 баллов — норма.

9—12 баллов — сопор.

3—8 баллов — кома различной степени тяжести.

Оценка тяжести инсульта по модифицированной шкале Ренкина

Симптомы	Баллы
Нет симптомов	0
Отсутствие существенных нарушений жизнедеятельности, несмотря на наличие некоторых симптомов болезни; больной способен выполнять все обычные повседневные обязанности	1
Легкое нарушение жизнедеятельности; больной не способен выполнять некоторые прежние обязанности, но справляется с собственными делами без посторонней помощи	2
Умеренное нарушение жизнедеятельности; потребность в некоторой помощи, но ходит без посторонней помощи	3
Выраженное нарушение жизнедеятельности; больной не способен ходить без посторонней помощи, справляться со своими телесными (физиологическими) потребностями без посторонней помощи	4
Грубое нарушение жизнедеятельности; прикован к постели, недержание кала и мочи, потребность в постоянной помощи медицинского персонала	5

Неврологический статус с учетом шкалы выраженности симптомов (в баллах)

Признак	Описание	Баллы
Стопные патологические рефлексы	Нет	0
	Сомнительные	1
	С одной стороны	2
	С двух сторон	3
Движения в руке на стороне пареза	Рука в течение 10 с не опускается	0
	Больной вначале удерживает руку в заданном положении, затем рука начинает опускаться	1
	Рука начинает падать сразу, но больной все же недолго удерживает ее против силы тяжести	2
	Рука сразу падает, больной не может преодолеть силу тяжести	3
Атаксия в конечностях	Активные движения отсутствуют	4
	Нет	0
	Имеется или в верхней, или в нижней конечности	1
	Имеется и в верхней, и в нижней конечности	2
Пальценосовая и пяточно-коленная пробы (выраженность атаксии оценивают в баллах лишь в том случае, если она непропорциональна степени пареза; при полном параличе кодируют буквой «Н»)	Полный паралич	3

Признак	Описание
Поля зрения (исследуют с помощью движений пальцами, которые исследователь выполняет одновременно с обеих сторон) Дизартрия	Нет нарушений Частичная гемианопсия Полная гемианопсия Нет Слабовыраженная Умеренно выраженная Выраженная
Чувствительность Исследуют с помощью булавки, учитывают только нарушения	Норма Незначительное снижение Значительное занижение
Тазовые нарушения	Нет Слабовыраженные Умеренно выраженные Выраженные
Афазия	Нет Слабовыраженная Умеренно выраженная Выраженная
Аграфия	Нет Слабовыраженная Умеренно выраженная Выраженная
Алексия	Нет Слабовыраженная Умеренно выраженная Выраженная
Паралич лицевой мускулатуры	Нет Слабовыраженный (асимметрия) Умеренно выраженный (полный или почти полный паралич нижней группы мимических мышц) Выраженный (отсутствие движений в верхней и нижней группах мимических мышц)
Движения в ноге на стороне пареза Больного, лежащего на спине, просят удержать поднятую ногу (согнутую в тазобедренном суставе) в течение 5 с	Нога в течение 5 с не опускается Больной вначале удерживает ногу в заданном положении, затем нога начинает опускаться Нога начинает падать сразу, но больной все же недолго удерживает ее против силы тяжести Нога сразу падает, больной не может преодолеть силу тяжести Активные движения отсутствуют

МЕКСИДОЛ®

Схема применения Мексидола¹ в неврологической практике

Нозология	Период заболевания	Ампулы	Таблетки	Путь введения	Кратность приема и длительность терапии
Острое нарушение мозгового кровообращения	Догоспитальный этап	400мг (8 мл)		в/в (капельно или струйно)	
	Острая фаза	300-600 мг (6-8 мл)		в/в капельно	1-2 раза в сутки, 2 недели
	Ранний восстановительный период	200-250 мг (4-5 мл)		в/м	1-2 раза в сутки, 2 недели
Нейрореабилитация	Поздний восстановительный период	200-250 мг (4-5 мл)		в/в струйно или в/м	1-2 раза в сутки, 10-14 дней
			125-250 мг		3 раза в сутки, 30 дней
Хроническая ишемия мозга (дисциркуляторная энцефалопатия)	Декомпенсация	200-500 мг (4-10мл)		в/в струйно или капельно	2 раза в сутки, 10-14 дней
	Субкомпенсация	200-250 мг (4-5 мл)			1-2 раза в сутки, 10-14 дней
	Поддерживающая терапия		125-250 мг		3 раза в сутки, 2-4 недели
Когнитивные нарушения атеросклеротического генеза		100-300 мг (2-6 мл)		в/м	1 раз в сутки, 14-30 дней
			125-250 мг		3 раза в сутки, 2-4 недели
Черепно-мозговая травма	Ушиб головного мозга	200-500 мг (4-10 мл)		в/в (капельно, струйно)	1-2 раза в сутки, 10-15 дней
	Сотрясение головного мозга	100-250 мг (2-5 мл)		в/в (капельно, струйно) или в/м	3 раза в сутки, 10-15 дней
	Легкая ЧМТ		125 мг		3 раза в сутки, 30 дней
Абстинентный алкогольный синдром		200 - 500 мг (4-10мл)		в/в (капельно или струйно) или в/м	2-3 раза в сутки, 5-7 дней
Острая интоксикация антипсихотическими средствами		200 - 500 мг (4-10мл)		в/в (капельно, струйно)	1-2 раза в сутки, 7-14 дней
Вегето-сосудистая дистония, тревожные расстройства		100-300 мг (2-6 мл)		в/м	1 раз в сутки, 14-30 дней
			125-250 мг		3 раза в сутки, 2-4 недели

За полной информацией обращайтесь к инструкции по медицинскому применению.

При инфузионном способе введения Мексидол следует разводить в 0,9% р-ре натрия хлорида.
Струйно Мексидол вводится медленно в течение 5-7 минут, капельно – со скоростью 40-60 капель в минуту.
Максимальная суточная доза – 1200 мг

МЕКСИДОЛ®

2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат

Лекарственная форма:

раствор для внутривенного и внутримышечного введения;
таблетки покрытые оболочкой

Состав:

Раствор: активное вещество – 50 мг/мл,

Таблетки: активное вещество – 125мг.

Форма выпуска:

раствор для в/в и в/м введения: 2 мл №10 и №50; 5мл №5 и №20,
таблетки п/о: 125мг №30 и №50

Фармакотерапевтическая группа: антиоксидантное средство.

Код АТХ: N07XX

Показания к применению:

- Острые нарушения мозгового кровообращения;
- Последствия острых нарушений мозгового кровообращения, в том числе после транзиторных ишемических атак, в фазе субкомпенсации в качестве профилактических курсов;
- Черепно-мозговая травма, последствия черепно-мозговых травм;
- Энцефалопатии различного генеза;
- Синдром вегетативной дистонии;
- Легкие когнитивные расстройства атеросклеротического генеза;
- Тревожные расстройства при невротических и неврозоподобных состояниях;
- Купирование абстинентного синдрома при алкоголизме с преобладанием неврозоподобных и вегетативно-сосудистых расстройств, постабстинентные расстройства;
- Состояния после острой интоксикации антипсихотическими средствами;
- Астенические состояния, а также для профилактики развития соматических заболеваний под воздействием экстремальных факторов и нагрузок;
- Острые гнойно-воспалительные процессы брюшной полости (острый некротический панкреатит, перитонит) в составе комплексной терапии – для раствора.

За полной информацией обращайтесь к инструкции по медицинскому применению.



Мексидол®, раствор для внутривенного и внутримышечного введения, 50 мг/мл.
Рег. № Р N002161/01 от 14.03.2008 г.

Мексидол®, таблетки покрытые оболочкой, 125 мг. Рег. №: ЛСР-002063/07 от 09.08.2007 г.

В исследовании, проведенном с целью оценки эффективности антиоксиданта мексидола в дозе 600 мг/сут внутривенно в комплексном лечении ишемического инсульта, приняли участие 50 пациентов, которые составили основную группу. В качестве контрольной группы были обследованы 30 больных с ишемическим инсультом, в комплексном лечении которых не использовали антиоксидант, в том числе мексидол. Обследованы также 20 доноров (практически здоровых) той же возрастной категории.

Всем 50 пациентам основной группы и 30 пациентам контрольной для верификации ишемического инсульта в 1-е сутки заболевания была проведена нейровизуализация (КТ или МРТ).

Согласно протоколу исследования, у всех пациентов с ишемическим инсультом основной и контрольной групп, а также доноров в 1-е, на 5-е и 11-е сутки исследовали показатели интенсивности СРО липидов и белков и параметры активности системы АОЗ.

С учетом проведенного в нашей работе анализа параметров первичных, вторичных, конечных продуктов СРО липидов и белков, метаболитов оксида азота и показателей активности ферментативного и неферментативного звеньев эндогенной системы АОЗ в комплекс лабораторных исследований были включены только те, которые были наиболее информативны и подвержены изменениям при ишемическом инсульте:

- диеновые конъюгаты;
- кетодиены;
- малоновый диальдегид;
- битирозиновые сшивки;
- флуоресцирующие основания Шиффа;
- метаболиты оксида азота;
- витамин Е;
- восстановленный глутатион;
- небелковые тиолы;
- активность глутатионпероксидазы.

В основной и контрольной группах пациентов проведено исследование с использованием соответствующих шкал с подсчетом баллов с учетом степени выраженности нарушения функций.

6.2.2. Сравнительная оценка динамики параметров интенсивности свободнорадикального окисления липидов, белков и показателей активности системы антиоксидантной защиты у больных с ишемическим инсультом, пациентов контрольной группы и доноров

Параметры интенсивности СРО и показатели активности системы АОЗ у больных основной и контрольной групп, а также доноров подвергнуты математической обработке и представлены в табл. 6.2.

Эти данные были использованы для визуальной трансформации в виде столбиковых диаграмм.

Динамика параметров первичного продукта СРО липидов — диеновых конъюгатов — в 1-е, на 5-е и 11-е сутки лечения представлена на рис. 6.9. В основной группе наглядно продемонстрировано уменьшение показателя диеновых конъюгатов — на 5-е сутки и особенно на 11-е. Этот показатель практически пришел к норме по сравнению с таковым у доноров, что подтверждает факт снижения интенсивности процессов СРО, а значит и уменьшения степени выраженности окислительного стресса по данным динамики показателей в основной группе пациентов. В контрольной группе показатель диеновых конъюгатов остался высоким на 5-е и 11-е сутки, что свидетельствует об интенсификации процессов СРО липидов у пациентов, при лечении которых не применяли мексидол.

Динамика параметров первичных продуктов СРО липидов — кетодиенов — в 1-е, на 5-е и 11-е сутки лечения представлена на рис. 6.10. В основной группе больных установлено уменьшение показателя кетодиенов на 5-е и особенно на 11-е сутки, показатель этого продукта практически пришел к

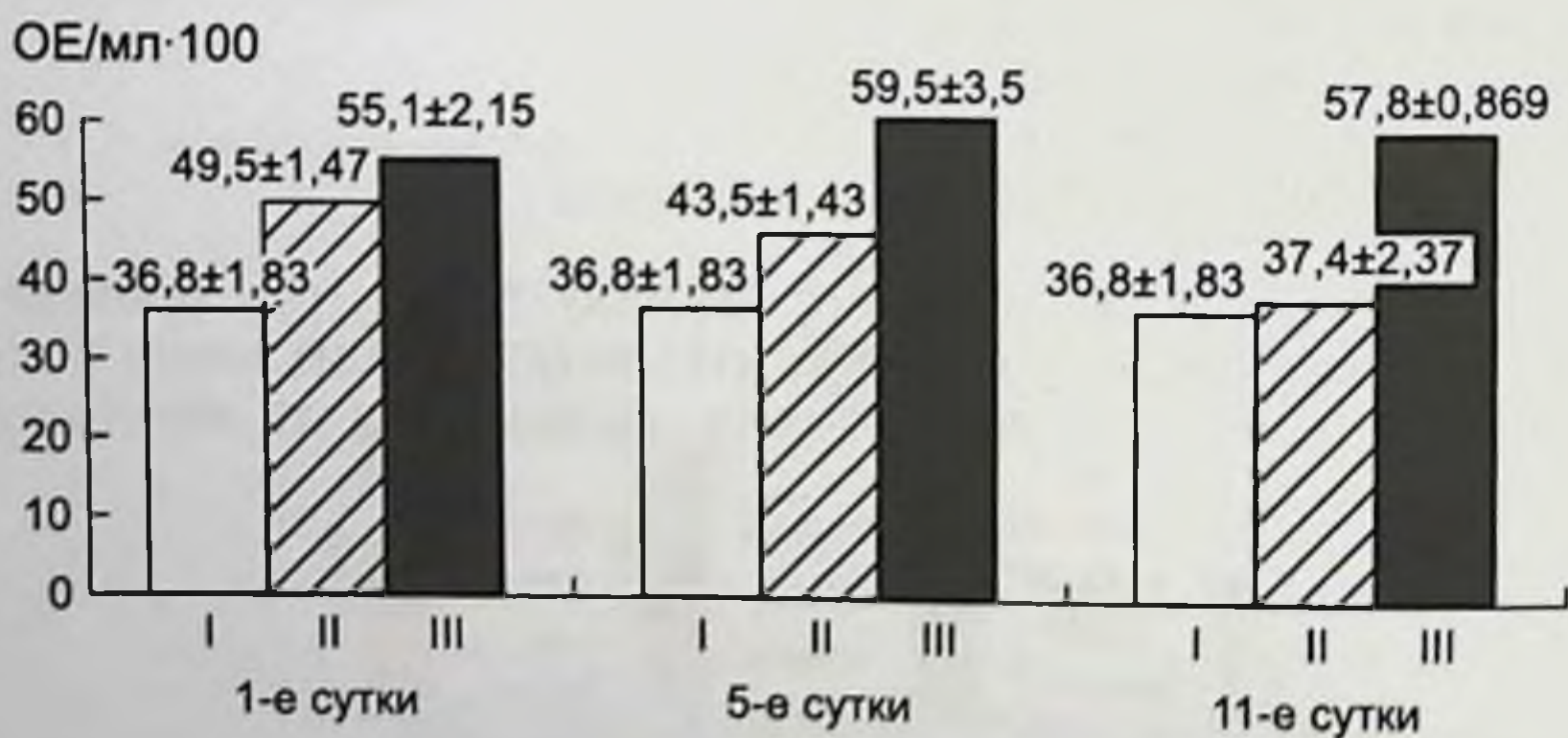


Рис. 6.9. Динамика параметров диеновых конъюгатов ($p < 0,05$). I — доноры; II — основная группа; III — контрольная группа.

Т а б л и ц а 6.2. Динамика параметров первичных, вторичных и конечных продуктов свободнорадикального окисления липидов, белков и показателей активности системы антиоксидантной защиты в процессе лечения

Показатель	Доноры	1-е сутки		5-е сутки		11-е сутки	
		основная группа	контрольная группа	основная группа	контрольная группа	основная группа	контрольная группа
Малоновый диальдегид	1,46 ± 0,058	1,94 ± 0,044	1,92 ± 0,029	1,7 ± 0,027	1,89 ± 0,043	1,57 ± 0,03	1,9 ± 0,023
Диеновые конъюгаты	36,8 ± 1,83	49,5 ± 1,47	55,1 ± 2,15	43,5 ± 1,43	59,5 ± 3,5	37,4 ± 2,37	57,8 ± 0,869
Кетодиены	15,7 ± 0,77	21,5 ± 1,14	25,5 ± 3,41	18,4 ± 0,95	32,7 ± 2,0	15,8 ± 1,15	26,7 ± 3,32
Основания Шиффа	26,7 ± 2,2	36,6 ± 1,77	40,1 ± 1,69	37,5 ± 1,61	40,3 ± 2,18	34,7 ± 1,18	37,4 ± 1,56
Витамин E	24,8 ± 0,71	23,1 ± 0,74	20,5 ± 1,80	23,12 ± 0,73	17,7 ± 1,68	28,7 ± 0,99	21,4 ± 1,72
Общие тиолы	42,6 ± 0,85	42,6 ± 0,48	38,0 ± 1,04	41,1 ± 0,80	37,9 ± 1,33	38,5 ± 0,56	35,7 ± 1,05
Небелковые тиолы	5,2 ± 0,21	3,32 ± 0,089	2,55 ± 0,22	3,26 ± 0,084	2,35 ± 0,117	4,11 ± 0,099	3,06 ± 0,221
Белковые тиолы	37,4 ± 0,82	39,3 ± 0,47	35,5 ± 0,99	37,9 ± 0,79	35,6 ± 1,31	34,4 ± 0,54	32,6 ± 0,868
Восстановленный глутатион	0,53 ± 0,027	0,39 ± 0,01	0,29 ± 0,013	0,39 ± 0,008	0,31 ± 0,014	0,49 ± 0,013	0,31 ± 0,01
Общая антиокислительная активность	8,14 ± 0,239	7,19 ± 0,153	6,54 ± 0,38	6,95 ± 0,165	5,93 ± 0,36	8,1 ± 0,211	6,71 ± 0,35
Антирадикальная активность	58,3 ± 1,94	37,6 ± 0,93	32,6 ± 2,48	37,3 ± 0,914	29,1 ± 2,19	45,8 ± 1,39	34,3 ± 2,37
Активность:							
супероксиддисмутазы	1,16 ± 0,038	2,1 ± 0,07	2,23 ± 0,168	1,77 ± 0,052	2,58 ± 0,107	1,58 ± 0,065	2,28 ± 0,160
каталазы	33,8 ± 1,43	51,4 ± 1,32	53,8 ± 3,52	45,7 ± 1,2	59,9 ± 2,19	43,8 ± 1,35	55,5 ± 3,15
пероксидазы	35,8 ± 1,29	46,2 ± 1,29	49,3 ± 3,47	40,7 ± 1,136	55,6 ± 2,2	38,1 ± 1,31	50,5 ± 3,16
глутатионпероксидазы	9,76 ± 0,36	7,02 ± 0,211	5,55 ± 0,59	7,21 ± 0,179	4,79 ± 0,475	9,55 ± 0,332	6,29 ± 0,612
глутатионредуктазы	370,2 ± 6,69	386 ± 9,96	423,6 ± 8,63	362,1 ± 9,57	431,8 ± 20,5	309 ± 11,1	405,3 ± 7,2
Перекисная резистентность эритроцитов	388,6 ± 8,66	362 ± 7,83	342,1 ± 10,2	340,6 ± 10,8	360,4 ± 11,9	318,7 ± 7,47	349 ± 11,0
Метаболиты оксида азота	21,7 ± 0,725	37,1 ± 1,74	43,1 ± 5,1	31,9 ± 1,45	53,7 ± 3,03	27,7 ± 1,77	44,8 ± 4,95
СО-концевые остатки аминокислот	0,48 ± 0,023	0,56 ± 0,019	0,59 ± 0,018	0,55 ± 0,016	0,59 ± 0,024	0,51 ± 0,013	0,56 ± 0,015
Битиразиновые сшивки	0,32 ± 0,012	0,42 ± 0,007	0,39 ± 0,017	0,40 ± 0,008	0,36 ± 0,017	0,44 ± 0,009	0,4 ± 0,015

Примечание. Единицы измерения показателей и параметров см. с. 34—35.

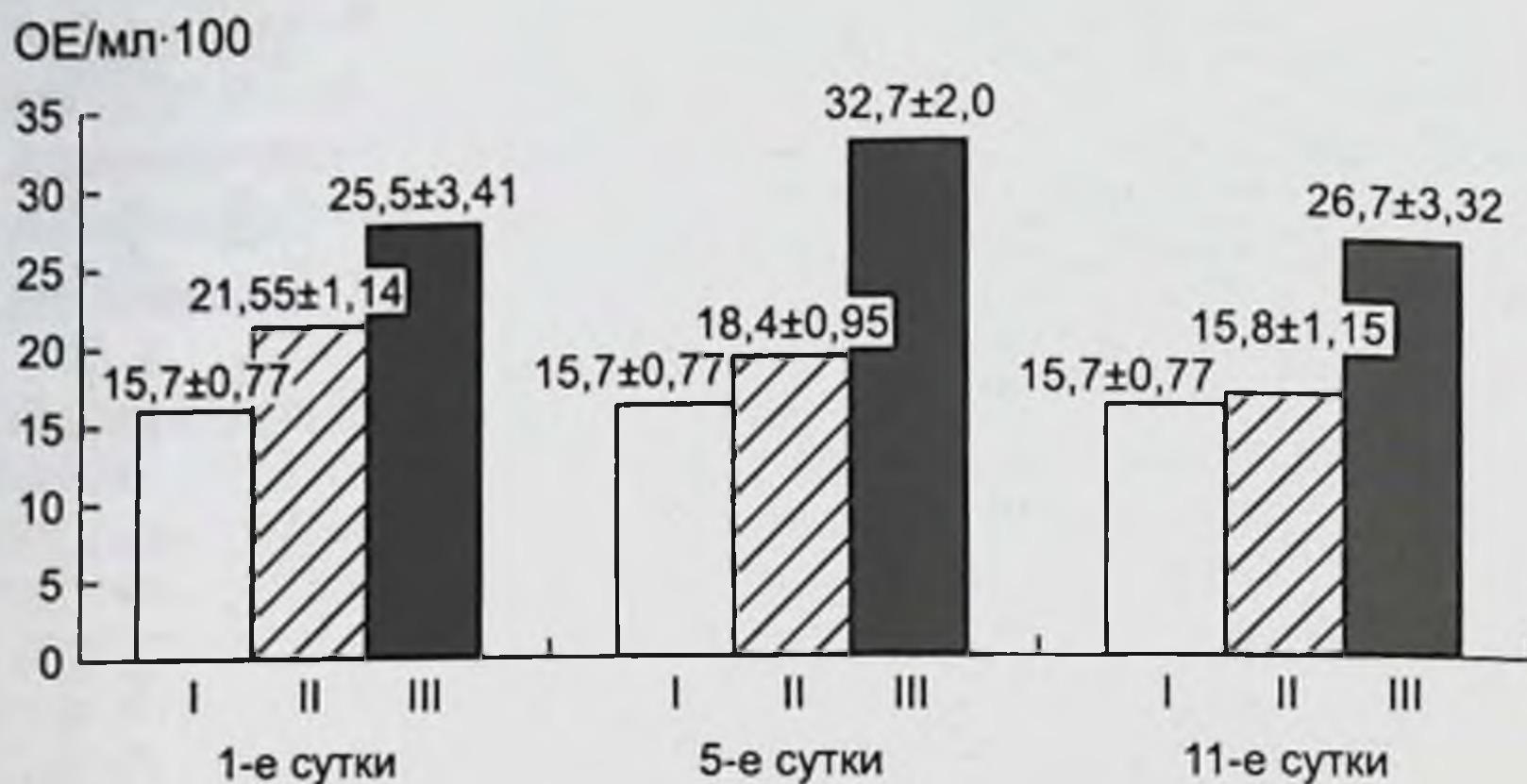


Рис. 6.10. Динамика параметров кетодиенов ($p < 0,05$).
Обозначения такие же, как на рис. 6.9.

норме по сравнению с таковым у доноров, что подтверждает уменьшение интенсивности процессов СРО, а значит и снижение степени выраженности окислительного стресса в основной группе больных. Противоположная динамика отмечена в контрольной группе больных. Параметр кетодиенов имеет тенденцию к значительному росту на 5-е сутки заболевания, к 11-м суткам он становится аналогичным таковому в 1-е сутки, что свидетельствует об интенсификации процессов СРО липидов у пациентов контрольной группы как проявление окислительного стресса.

Изменения параметров вторичного продукта СРО липидов — малонового диальдегида — в 1-е, на 5-е и 11-е сутки лечения представлены на рис. 6.11. В основной группе больных отмечена тенденция к уменьшению этого показателя на 5-е и особенно на 11-е сутки, тогда как в контрольной группе он не изменялся и к 11-му дню. Уменьшение уровня малонового диальдегида у больных основной группы верифицирует уменьшения СРО липидов, тем более что малоновый диальдегид химически активен и способствует накоплению Ca^{2+} внутри клетки, нарушая ее жизнедеятельность, и это второй позитивный момент, который необходимо отметить в динамике биохимических показателей у больных основной группы. У больных контрольной группы этот показатель оставался стабильно высоким, что подтверждает факт интенсификации процессов СРО липидов у этих больных как проявление окислительного стресса.

Динамика параметров вторичного продукта СРО белков — битирозиновых сшивок — в 1-е, на 5-е и 11-е сутки лечения представлена на рис. 6.12. На основании изменения этого по-

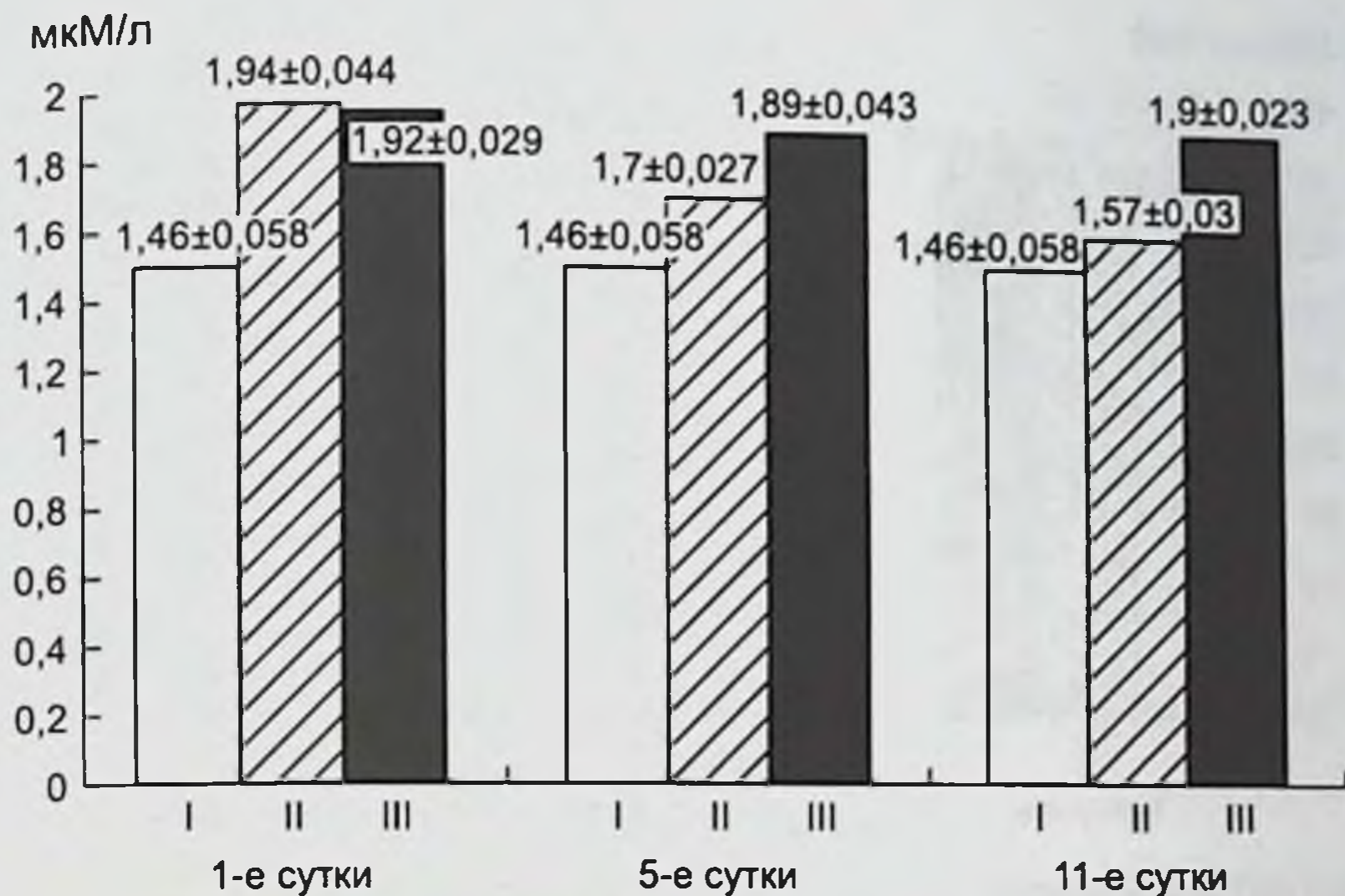


Рис. 6.11. Динамика параметров малонового диальдегида ($p < 0,05$). Обозначения такие же, как на рис. 6.9.

казателя можно сделать вывод о его снижении в основной группе пациентов, особенно на 11-е сутки, что подтверждает факт снижения интенсификации процессов СРО белков, а значит, и уменьшения интенсивности окислительного стресса в этой группе. В контрольной группе отмечена тенденция к

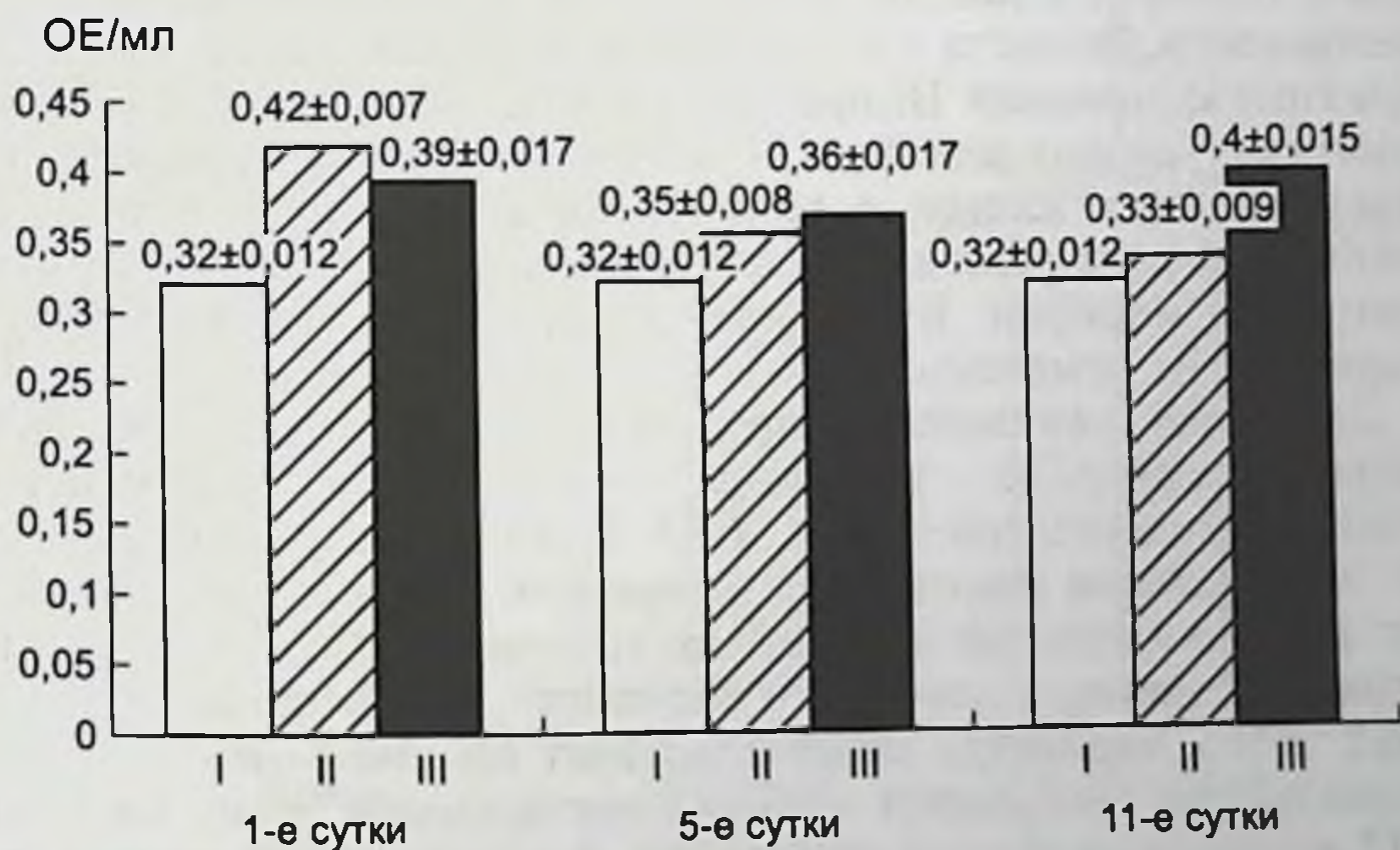


Рис. 6.12. Динамика параметров битирозиновых сшивок ($p < 0,05$). Обозначения такие же, как на рис. 6.9.

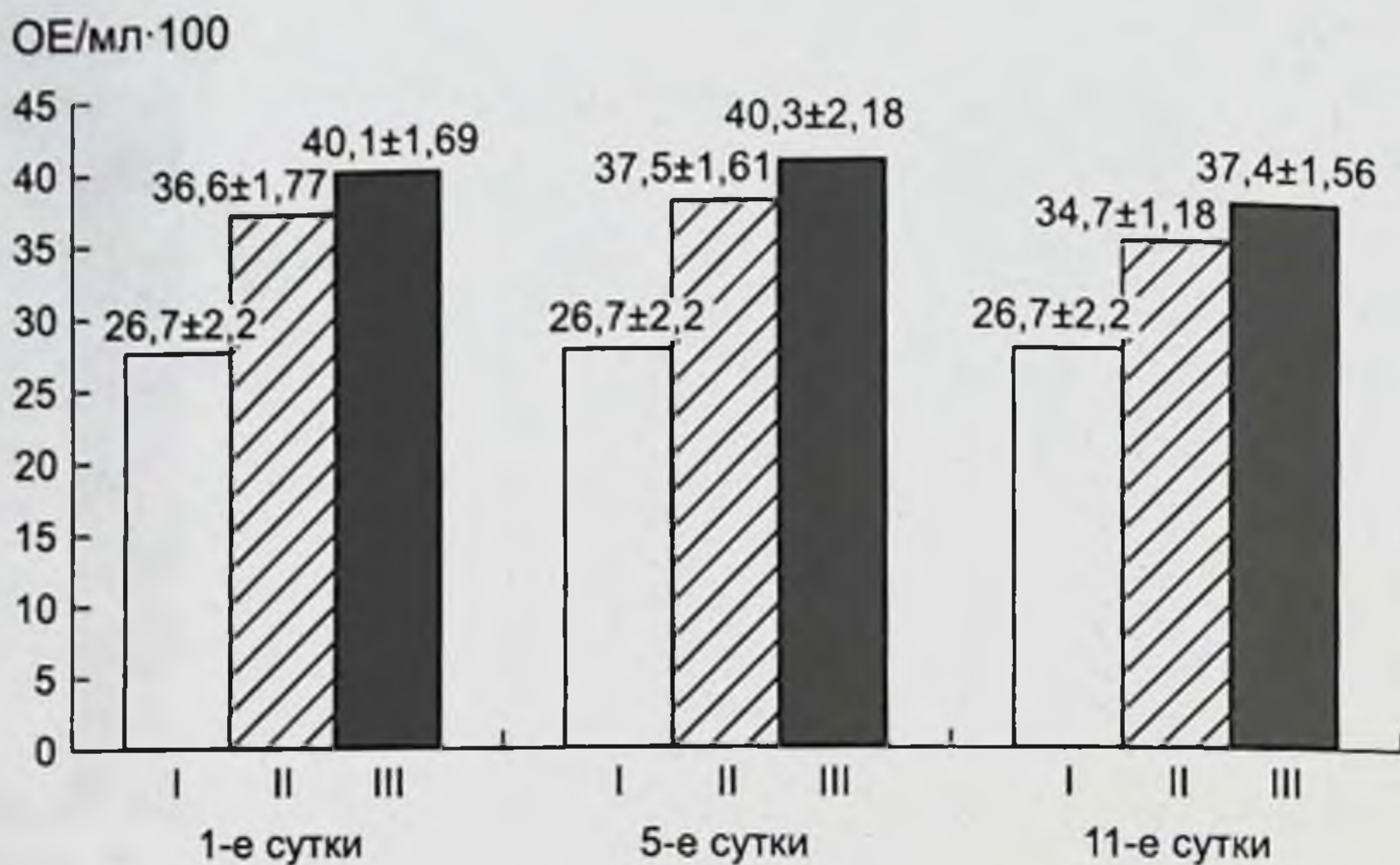


Рис. 6.13. Динамика параметров флуоресцирующих оснований Шиффа ($p < 0,05$).

Обозначения такие же, как на рис. 6.9.

увеличению этого показателя, особенно на 11-е сутки, что подтверждает факт интенсификации СРО белков в этой группе.

Изменения параметров конечного продукта СРО липидов — оснований Шиффа — в 1-е, на 5-е и 11-е сутки лечения представлены на рис. 6.13. В основной группе пациентов отмечена тенденция к снижению этого показателя по сравнению с таковым в контрольной группе, что свидетельствует об уменьшении балласта для жизнедеятельности клеток, которым являются основания Шиффа, а значит, созданы более благоприятные условия для функционирования биомембран и жизнедеятельности клеток в целом. Это демонстрирует протективный эффект мексидола в отношении функционирования клеточных мембран. В контрольной группе такой позитивной динамики не отмечено.

Динамика показателей представителя неферментативного звена системы АОЗ — витамина Е — в 1-е, на 5-е и 11-е сутки лечения представлена на рис. 6.14. В основной группе отмечено значительное повышение параметра, а значит, и активности физиологической эндогенной системы АОЗ, ее неферментативного звена, в частности витамина Е. Позитивная динамика этого параметра свидетельствует об уменьшении функционального дисбаланса в неферментативном звене системы АОЗ в основной группе пациентов. В контрольной группе незначительная динамика уровня витамина Е подтверждает функциональный дисбаланс в неферментативном звене АОЗ.

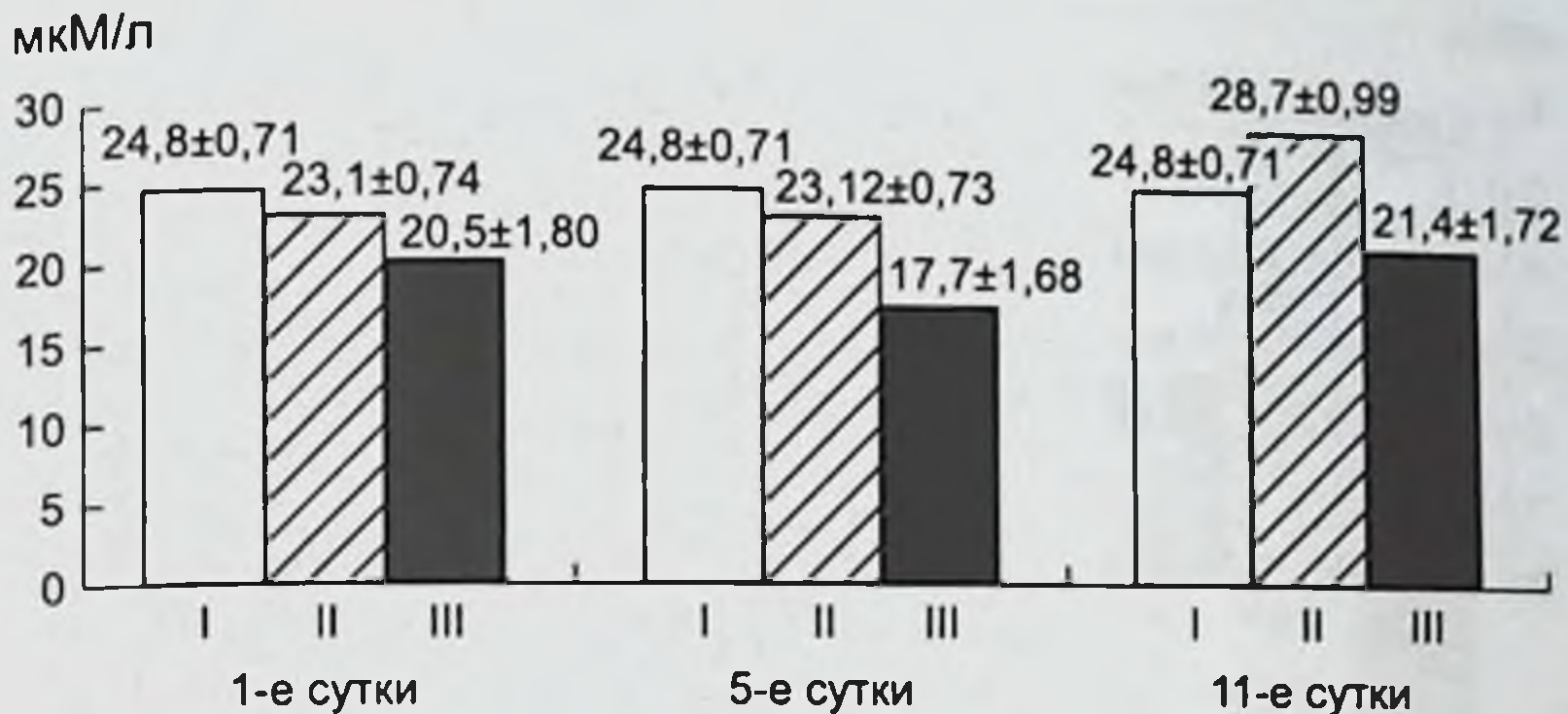


Рис. 6.14. Динамика показателей активности витамина Е ($p < 0,05$). Обозначения такие же, как на рис. 6.9.

На рис. 6.15 представлена динамика показателей неферментативного звена системы АОЗ — восстановленного глутатиона — в 1-е, на 5-е и 11-е сутки лечения. В основной группе больных наблюдалась тенденция к увеличению этого параметра, особенно на 11-е сутки. На основании этого можно сделать вывод о ликвидации функционального дисбаланса в антиперекисной системе АОЗ в основной группе больных, так как восстановленный глутатион является субстратом для работы глутатионпероксидазы, основного фермента, инактиви-

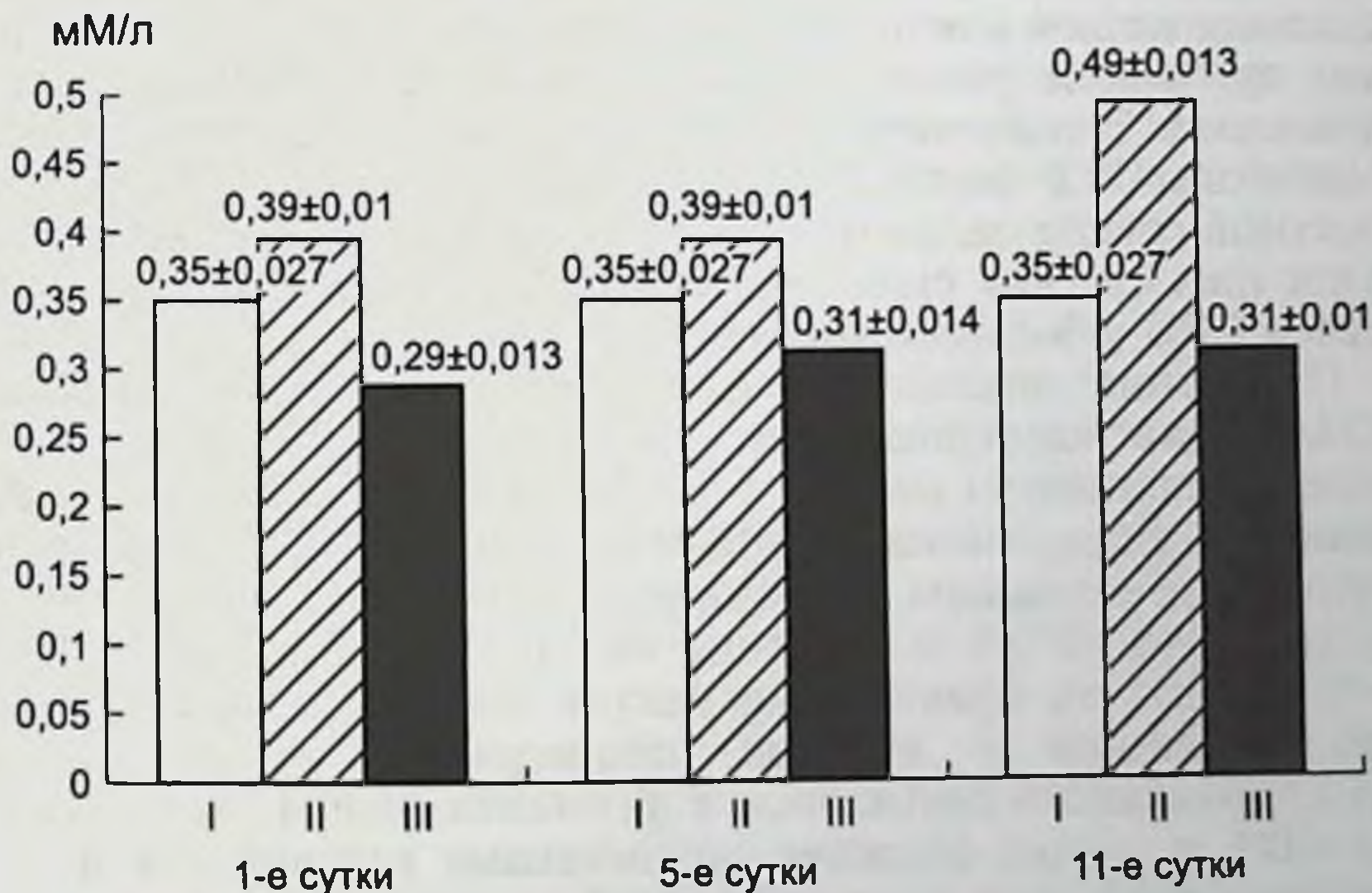


Рис. 6.15. Динамика показателей активности восстановленного глутатиона ($p < 0,05$).

Обозначения такие же, как на рис. 6.9.

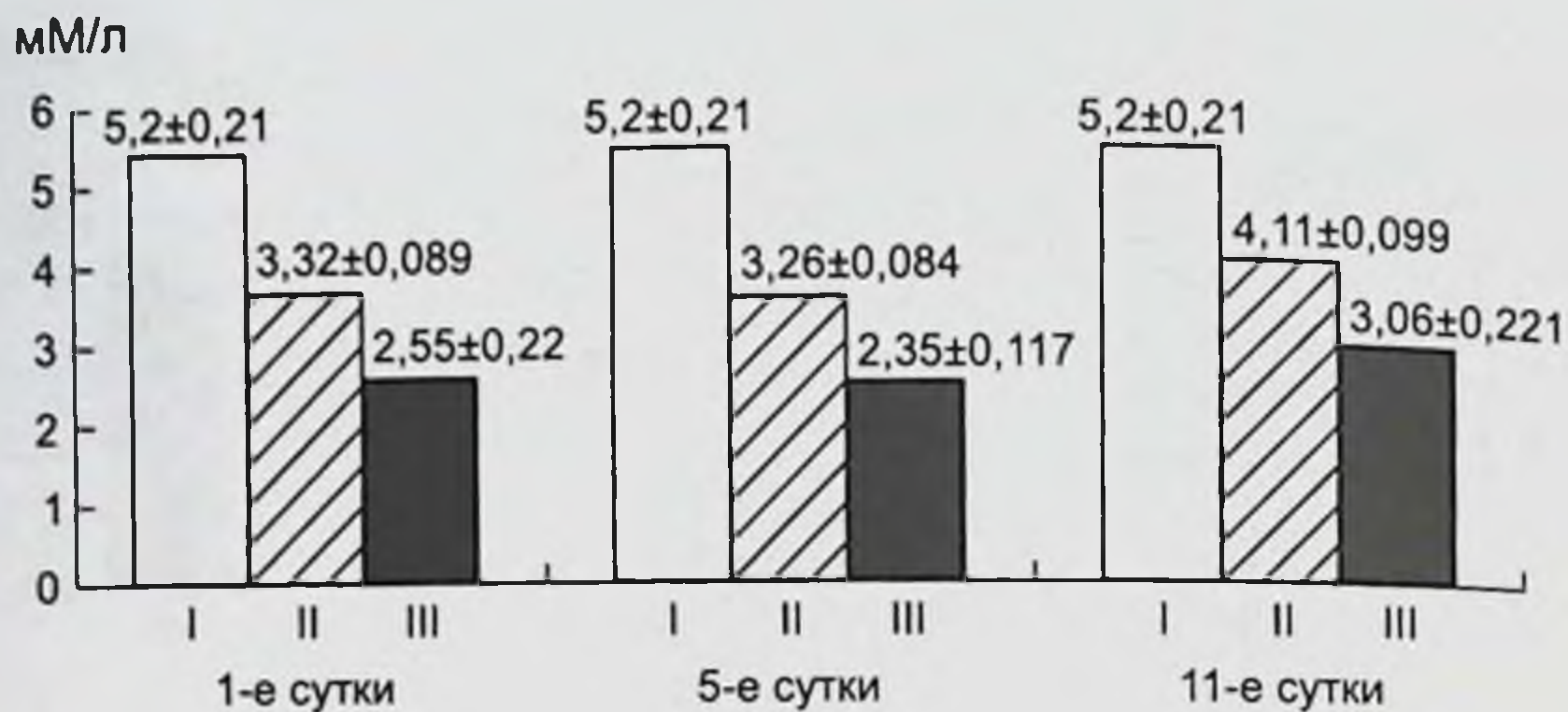


Рис. 6.16. Динамика показателей активности неферментативного звена АОЗ — небелковых тиолов ($p < 0,05$).

Обозначения такие же, как на рис. 6.9.

рующего перекиси, а значит, это прогностически важный фактор нивелирования последствий окислительного стресса. В контрольной группе больных, при лечении которых мексидол не применяли, авторы не отметили этой позитивной динамики показателей восстановленного глутатиона, они оставались низкими на 5-е и 11-е сутки лечения, а значит, сохранялся и дисбаланс в ферментативном звене системы АОЗ.

Динамика показателей активности неферментативного звена АОЗ — небелковых тиолов — в 1-е, на 5-е и 11-е сутки лечения представлена на рис. 6.16. Повышение параметров небелковых тиолов в основной группе больных является косвенным признаком увеличения концентрации восстановленного глутатиона. Это подтверждает нивелирование функционального дисбаланса в ферментативном звене системы АОЗ. В контрольной группе пациентов параметр небелковых тиолов оставался низким, что свидетельствует об интенсификации процессов СРО у больных этой группы.

Изменения показателей ферментативного звена системы АОЗ — глутатионпероксидазы — в 1-е, на 5-е и 11-е сутки лечения представлена на рис. 6.17. Увеличение показателей активности ферментативного звена системы АОЗ, а именно глутатионпероксидазы, в основной группе по сравнению с контрольной на 5-е и особенно на 11-е сутки лечения, когда этот показатель практически достиг цифр, аналогичных зафиксированным у доноров, подтверждает нивелирование функционального дисбаланса в ферментативном звене системы АОЗ, а значит создание оптимальных условий для функционирования всей антиперекисной системы и следовательно позитивных условий для устранения последствий окислительного стресса. В контрольной группе больных практически отсутствует положительная динамика параметров глутатионпе-

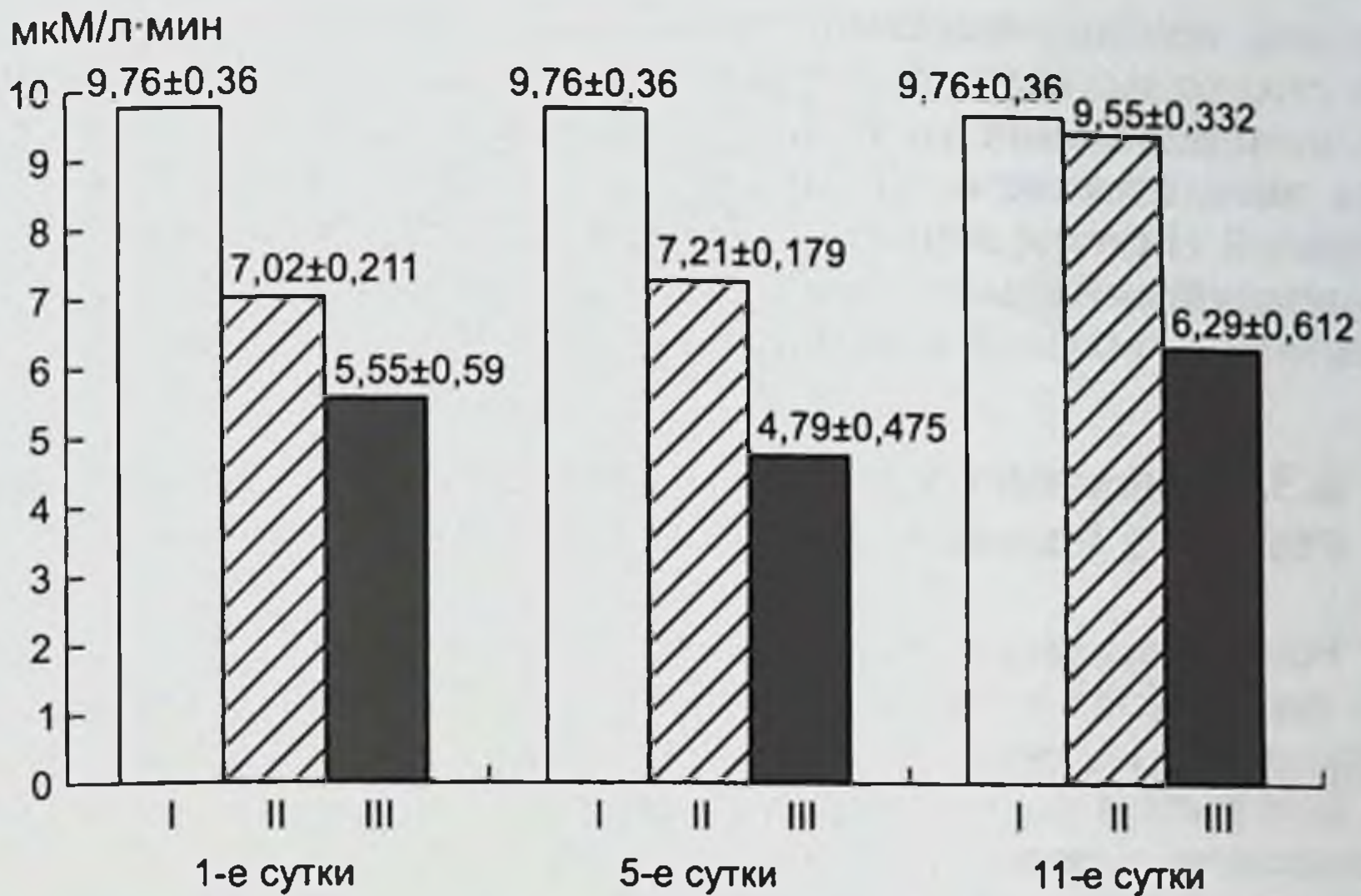


Рис. 6.17. Динамика показателей активности глутатионпероксидазы ($p < 0,05$).

Обозначения такие же, как на рис. 6.9.

роксидазы, что свидетельствует о сохранении дисбаланса в ферментативном звене АОЗ у больных этой группы.

Динамика суммарных показателей метаболитов оксида азота в 1-е, на 5-е и 11-е сутки лечения представлена на рис. 6.18. В основной группе пациентов отмечена тенденция к значительному снижению показателей метаболитов оксида азота по сравнению с таковыми в контрольной группе. Оксид азота и его метаболиты являются инициаторами СРО липидов и

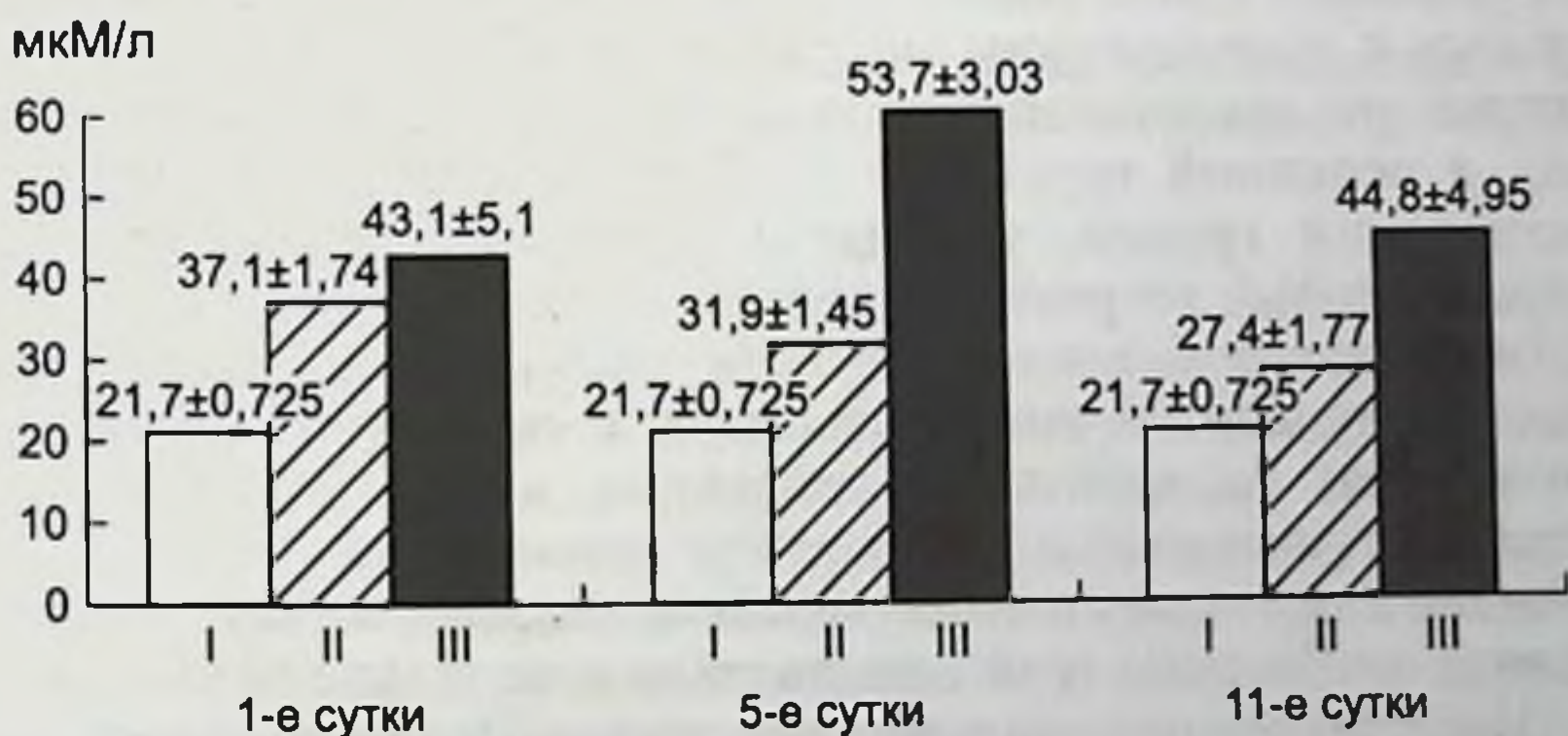


Рис. 6.18. Динамика суммарных показателей метаболитов оксида азота ($p < 0,05$).

Обозначения такие же, как на рис. 6.9.

белков, поэтому снижение этого показателя в основной группе свидетельствует об уменьшении возможностей дальнейшего инициирования свободнорадикальных процессов и развития окислительного стресса, а также синтеза токсичного для нервной системы вещества пероксинитрита, что является еще одним позитивным моментом применения антиоксиданта мексидола в комплексном лечении больных с инсультом.

6.3. Клинический анализ и динамика неврологического статуса у больных основной и контрольной групп

Результаты анализа динамики степени угнетения сознания по шкале Глазго свидетельствуют о разрешении расстройств сознания в 1-е сутки стационарного лечения в основной группе больных, в комплексном лечении которых с самого начала применяли мексидол, в то время как в контрольной группе пациентов, в комплексном лечении которых не использовали антиоксидант, нарушение сознания нивелировалось, как правило, на 2-е сутки заболевания.

В основной группе пациентов (50 больных с ишемическим инсультом, в комплексном лечении которых применяли мексидол внутривенно капельно в дозе 600 мл/сут) отмечена позитивная динамика в плане нивелирования афатических нарушений, двигательных расстройств (разрешение параличей, уменьшение степени выраженности пареза), а также нарушений чувствительности, координации движений и функций тазовых органов. Необходимо отметить, что позитивная динамика наблюдалась в течение всего 10-дневного курса лечения мексидолом и в последующие дни вплоть до выписки пациента из стационара на 15—17-е сутки. В основной группе больных она была более выраженной, чем контрольной группе (30 больных с ишемическим инсультом, в комплексном лечении которых не применяли антиоксидант мексидол), и эта динамика в основной группе на 1—2 сут опережала динамику в контрольной группе, что наглядно демонстрируют данные, представленные на рис. 6.19 и 6.20.

Динамика показателей тяжести инсульта, оцениваемой по модифицированной шкале Ренкина, в основной и контрольной группах пациентов в 1-е, на 5-е и 11-е сутки лечения представлена на рис. 6.19.

Анализируя полученные данные, можно констатировать, что при приблизительно одинаковых исходных показателях — 3,9 балла по модифицированной шкале Ренкина в основной группе и 4,0 балла в контрольной — уже к 5-му дню мы видим более значительное улучшение в основной группе, особенно это демонстрируется на 11-й день заболевания, когда средний

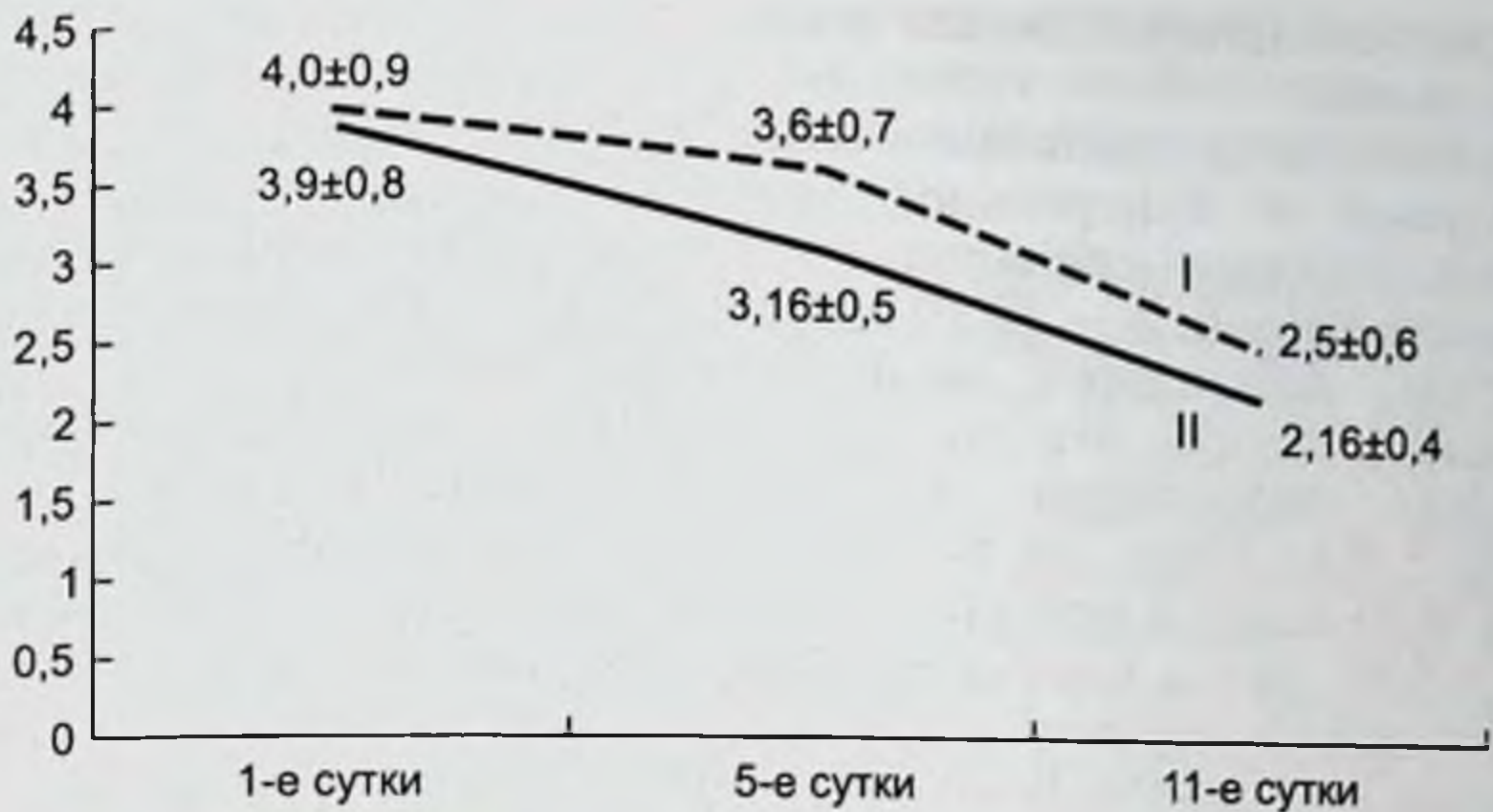


Рис. 6.19. Динамика показателей тяжести инсульта по модифицированной шкале Ренкина в основной (I) и контрольной (II) группах пациентов ($p < 0,05$).

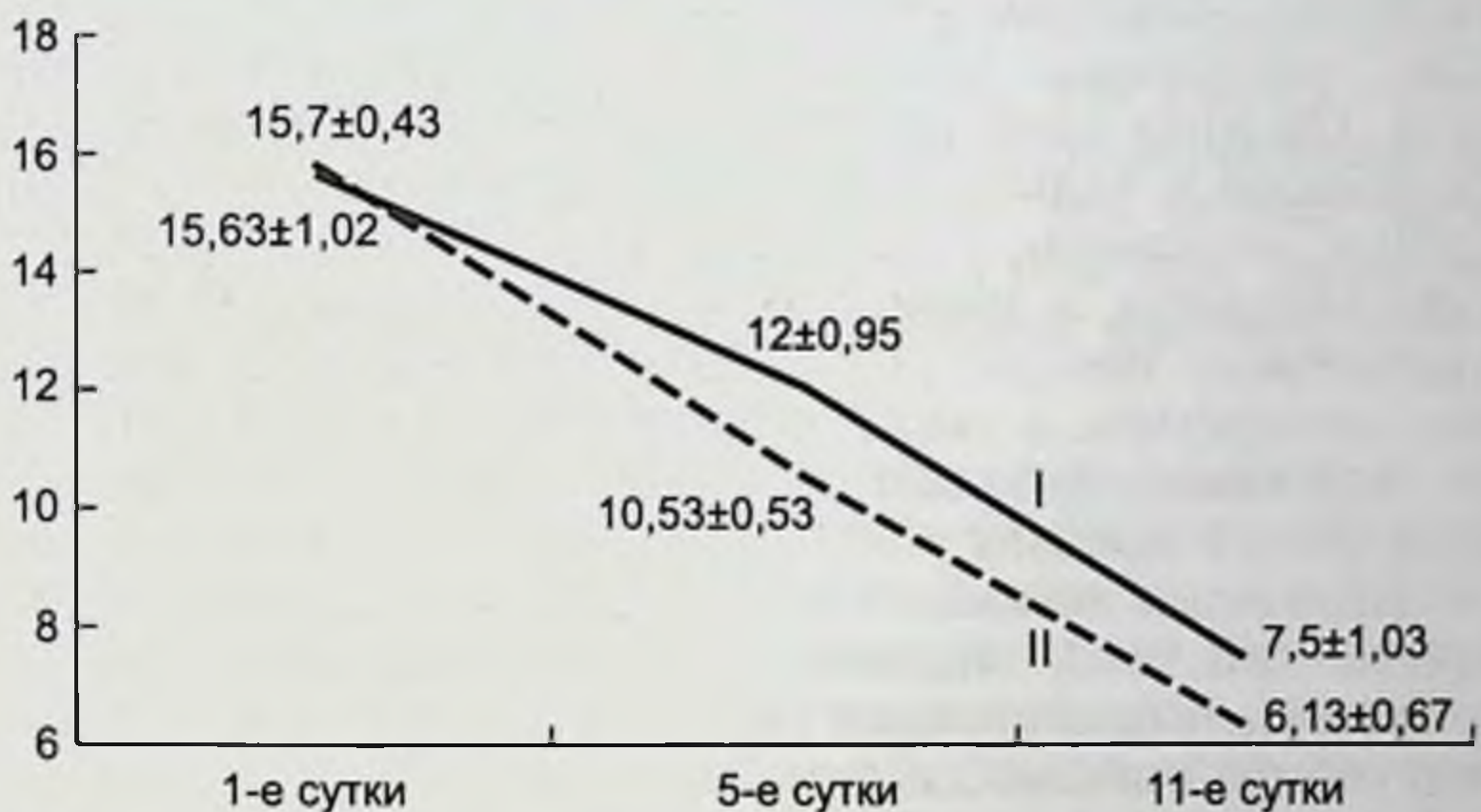


Рис. 6.20. Динамика неврологического статуса по показателям в баллах в контрольной (I) и основной (II) группах пациентов ($p < 0,05$).

балл у пациентов основной группы составил 2,16 балла, в то время как в контрольной — 2,5. Эти цифры подтверждают тот факт, что в основной группе по сравнению с контрольной был более высокий удельный вес больных, у которых по окончании курса лечения отмечалась независимая двигательная активность: они меньше нуждались в посторонней помощи или не нуждались в ней совсем. Этот показатель является индикатором качества лечения пациентов, перенесших инсульт, разработанного Минздравсоцразвития РФ. В основной группе доля таких пациентов составила 36 %, тогда как в контрольной группе — 28 %. Этот факт наглядно демонстрирует

эффективность мексидола в комплексном лечении больных с инсультом.

Согласно результатам анализа неврологического статуса, в основной и контрольной группах пациентов установлены приблизительно одинаковые исходные показатели неврологического дефицита — $15,70 \pm 0,43$ и $15,63 \pm 1,02$ балла соответственно. Анализируя данные, представленные на рис. 6.20, можно отметить, что этот дефицит более активно (по дням в баллах) разрешался в основной группе пациентов — $10,53 \pm 0,53$ балла на 5-е сутки заболевания по сравнению с $12 \pm 0,95$ балла в контрольной, а на 11-е сутки — $6,13 \pm 0,67$ и $7,5 \pm 1,03$ балла соответственно. Эти данные сопоставимы с результатами анализа динамики тяжести инсульта по модифицированной шкале Ренкина и подтверждают факт более благоприятного исхода инсульта в основной группе, в которой зафиксирован более высокий процент пациентов с независимой двигательной активностью.

Таким образом, в проведенном нами исследовании установлено, что мексидол уменьшает активность СРО липидов и белков, тем самым препятствуя развитию окислительного стресса. Об этом свидетельствует уменьшение интенсивности СРО липидов и белков в основной группе пациентов с ишемическим инсультом, в комплексном лечении которых применяли мексидол, а именно отмечено уменьшение показателей первичных продуктов СРО липидов — кетодиенов и диеновых конъюгатов, а также вторичных продуктов СРО липидов — малонового диальдегида и СРО белков — битирозина.

Вторичный продукт СРО липидов — малоновый диальдегид — химически активен и очень токсичен, оказывает повреждающее действие, связанное с нарушением структурно-функционального состояния биомембран, способствует увеличению их проницаемости для Ca^{2+} , что может играть важную роль в возникновении избытка этих ионов в клетке и реализации его повреждающего действия на клетку. Полученные нами данные о динамике показателей малонового диальдегида в основной группе больных с ишемическим инсультом, в комплексном лечении которых применяли мексидол, свидетельствуют о значительном снижении этого показателя на 5-е и особенно на 11-е сутки лечения, а значит, и об уменьшении его повреждающего действия на клетки у больных основной группы. Уменьшение показателя оснований Шиффа — конечного продукта СРО липидов, образующегося в результате взаимодействия малонового диальдегида с белками, которые являются балластом для клетки, нарушающим функцию клеточных мембран, — еще один позитивный момент для функциональной активности биомембран. Таким образом, мексидол, обладая мембранопротекторными свойствами, защищает биомембраны клеток от «пожара» окислительного стресса.

Мексидол — стимулятор активности эндогенной системы АОЗ с нивелированием функционального дисбаланса в ее неферментативном и ферментативном звеньях, о чем свидетельствуют:

значительное увеличение параметров витамина Е в основной группе больных с ишемическим инсультом; более того, показатель витамина Е на 11-е сутки лечения превысил аналогичный показатель у доноров, что подтверждает факт позитивного действия синтетического антиоксиданта мексидола. Увеличение активности витамина Е — представителя неферментативного звена физиологической эндогенной системы АОЗ — свидетельствует об уменьшении функционального дисбаланса в этом звене системы в основной группе пациентов; увеличение параметра представителя неферментативного звена системы АОЗ — восстановленного глутатиона — в основной группе больных, что подтверждает нивелирование функционального дисбаланса в ферментативном звене эндогенной системы АОЗ. Восстановленный глутатион является субстратом для работы глутатионпероксидазы — основного фермента, инактивирующего перекиси, а также субстратом для работы другого фермента — глутатионредуктазы, а оба этих фермента — составная часть всей антиперекисной системы АОЗ организма.

В основной группе больных при анализе показателя метаболитов оксида азота отмечена выраженная тенденция к его значительному снижению на 5-е и особенно на 11-е сутки лечения. Оксид азота и его метаболиты являются инициаторами СРО липидов и белков, поэтому снижение этого показателя в основной группе свидетельствует об уменьшении возможности дальнейшего инициирования интенсификации процессов СРО и развития окислительного стресса. Таким образом, мексидол является инактиватором прооксидантов, в том числе метаболитов оксида азота, которые иницируют интенсификацию СРО, способствуя развитию окислительного стресса. При снижении показателей метаболитов оксида азота также уменьшается возможность синтеза токсичного для нервной системы вещества пероксинитрита, и это еще один позитивный момент действия антиоксиданта мексидола в комплексном лечении больных с инсультом.

Анализ динамики степени угнетения сознания по шкале Глазго свидетельствует о разрешении расстройств сознания в 1-е сутки стационарного лечения в основной группе больных, в комплексном лечении которых с самого начала применяли мексидол, в то время как в контрольной группе пациентов, в комплексном лечении которых не использовали антиокси-

дант, нарушение сознания нивелировалось, как правило, на 2-е сутки заболевания.

В основной группе больных отмечена более активная позитивная динамика по сравнению с таковой в контрольной группе больных в плане устранения афатических нарушений, восстановления двигательной активности с разрешением параличей и уменьшением степени выраженности парезов значительным уменьшением выраженности нарушений чувствительности, координации движений, а также функций тазовых органов. Следует также отметить, что перед выпиской из стационара удельный вес пациентов, у которых наблюдалась независимая двигательная активность, в основной группе был больше, чем в контрольной.

Полученные данные с позиций доказательной медицины позволяют рекомендовать отечественный синтетический антиоксидант мексидол внутривенно капельно в суточной дозе 600 мг в комплексном лечении ишемического инсульта, а также схему курса лечения, разработанную по результатам проведенного исследования:

двукратное в течение суток внутривенное капельное введение мексидола в дозе 300 мг (3 ампулы препарата) на 200 мл изотонического раствора натрия хлорида с интервалом 12 ч (в 9.00 утром и 21.00 вечером); общая суточная доза 600 мг в течение 5 дней;

в течение последующих 3 дней (6-й, 7-й, 8-й) мексидол назначали в дозе 100 мг (1 ампула) на 100 мл изотонического раствора натрия хлорида внутривенно капельно 2 раза в сутки с интервалом 12 ч (в 9.00 утром и в 21.00 вечером); общая суточная доза 200 мг;

внутримышечное введение мексидола в дозе 100 мг (1 ампула) однократно в сутки (первая половина дня) в течение 2 последующих дней (9-й, 10-й день).

Результаты полученных позитивных данных клинического применения мексидола в дозе 600 мг в сутки внутривенно в комплексном лечении ишемического инсульта послужили обоснованием для производства новой формы препарата — в ампулах, вмещающих 5 мл раствора, содержащего 250 мг мексидола.

Приложение 1

Динамика параметров первичных, вторичных и конечных молекулярных продуктов СРО липидов и белков, метаболитов оксида азота и показателей активности ферментативного и неферментативного звеньев АОЗ основной группы пациентов с ишемическим инсультом по сравнению с донорами

Таблица 1. Оценка значимости параметров СРО липидов и белков и показателей АОЗ доноров (X_1) и больных с ишемическим инсультом (X_2) (1-е сутки) на основе статистического критерия Стьюдента t

Показатель	X_1	X_2	Различие показателей	t	Гипотеза	P
Диеновые конъюгаты	$34,6 \pm 2,06$	$39,4 \pm 1,85$	$4,8 \pm 0,21$	-17,38	$X_1 < X_2$	0,00
Кетодиены	$14,5 \pm 0,82$	$16,1 \pm 0,7$	$1,6 \pm 0,12$	-11,73	$X_1 < X_2$	0,00
СО-концевые остатки аминокислот	$0,46 \pm 0,03$	$0,49 \pm 0,018$	$0,03 \pm 0,008$	-8,21	$X_1 < X_2$	0,00
Малоновый диальдегид	$1,35 \pm 0,05$	$1,79 \pm 0,068$	$0,44 \pm 0,018$	-54,40	$X_1 < X_2$	0,00*
Битирозиновые сшивки	$0,3 \pm 0,02$	$0,38 \pm 0,018$	$0,08 \pm 0,003$	-54,60	$X_1 < X_2$	0,00
Флуоресцирующие основания Шиффа	$22,6 \pm 2,15$	$37 \pm 1,86$	$14,4 \pm 0,29$	-58,93	$X_1 < X_2$	0,00
Метаболиты оксида азота	$21,2 \pm 1,08$	$30,3 \pm 0,743$	$9,1 \pm 0,337$	-61,26	$X_1 < X_2$	0,00
Витамин Е	$23,8 \pm 0,65$	$20,7 \pm 0,69$	$3,1 \pm 0,04$	30,60	$X_1 < X_2$	0,00
Общие тиолы	$44,5 \pm 0,94$	$37,9 \pm 0,8$	$6,6 \pm 0,14$	56,07	$X_1 > X_2$	0,00

* Значимые различия показателей отмечали при $p < 0,05$.
Примечание. Единичны измерения параметров и показателей во всех таблицах приложений см. с. 34—35.

Показатель	X_1	X_2	Различия показателей	t	Гипотеза за	p
Небелковые тиолы	$5,64 \pm 0,27$	$3,5 \pm 0,13$	$2,14 \pm 0,14$	67,25	$X_1 > X_2$	0,00
Белковые тиолы	$38,8 \pm 1,12$	$34,4 \pm 0,812$	$4,4 \pm 0,308$	30,08	$X_1 > X_2$	0,00
Восстановленный глутатион	$0,59 \pm 0,02$	$0,37 \pm 0,024$	$0,22 \pm 0$	66,97	$X_1 > X_2$	0,00
Общая антиокислительная активность	$8,40 \pm 0,36$	$10,20 \pm 0,48$	$1,80 \pm 0,12$	-31,99	$X_1 < X_2$	0,00
Антирадикальная активность липидов крови	$60,4 \pm 2,46$	$46,4 \pm 1,82$	$14 \pm 0,64$	44,86	$X_1 > X_2$	0,00
Активность СОД	$1,13 \pm 0,06$	$1,47 \pm 0,051$	$0,34 \pm 0,011$	-42,75	$X_1 < X_2$	0,00
Активность каталазы	$31,1 \pm 1,17$	$40,4 \pm 0,47$	$9,3 \pm 0,7$	-43,23	$X_1 < X_2$	0,00
Активность пероксидазы	$33,7 \pm 1,15$	$40,1 \pm 0,69$	$6,4 \pm 0,46$	-40,87	$X_1 < X_2$	0,00
Церулоплазмин	$311,66 \pm 41,43$	$308,12 \pm 37,25$	$3,54 \pm 4,18$	-29,27	$X_1 > X_2$	0,00
Активность глутатионпероксидазы	$9,7 \pm 0,37$	$5,85 \pm 0,35$	$3,85 \pm 0,02$	65,82	$X_1 > X_2$	0,00
Активность глутатионредуктазы	$372 \pm 12,1$	$389 \pm 7,59$	$17 \pm 4,51$	-11,57	$X_1 < X_2$	0,00

Продолжение

Таблица 2. Оценка значимости параметров СРО липидов и белков и показателей АОЗ доноров (X_1) и больных с ишемическим инсультом (X_2) (3-и сутки) на основе статистического критерия Стьюдента t

Показатель	X_1	X_2	Различия показателей	t	Гипотеза	p
Диеновые конъюгаты	$34,6 \pm 2,06$	$42,2 \pm 1,53$	$7,6 \pm 0,53$	-23,53	$X_1 < X_2$	0,00*
Кетодиены	$14,5 \pm 0,82$	$17,1 \pm 1,06$	$2,6 \pm 0,24$	-18,37	$X_1 < X_2$	0,00
СО-концевые остатки аминокислот	$0,46 \pm 0,026$	$0,53 \pm 0,01$	$0,07 \pm 0,016$	-22,98	$X_1 < X_2$	0,00
Малоновый диальдегид	$1,35 \pm 0,05$	$1,86 \pm 0,055$	$0,51 \pm 0,005$	-70,33	$X_1 < X_2$	0,00
Битиразиновые шивки	$0,3 \pm 0,015$	$0,4 \pm 0,011$	$0,1 \pm -0,004$	-46,15	$X_1 < X_2$	0,00
Флуоресцирующие основания Шиффа	$22,6 \pm 2,15$	$38,2 \pm 2,26$	$15,6 \pm 0,11$	-48,18	$X_1 < X_2$	0,00
Метаболиты оксида азота	$21,2 \pm 1,08$	$27,9 \pm 1,37$	$6,7 \pm 0,29$	-41,87	$X_1 < X_2$	0,00
Витамин Е	$23,8 \pm 0,65$	$19,2 \pm 0,61$	$4,6 \pm 0,04$	65,31	$X_1 > X_2$	0,00
Общие тиолы	$44,5 \pm 0,94$	$36,2 \pm 0,88$	$0,88 \pm -0,06$	50,48	$X_1 > X_2$	0,00
Небелковые тиолы	$5,64 \pm 0,27$	$3,15 \pm 0,12$	$3,15 \pm 0,12$	67,52	$X_1 > X_2$	0,00
Белковые тиолы	$38,8 \pm 1,12$	$33,1 \pm 0,89$	$5,7 \pm 0,23$	52,40	$X_1 > X_2$	0,00
Восстановленный глутатион	$0,59 \pm 0,024$	$0,31 \pm 0,018$	$0,28 \pm 0,006$	92,20	$X_1 > X_2$	0,00
Общая антиокислительная активность	$8,40 \pm 0,36$	$9,87 \pm 0,47$	$1,47 \pm 0,111$	-24,07	$X_1 < X_2$	0,00
Антирадикальная активность липидов крови	$60,4 \pm 2,46$	$50,6 \pm 1,74$	$9,8 \pm -0,72$	31,85	$X_1 > X_2$	0,00
Активность СОД	$1,13 \pm 0,062$	$1,38 \pm 0,049$	$0,25 \pm 0,013$	-33,92	$X_1 < X_2$	0,00
Активность каталазы	$31,1 \pm 1,17$	$40,4 \pm 0,47$	$9,3 \pm 0,7$	-73,97	$X_1 < X_2$	0,00
Активность пероксидазы	$33,7 \pm 1,15$	$42,9 \pm 0,56$	$9,2 \pm 0,59$	-56,97	$X_1 < X_2$	0,00
Церулоплазмин	$311,66 \pm 41,43$	$298,84 \pm 30,99$	$12,82 \pm 10,44$	-43,56	$X_1 < X_2$	0,00
Активность глутатионпероксидазы	$9,7 \pm 0,37$	$6,86 \pm 0,56$	$2,84 \pm 0,19$	47,61	$X_1 < X_2$	0,00
Активность глутатионредуктазы	$372 \pm 12,1$	$402,3 \pm 11,07$	$30,3 \pm 1,03$	-13,34	$X_1 < X_2$	0,00

* Значимые различия показателей отмечали при $p < 0,05$.

Таблица 3. Оценка значимости параметров СРО липидов и белков и показателей АОЗ доноров (X_1) и больных с ишемическим инсультом (X_2) (5-е сутки) на основе статистического критерия Стьюдента t

Показатель	X_1	X_2	Различие показателей		t	Гипотеза	p
Диеновые конъюгаты	34,6 ± 2,06	35,8 ± 2,36	1,2	0,3	-3,05 544	$X_1 < X_2$	0,004786
Кетодиены	14,5 ± 0,82	16,3 ± 1,54	1,8	0,72	-7,33 527	$X_1 < X_2$	0,00*
СО-концевые остатки аминокислот	0,46 ± 0,026	0,45 ± 0,015	-0,01	-0,011	7,152 653	$X_1 < X_2$	0,00
Малоновый диальдегид	1,35 ± 0,05	1,64 ± 0,037	0,29	-0,013	-45,1767	$X_1 < X_2$	0,00
Битирозиновые сшивки	0,3 ± 0,015	0,36 ± 0,008	0,06	-0,007	-30,9217	$X_1 < X_2$	0,00
Флуоресцирующие основания Шиффа	22,6 ± 2,15	32,2 ± 1,48	9,6	-0,67	-32,4594	$X_1 < X_2$	0,00
Метаболиты оксида азота	21,2 ± 1,08	25,1 ± 1,24	3,9	0,16	-23,4701	$X_1 < X_2$	0,00
Витамин Е	23,8 ± 0,65	20,5 ± 1,01	-3,3	0,36	26,57 320	$X_1 > X_2$	0,00
Общие тиолы	44,5 ± 0,94	36,5 ± 1	0,88	0,06	58,93 360	$X_1 > X_2$	0,00
Небелковые тиолы	5,64 ± 0,27	3,3 ± 0,182	3,15	0,12	76,29 317	$X_1 > X_2$	0,00
Белковые тиолы	38,8 ± 1,12	33,2 ± 0,94	-5,6	-0,18	38,68 329	$X_1 > X_2$	0,00
Восстановленный глутатион	0,59 ± 0,024	0,3 ± 0,016	-0,29	-0,008	122,9020	$X_1 > X_2$	0,00
Общая антиокислительная активность	8,40 ± 0,36	10,07 ± 0,35	0,346	-0,014	-43,2905	$X_1 < X_2$	0,00
Антирадикальная активность липидов крови	60,4 ± 2,46	44,5 ± 1,71	-15,9	-0,75	45,69 133	$X_1 > X_2$	0,00
Активность СОД	1,13 ± 0,062	1,46 ± 0,03	0,33	-0,032	-41,5125	$X_1 < X_2$	0,00
Активность каталазы	31,1 ± 1,17	45 ± 0,86	13,9	-0,31	-83,5530	$X_1 < X_2$	0,00
Активность пероксидазы	33,7 ± 1,15	45,8 ± 0,86	12,1	-0,29	-82,5286	$X_1 < X_2$	0,00
Церулоплазмин	311,66 ± 41,43	302,84 ± 30,67	8,82	10,76	-73,76	$X_1 < X_2$	0,00
Активность глутатионпероксидазы	9,7 ± 0,37	8 ± 0,426	-1,7	0,056	27,61 437	$X_1 > X_2$	0,00
Активность глутатионредуктазы	372 ± 12,1	403 ± 9,95	31	-2,15	-19,8639	$X_1 < X_2$	0,00

* Значимые различия показателей отмечали при $p < 0,05$.

Таблица 4. Оценка значимости параметров СРО липидов и белков и показателей АОЗ доноров (X_1) и больных с ишемическим инсультом (X_2) (7-е сутки) на основе статистического критерия Стьюдента t

Показатель	X_1	X_2	Различие показателей	t	гипотеза	p
Диеновые конъюгаты	34,6 ± 2,06	40,3 ± 1,65	5,7 ± -0,41	-23,87	$X_1 < X_2$	0,00*
Кетодиены	14,5 ± 0,82	17,8 ± 1,74	3,3 ± 0,92	-15,70	$X_1 < X_2$	0,00
СО-концевые остатки аминокислот	0,46 ± 0,026	0,51 ± 0,02	0,05 ± 0,006	-12,93	$X_1 < X_2$	0,00
Малоновый диальдегид	1,35 ± 0,05	1,65 ± 0,05	0,3 ± 0	-36,25	$X_1 < X_2$	0,00
Битирозиновые сшивки	0,3 ± 0,015	0,38 ± 0,009	0,08 ± 0,006	-43,24	$X_1 < X_2$	0,00
Флуоресцирующие основания Шиффа	22,6 ± 2,15	33,2 ± 0,75	10,6 ± 1,4	-40,17	$X_1 < X_2$	0,00
Метаболиты оксида азота	21,2 ± 1,08	25,2 ± 0,88	4 ± 0,2	-30,69	$X_1 < X_2$	0,00
Витамин Е	23,8 ± 0,65	21 ± 1,36	2,8 ± 0,71	19,18	$X_1 > X_2$	0,00
Общие тиолы	44,5 ± 0,94	36,1 ± 1,15	0,88 ± 0,21	55,62	$X_1 > X_2$	0,00
Небелковые тиолы	5,64 ± 0,27	3,1 ± 0,108	3,15 ± 0,12	79,34	$X_1 > X_2$	0,00
Белковые тиолы	38,8 ± 1,12	32,9 ± 1,09	5,9 ± 0,03	32,43	$X_1 > X_2$	0,00
Восстановленный глутатион	0,59 ± 0,024	0,32 ± 0,018	0,27 ± 0,006	78,96	$X_1 > X_2$	0,00
Общая антиокислительная активность	8,40 ± 0,36	10,10 ± 0,31	0,346 ± 0,052	-31,04	$X_1 < X_2$	0,00
Антирадикальная активность липидов крови	60,4 ± 2,46	40,3 ± 1,72	20,1 ± 0,74	60,17	$X_1 > X_2$	0,00
Активность СОД	1,13 ± 0,062	1,34 ± 0,025	0,21 ± 0,037	-31,97	$X_1 < X_2$	0,00
Активность каталазы	31,1 ± 1,17	374 ± 0,75	342,9 ± 0,42	-42,66	$X_1 < X_2$	0,00
Активность пероксидазы	33,7 ± 1,15	38,5 ± 1,02	4,8 ± 0,13	-27,48	$X_1 < X_2$	0,00
Церулоплазмин	311,66 ± 41,43	315,12 ± 37,62	3,6 ± 3,81	-34,5	$X_1 < X_2$	0,00
Активность глутатионпероксидазы	9,7 ± 0,37	8,46 ± 0,32	1,24 ± 0,05	30,34	$X_1 > X_2$	0,00
Активность глутатионредуктазы	372 ± 12,1	401 ± 7,28	29 ± 4,82	-21,18	$X_1 < X_2$	0,00

* Значимые различия показателей отмечали при $p < 0,05$.

Таблица 5. Оценка значимости параметров СРО липидов и белков и показателей АОЗ доноров (X_1) и больных с ишемическим инсультом (X_2) (10-е сутки) на основе статистического критерия Стьюдента t

Показатель	X_1	X_2	Различие показателей	t	Гипотеза	p
Диеновые конъюгаты	34,6 ± 2,06	38,2 ± 1,24	3,6 ± 0,82	-13,85	$X_1 < X_2$	0,00
Кетодиены	14,5 ± 0,82	15,5 ± 2,26	1 ± 1,44	-3,95	$X_1 < X_2$	0,000455
СО-концевые остатки аминокислот	0,46 ± 0,026	0,51 ± 0,018	0,05 ± 0,008	-14,71	$X_1 < X_2$	0,00*
Малоновый диальдегид	1,35 ± 0,05	1,5 ± 0,039	0,15 ± 0,011	-20,44	$X_1 < X_2$	0,00
Битирозиновые сшивки	0,3 ± 0,015	0,35 ± 0,018	0,05 ± 0,003	-18,46	$X_1 < X_2$	0,00
Флуоресцирующие основания	22,6 ± 2,15	32,1 ± 1,22	9,5 ± 0,93	-37,36	$X_1 < X_2$	0,00
Шиффа						
Метаболиты оксида азота	21,2 ± 1,08	21,8 ± 0,628	0,6 ± 0,452	-6,37	$X_1 < X_2$	0,000001
Витамин E	23,8 ± 0,65	23,4 ± 1,94	0,4 ± 1,29	1,61	$X_1 > X_2$	0,118354
Общие тиолы	44,5 ± 0,94	34 ± 1,31	0,88 ± 0,37	55,04	$X_1 > X_2$	0,00
Небелковые тиолы	5,64 ± 0,27	4,2 ± 0,279	3,15 ± 0,12	34,23	$X_1 > X_2$	0,00
Белковые тиолы	38,8 ± 1,12	29,8 ± 1,35	9 ± 0,23	46,78	$X_1 > X_2$	0,00
Восстановленный глутатион	0,59 ± 0,024	0,31 ± 0,021	0,28 ± 0,003	80,35	$X_1 > X_2$	0,00
Общая антиокислительная активность	8,40 ± 0,36	11,20 ± 0,40	0,346 ± 0,035	-53,43	$X_1 < X_2$	0,00
Антирадикальная активность липидов крови	60,4 ± 2,46	42,4 ± 1,96	18 ± 0,5	48,20	$X_1 > X_2$	0,00
Активность СОД	1,13 ± 0,062	1,3 ± 0,034	0,17 ± 0,028	-20,65	$X_1 < X_2$	0,00
Активность каталазы	31,1 ± 1,17	32,5 ± 1,75	1,4 ± 0,58	-7,32	$X_1 < X_2$	0,00
Активность пероксидазы	33,7 ± 1,15	34,4 ± 1,9	0,7 ± 0,75	-4,56	$X_1 < X_2$	0,000085
Церулоплазмин	311,66 ± 41,43	319,79 ± 33,62	8,13 ± 7,81	23,52	$X_1 < X_2$	0,00
Активность глутатионпероксидазы	9,7 ± 0,37	7,42 ± 0,32	2,28 ± 0,05	49,90	$X_1 > X_2$	0,00
Активность глутатионредуктазы	372 ± 12,1	380 ± 19,9	8 ± 7,8	0,22	$X_1 < X_2$	0,830439

* Значимые различия показателей отмечали при $p < 0,05$.

Сравнительная оценка параметров интенсивности СРО липидов, белков, метаболитов оксида азота и показателей активности эндогенной системы АОЗ у пациентов с различными патогенетическими вариантами ишемического инсульта согласно классификации TOAST в 1-е, на 3-и, 5-е, 7-е и 10-е сутки исследования

Таблица 1. Сравнительная оценка параметров и показателей в 1-е сутки у больных с атеротромботическим (X_1) и кардиоэмболическим (X_2) инсультом

Показатель	X_1	X_2	Различие показателей	t	Гипотеза	p
Малоновый диальдегид	1,78 ± 0,06	1,79 ± 0,07	0,01 ± 0,01	-1,396	$X_1 < X_2$	0,173
Диеновые конъюгаты	39,43 ± 1,85	39,20 ± 1,83	0,23 ± 0,21	0,753	$X_1 < X_2$	0,457
Кетодиены	16,13 ± 0,73	15,93 ± 0,71	0,20 ± 0,02	1,94	$X_1 < X_2$	0,061
Флуоресцирующие основания Шиффа	37,24 ± 1,86	36,8 ± 1,84	0,44 ± 0,02	1,333	$X_1 < X_2$	0,192
Витамин Е	20,82 ± 0,69	21,04 ± 0,68	0,22 ± 0,01	-1,922	$X_1 < X_2$	0,061
Общие тиолы	38,09 ± 0,79	38,14 ± 0,81	0,05 ± 0,02	0,455	$X_1 < X_2$	0,651
Небелковые тиолы	3,5 ± 0,13	3,49 ± 0,21	0,01 ± 0,08	0,543	$X_1 < X_2$	0,590
Белковые тиолы	34,37 ± 0,812	34,45 ± 0,807	0,08 ± 0,005	-0,622	$X_1 > X_2$	0,538
Восстановленный глутатион	0,37 ± 0,024	0,36 ± 0,022	0,01 ± 0,002	1,056	$X_1 > X_2$	0,068
Общая антиокислительная активность	10,04 ± 0,47	10,19 ± 0,49	0,15 ± 0,02	-1,069	$X_1 > X_2$	0,065

Показатель	X ₁	X ₂	Различие показателей	t	Гипотеза	p
Антирадикальная активность липидов крови	46,57 ± 1,82	46,36 ± 1,81	0,21 ± 0,01	1,826	X ₁ > X ₂	0,084
Активность СОД	1,472 ± 0,051	1,469 ± 0,05	0,003 ± 0,001	0,357	X ₁ > X ₂	0,709
Активность каталазы	38,189 ± 1,17	38,068 ± 0,82	0,121 ± 0,35	1,012	X ₁ < X ₂	0,319
Активность пероксидазы	40,026 ± 0,692	40,065 ± 0,694	0,039 ± 0,002	-0,416	X ₁ > X ₂	0,679
Активность глутатионпероксидазы	5,894 ± 0,37	5,885 ± 0,35	0,009 ± 0,02	0,162	X ₁ < X ₂	0,872
Активность глутатионредуктазы	387,4 ± 12,1	388,5 ± 7,59	1,1 ± 4,51	-1,088	X ₁ < X ₂	0,285
Церулоплазмин	391,91 ± 17,1	391,89 ± 2,8	0,02 ± 14,3	0,027	X ₁ < X ₂	0,978
Метаболиты оксида азота	30,117 ± 1,08	30,303 ± 0,743	0,186 ± 0,337	-1,460	X ₁ < X ₂	0,157
СО-концевые остатки аминокислот	0,491 ± 0,026	0,489 ± 0,018	0,002 ± 0,008	1,233	X ₁ > X ₂	0,226
Битиризиновые сшивки	0,38 ± 0,015	0,379 ± 0,018	0,001 ± 0,003	0,204	X ₁ > X ₂	0,839

Таблица 2. Сравнительная оценка параметров и показателей в 1-е сутки у больных с атеротромботическим (X₁) и лакунарным (X₂) инсультом

Показатель	X ₁	X ₂	Различие показателей	t	Гипотеза	p
Малоновый диальдегид	1,78 ± 0,06	1,794 ± 0,05	0,014 ± 0,01	-0,749 039	X ₁ < X ₂	0,460
Диеновые конъюгаты	39,43 ± 1,85	38,14 ± 1,86	1,29 ± 0,01	-0,385 457	X ₁ < X ₂	0,703
Кетодиены	16,13 ± 0,73	15,96 ± 0,71	0,17 ± 0,02	0,569 276	X ₁ < X ₂	0,574
Флуоресцирующие основания Шиффа	37,24 ± 1,86	36,88 ± 1,85	0,36 ± 0,01	0,723 095	X ₁ < X ₂	0,475
Витамин Е	20,82 ± 0,69	20,97 ± 0,67	0,15 ± 0,02	-0,071 546	X ₁ < X ₂	0,943
Общие тиолы	38,09 ± 0,79	38,064 ± 0,77	0,026 ± 0,02	-0,018 278	X ₁ < X ₂	0,986
Небелковые тиолы	3,5 ± 0,13	3,48 ± 0,14	0,02 ± 0,01	0,588 355	X ₁ < X ₂	0,561
Белковые тиолы	34,37 ± 0,812	34,47 ± 0,813	0,1 ± 0,001	1,195 080	X ₁ > X ₂	0,242
Восстановленный глутатион	0,37 ± 0,024	0,36 ± 0,022	0,01 ± 0,002	-1,36 386	X ₁ > X ₂	0,183
Общая антиокислительная активность	10,04 ± 0,47	10,2 ± 0,45	0,16 ± 0,02	-1,98 720	X ₁ > X ₂	0,056
Антирадикальная активность липидов крови	46,57 ± 1,82	46,5 ± 1,84	0,07 ± 0,02	-0,431 583	X ₁ > X ₂	0,669
Активность СОД	1,472 ± 0,051	1,474 ± 0,052	0,002 ± 0,001	1,318 686	X ₁ > X ₂	0,198
Активность каталазы	38,189 ± 1,17	35,205 ± 1,16	2,984 ± 0,01	-0,452 060	X ₁ < X ₂	0,655
Активность пероксидазы	40,026 ± 0,692	40,007 ± 0,693	0,019 ± 0,001	0,601 501	X ₁ > X ₂	0,552
Активность глутатионпероксидазы	5,894 ± 0,37	5,968 ± 0,39	0,074 ± 0,02	-0,390 810	X ₁ < X ₂	0,699
Активность глутатионредуктазы	387,4 ± 12,1	388,08 ± 12	0,68 ± 0,1	-0,370 534	X ₁ < X ₂	0,714
Церулоплазмин	391,91 ± 17,1	392,29 ± 17,2	0,38 ± 0,1	0,470 942	X ₁ < X ₂	0,641
Метаболиты оксида азота	30,117 ± 1,08	30,295 ± 1,09	0,178 ± 0,01	-0,200 604	X ₁ < X ₂	0,842
СО-концевые остатки аминокислот	0,491 ± 0,026	0,489 ± 0,024	0,002 ± 0,002	1,035 409	X ₁ > X ₂	0,309
Битиризиновые сшивки	0,38 ± 0,015	0,37 ± 0,017	0,01 ± 0,002	1,290 286	X ₁ > X ₂	0,207

Таблица 3. Сравнительная оценка параметров и показателей в 1-е сутки у больных с кардиоэмболическим (X_2) и лакунарным (X_3) инсультом

Показатель	X_2	X_3	Различие показателей	t	Гипотеза	p
Малоновый диальдегид	1,79 ± 0,07	1,794 ± 0,05	0,004 ± -0,02	-1,265	$X_2 < X_3$	0,165
Диеновые конъюгаты	39,20 ± 1,83	38,14 ± 1,86	1,06 ± 0,03	0,653	$X_2 < X_3$	0,421
Кетодиены	15,93 ± 0,71	15,96 ± 0,71	0,03 ± 0	-0,967	$X_2 < X_3$	0,876
Флуоресцирующие основания Шиффа	36,8 ± 1,84	36,88 ± 1,85	0,08 ± 0,01	-0,307	$X_2 < X_3$	0,761
Витамин Е	21,04 ± 0,68	20,97 ± 0,67	0,07 ± -0,01	-0,876	$X_2 < X_3$	0,374
Общие тиолы	38,14 ± 0,81	38,064 ± 0,77	0,076 ± -0,04	0,208	$X_2 < X_3$	0,837
Небелковые тиолы	3,49 ± 0,21	3,48 ± 0,14	0,01 ± -0,07	-1,190	$X_2 < X_3$	0,243
Белковые тиолы	34,45 ± 0,807	34,47 ± 0,813	0,02 ± 0,006	-1,954	$X_2 > X_3$	0,060
Восстановленный глутатион	0,36 ± 0,022	0,36 ± 0,022	0 ± 0	0,000	$X_2 > X_3$	1,000
Общая антиокислительная активность	10,19 ± 0,49	10,2 ± 0,45	0,01 ± -0,04	-0,830	$X_2 > X_3$	0,412
Антирадикальная активность липидов крови	46,36 ± 1,81	46,5 ± 1,84	0,14 ± 0,03	-0,999	$X_2 > X_3$	0,325
Активность СОД	1,469 ± 0,05	1,474 ± 0,052	0,005 ± 0,002	-0,703	$X_2 > X_3$	0,487
Активность каталазы	38,068 ± 0,82	35,205 ± 1,16	2,863 ± 0,34	-0,355	$X_2 < X_3$	0,724
Активность пероксидазы	40,065 ± 0,694	40,007 ± 0,693	0,058 ± -0,001	0,555	$X_2 > X_3$	0,582
Активность глутатионпероксидазы	5,885 ± 0,35	5,968 ± 0,39	0,083 ± 0,04	0,380	$X_2 < X_3$	0,706
Активность глутатионредуктазы	388,5 ± 7,59	388,08 ± 12	0,42 ± 4,41	-0,005	$X_2 < X_3$	0,996
Церулоплазмин	391,89 ± 2,8	392,29 ± 17,2	0,4 ± 14,4	-0,554	$X_2 < X_3$	0,583
Метаболиты оксида азота	30,303 ± 0,743	30,295 ± 1,09	0,008 ± 0,347	-0,467	$X_2 < X_3$	0,643
СО-концевые остатки аминокислот	0,489 ± 0,018	0,489 ± 0,024	0 ± 0,006	0,001	$X_2 > X_3$	0,999
Битирозиновые сшивки	0,379 ± 0,018	0,37 ± 0,017	0,009 ± -0,001	0,629	$X_2 > X_3$	0,533

Таблица 4. Сравнительная оценка параметров и показателей на 3-и сутки у больных с атеротромботическим (X_1) и кардиоэмболическим (X_2) инсультом

Показатель	X_1	X_2	Различие показателей	t	Гипотеза	p
Малоновый диальдегид	1,86 ± 0,05	1,85 ± 0,06	0,01 ± 0,01	1,396	$X_1 > X_2$	0,173
Диеновые конъюгаты	42,06 ± 1,82	42,24 ± 1,83	0,18 ± 0,21	-0,753	$X_1 < X_2$	0,457
Кетодиены	17,2 ± 0,72	17,11 ± 0,71	0,09 ± 0,01	-1,94	$X_1 < X_2$	0,061
Флуоресцирующие основания Шиффа	37,96 ± 1,85	38,17 ± 1,84	0,21 ± 0,01	1,333	$X_1 > X_2$	0,192
Витамин Е	19,2 ± 0,68	19,19 ± 0,68	0,01 ± 0	1,922	$X_1 > X_2$	0,061
Общие тиолы	36,16 ± 0,78	36,11 ± 0,81	0,05 ± 0,03	0,455	$X_1 > X_2$	0,651
Небелковые тиолы	3,15 ± 0,12	3,14 ± 0,21	0,01 ± 0,09	0,543	$X_1 > X_2$	0,590
Белковые тиолы	33,08 ± 0,802	33,09 ± 0,807	0,01 ± 0,005	-0,622	$X_1 < X_2$	0,538
Восстановленный глутатион	0,3106 ± 0,014	0,3105 ± 0,022	0,0001 ± 0,008	1,056	$X_1 > X_2$	0,068
Общая антиокислительная активность	9,45 ± 0,46	9,44 ± 0,49	0,01 ± 0,03	1,069	$X_1 > X_2$	0,065
Антирадикальная активность липидов крови	50,53 ± 1,81	50,63 ± 1,81	0,1 ± 0	-1,826	$X_1 < X_2$	0,084
Активность СОД	1,37 ± 0,041	1,38 ± 0,05	0,01 ± 0,009	-0,357	$X_1 < X_2$	0,709
Активность каталазы	40,35 ± 1,16	40,4 ± 0,82	0,05 ± 0,34	-1,012	$X_1 < X_2$	0,319
Активность пероксидазы	43 ± 0,682	42,88 ± 0,694	0,12 ± 0,012	-0,416	$X_1 < X_2$	0,679
Активность глутатионпероксидазы	6,83 ± 0,36	6,8 ± 0,35	0,03 ± 0,01	0,162	$X_1 > X_2$	0,872
Активность глутатионредуктазы	403,28 ± 12,09	402,22 ± 7,59	1,06 ± 4,5	1,088	$X_1 > X_2$	0,285
Церулоплазмин	395,5 ± 17,09	396,4 ± 2,8	0,9 ± 14,29	0,027	$X_1 > X_2$	0,978
Метаболиты оксида азота	28,22 ± 1,07	28,01 ± 0,743	0,21 ± 0,327	1,460	$X_1 > X_2$	0,157
СО-концевые остатки аминокислот	0,53 ± 0,016	0,52 ± 0,018	0,01 ± 0,002	1,233	$X_1 > X_2$	0,226
Битирозиновые сшивки	0,39 ± 0,005	0,4 ± 0,018	0,01 ± 0,013	-0,204	$X_1 < X_2$	0,839

Таблица 5. Сравнительная оценка параметров и показателей на 3-и сутки у больных с атеротромботическим (X_1) и лакунарным (X_3) инсультом

Показатель	X_1	X_3	Различие показателей	t	Гипотеза	p
Малоновый диальдегид	1,86 ± 0,05	1,85 ± 0,036	0,01 ± 0,012	0,576	$X_1 > X_3$	0,569
Диеновые конъюгаты	42,06 ± 1,82	42,17 ± 1,828	0,11 ± 0,01	-0,111	$X_1 < X_3$	0,913
Кетодиены	17,2 ± 0,72	16,89 ± 0,701	0,31 ± 0,01	1,382	$X_1 > X_3$	0,178
Флуоресцирующие основания Шиффа	37,96 ± 1,85	38,14 ± 1,835	0,18 ± 0,01	-1,439	$X_1 < X_3$	0,161
Витамин Е	19,2 ± 0,68	19,1 ± 0,65	0,1 ± 0	0,425	$X_1 > X_3$	0,674
Общие тиолы	36,16 ± 0,78	36,25 ± 0,74	0,09 ± 0,05	-0,807	$X_1 < X_3$	0,426
Небелковые тиолы	3,15 ± 0,12	3,14 ± 0,20	0,01 ± 0,09	0,458	$X_1 > X_3$	0,650
Белковые тиолы	33,08 ± 0,802	33,104 ± 0,81	0,024 ± 0,005	-0,455	$X_1 < X_3$	0,652
Восстановленный глутатион	0,3106 ± 0,014	0,3081 ± 0,021	0,0025 ± 0,008	1,832	$X_1 > X_3$	0,077
Общая антиокислительная активность	9,45 ± 0,46	9,44 ± 0,47	0,01 ± 0,03	1,284	$X_1 > X_3$	0,209
Антирадикальная активность липидов крови	50,53 ± 1,81	50,48 ± 1,83	0,05 ± 0	0,205	$X_1 > X_3$	0,839
Активность СОД	1,37 ± 0,041	1,38 ± 0,051	0,01 ± 0,009	-1,423	$X_1 < X_3$	0,166
Активность каталазы	40,35 ± 1,16	40,34 ± 1,14	0,01 ± -0,34	0,161	$X_1 > X_3$	0,873
Активность пероксидазы	43 ± 0,682	42,8 ± 0,687	0,2 ± 0,012	1,309	$X_1 > X_3$	0,201
Активность глутатионпероксидазы	6,83 ± 0,36	6,9 ± 0,32	0,07 ± 0,01	-1,336	$X_1 < X_3$	0,192
Активность глутатионредуктазы	403,28 ± 12,09	401,3 ± 7,59	1,98 ± 4,5	1,007	$X_1 > X_3$	0,322
Церулоплазмин	395,5 ± 17,09	396,2 ± 17,08	0,7 ± 14,29	-1,887	$X_1 < X_3$	0,069
Метаболиты оксида азота	28,22 ± 1,07	27,99 ± 0,735	0,23 ± 0,327	-0,525	$X_1 < X_3$	0,604
СО-концевые остатки аминокислот	0,53 ± 0,016	0,53 ± 0,016	0 ± 0,002	0,000	$X_1 = X_3$	1,000
Битирозинные сшивки	0,39 ± 0,005	0,39 ± 0,017	0 ± 0,013	0,000	$X_1 = X_3$	1,000

Таблица 6. Сравнительная оценка параметров и показателей на 3-и сутки у больных с кардиоэмболическим (X_2) и лакунарным (X_3) инсультом

Показатель	X_2	X_3	Различие показателей	t	Гипотеза	p
Малоновый диальдегид	1,85 ± 0,06	1,85 ± 0,036	0 ± 0,024	0,000	$X_2 = X_3$	1,000
Диеновые конъюгаты	42,24 ± 1,83	42,17 ± 1,828	0,07 ± 0,002	0,016	$X_2 > X_3$	0,987
Кетодиены	17,11 ± 0,71	16,89 ± 0,701	0,22 ± 0,009	0,332	$X_2 > X_3$	0,742
Флуоресцирующие основания Шиффа	38,17 ± 1,84	38,14 ± 1,835	0,03 ± 0,005	0,229	$X_2 > X_3$	0,820
Витамин Е	19,19 ± 0,68	19,1 ± 0,65	0,09 ± 0,03	0,739	$X_2 > X_3$	0,466
Общие тиолы	36,11 ± 0,81	36,25 ± 0,74	0,14 ± 0,07	-0,598	$X_2 < X_3$	0,555
Небелковые тиолы	3,14 ± 0,21	3,14 ± 0,20	0 ± 0,01	0,000	$X_2 = X_3$	1,000
Белковые тиолы	33,09 ± 0,807	33,104 ± 0,81	0,014 ± 0,003	-0,062	$X_2 < X_3$	0,951
Восстановленный глутатион	0,3105 ± 0,022	0,3081 ± 0,021	0,0024 ± 0,001	0,875	$X_2 > X_3$	0,389
Общая антиокислительная активность	9,44 ± 0,49	9,44 ± 0,47	0,002 ± 0,02	0,000	$X_2 = X_3$	1,000
Антирадикальная активность липидов крови	50,63 ± 1,81	50,48 ± 1,83	0,15 ± 0,02	0,109	$X_2 > X_3$	0,914
Активность СОД	1,38 ± 0,05	1,38 ± 0,051	0 ± 0,001	0,000	$X_2 = X_3$	1,000
Активность каталазы	40,4 ± 0,82	40,34 ± 1,14	0,06 ± 0,32	0,056	$X_2 > X_3$	0,955
Активность пероксидазы	42,88 ± 0,694	42,8 ± 0,687	0,08 ± 0,007	0,320	$X_2 > X_3$	0,751
Активность глутатионпероксидазы	6,8 ± 0,35	6,9 ± 0,32	0,1 ± 0,03	-1,667	$X_2 < X_3$	0,106
Активность глутатионредуктазы	402,22 ± 7,59	401,3 ± 7,59	0,92 ± 0	-1,327	$X_2 < X_3$	0,195
Церулоплазмин	396,4 ± 2,8	396,2 ± 17,08	0,2 ± 14,28	0,125	$X_2 > X_3$	0,902
Метаболиты оксида азота	28,01 ± 0,743	27,99 ± 0,735	0,02 ± 0,008	-1,375	$X_2 < X_3$	0,180
СО-концевые остатки аминокислот	0,52 ± 0,018	0,53 ± 0,016	0,01 ± 0,002	-1,099	$X_2 < X_3$	0,281
Битирозинные сшивки	0,4 ± 0,018	0,39 ± 0,017	0,01 ± 0,001	-1,433	$X_2 < X_3$	0,163

Таблица 7. Сравнительная оценка параметров и показателей на 5-е сутки у больных с атеротромботическим (X_1) и кардиоэмболическим (X_2) инсультом

Показатель	X_1	X_2	Различие показателей	t	Гипотеза	p
Малоновый диальдегид	1,639 ± 0,037	1,636 ± 0,036	0,003 ± 0,001	0,677	$X_1 < X_2$	0,503
Диеновые конъюгаты	35,88 ± 2,36	35,94 ± 2,38	0,06 ± 0,02	-0,173	$X_1 < X_2$	0,863
Кетодиены	16,37 ± 1,54	16,05 ± 1,52	0,32 ± 0,02	1,20	$X_1 < X_2$	0,239
Флуоресцирующие основания Шиффа	32,04 ± 1,48	32,15 ± 1,49	0,11 ± 0,01	-0,482	$X_1 < X_2$	0,632
Витамин Е	20,55 ± 1,01	20,41 ± 0,99	0,14 ± 0,02	0,950	$X_1 < X_2$	0,350
Общие тиолы	36,78 ± 1	36,59 ± 0,98	0,19 ± 0,02	1,293	$X_1 < X_2$	0,206
Небелковые тиолы	3,31 ± 0,182	3,3 ± 0,183	0,01 ± 0,001	0,295	$X_1 < X_2$	0,770
Белковые тиолы	33,14 ± 0,94	33,25 ± 0,95	0,11 ± 0,01	-0,806	$X_1 > X_2$	0,427
Восстановленный глутатион	0,29 ± 0,016	0,3 ± 0,017	0,01 ± 0,001	-1,173	$X_1 > X_2$	0,251
Общая антиокислительная активность	10,66 ± 0,35	10,71 ± 0,36	0,05 ± 0,014	-1,048	$X_1 > X_2$	0,303
Антирадикальная активность липидов крови	44,92 ± 1,71	44,7 ± 1,7	0,22 ± 0,01	0,930	$X_1 > X_2$	0,360
Активность СОД	1,463 ± 0,03	1,46 ± 0,002	0,003 ± 0,028	0,677	$X_1 > X_2$	0,504
Активность каталазы	44,8 ± 0,86	44,99 ± 0,88	0,19 ± 0,02	-1,526	$X_1 < X_2$	0,138
Активность пероксидазы	45,95 ± 0,86	45,8 ± 0,85	0,15 ± 0,01	1,080	$X_1 > X_2$	0,289
Активность глутатионпероксидазы	7,98 ± 0,426	7,96 ± 0,424	0,02 ± 0,002	0,243	$X_1 < X_2$	0,809
Активность глутатионредуктазы	403,06 ± 9,95	402,94 ± 9,93	0,12 ± 0,02	0,085	$X_1 < X_2$	0,933
Церулоплазмин	395,4 ± 3,77	394,7 ± 3,77	0,7 ± 0	1,852	$X_1 < X_2$	0,074
Метаболиты оксида азота	24,93 ± 1,24	25,03 ± 1,26	0,1 ± 0,02	-0,567	$X_1 < X_2$	0,575
СО-концевые остатки аминокислот	0,45 ± 0,015	0,44 ± 0,014	0,01 ± 0,001	1,202	$X_1 > X_2$	0,239
Битирозиновые сшивки	0,35 ± 0,008	0,36 ± 0,009	0,01 ± 0,001	-0,512	$X_1 > X_2$	0,612

Таблица 8. Сравнительная оценка параметров и показателей на 5-е сутки у больных с атеротромботическим (X_1) и лакунарным (X_3) инсультом

Показатель	X_1	X_3	Различие показателей	t	Гипотеза	p
Малоновый диальдегид	1,639 ± 0,037	1,64 ± 0,038	0,001 ± 0,001	-0,547	$X_1 < X_3$	0,528
Диеновые конъюгаты	35,88 ± 2,36	35,68 ± 2,34	0,26 ± 0,02	0,523	$X_1 < X_3$	0,651
Кетодиены	16,37 ± 1,54	16,28 ± 1,52	0,09 ± 0,02	-0,567	$X_1 < X_3$	0,539
Флуоресцирующие основания Шиффа	32,04 ± 1,48	32,14 ± 1,51	0,1 ± 0,03	-0,25	$X_1 < X_3$	0,762
Витамин Е	20,55 ± 1,01	20,35 ± 1,108	0,2 ± 0,098	1,33	$X_1 < X_3$	0,218
Общие тиолы	36,78 ± 1	36,67 ± 0,87	0,11 ± 0,13	-0,458	$X_1 < X_3$	0,612
Небелковые тиолы	3,31 ± 0,182	3,3 ± 0,183	0,01 ± 0,001	1,071	$X_1 < X_3$	0,324
Белковые тиолы	33,14 ± 0,94	33,15 ± 0,95	0,01 ± 0,01	0,052	$X_1 > X_3$	0,998
Восстановленный глутатион	0,29 ± 0,016	0,3 ± 0,017	0,01 ± 0,001	-0,382	$X_1 > X_3$	0,666
Общая антиокислительная активность	10,66 ± 0,35	10,69 ± 0,35	0,03 ± 0,005	-0,07	$X_1 > X_3$	0,902
Антирадикальная активность липидов крови	44,92 ± 1,71	44,8 ± 1,69	0,12 ± 0,02	0,56	$X_1 > X_3$	0,625
Активность СОД	1,463 ± 0,03	1,458 ± 0,04	0,005 ± 0,01	0,537	$X_1 > X_3$	0,641
Активность каталазы	44,8 ± 0,86	44,9 ± 0,84	0,1 ± 0,02	-0,121	$X_1 < X_3$	0,862
Активность пероксидазы	45,95 ± 0,86	45,95 ± 0,86	0 ± 0	0,06	$X_1 > X_3$	1,004
Активность глутатионпероксидазы	7,98 ± 0,426	8,02 ± 0,428	0,04 ± 0,002	-0,806	$X_1 < X_3$	0,398
Активность глутатионредуктазы	403,06 ± 9,95	402,9 ± 9,94	0,16 ± 0,01	0,262	$X_1 < X_3$	0,846
Церулоплазмин	395,4 ± 3,77	395,7 ± 3,78	0,3 ± 0,01	-0,095	$X_1 < X_3$	0,882
Метаболиты оксида азота	24,93 ± 1,24	24,61 ± 1,21	0,32 ± 0,03	0,593	$X_1 < X_3$	0,602
СО-концевые остатки аминокислот	0,45 ± 0,015	0,44 ± 0,016	0,01 ± 0,001	1,474	$X_1 > X_3$	0,172
Битирозиновые сшивки	0,35 ± 0,008	0,36 ± 0,008	0,01 ± 0	-1,026	$X_1 > X_3$	0,291

Таблица 9. Сравнительная оценка параметров и показателей на 5-е сутки у больных с кардиоэмболическим (X_2) и лакунарным (X_3) инсультом

Показатель	X_2	X_3	Различие показателей		t	Гипотеза	p
Малоновый диальдегид	$1,636 \pm 0,036$	$1,64 \pm 0,038$	0,004	0,002	-0,556	$X_2 < X_3$	0,582
Диеновые конъюгаты	$35,94 \pm 2,38$	$35,68 \pm 2,34$	-0,26	-0,04	0,463	$X_2 < X_3$	0,647
Кетодиены	$16,05 \pm 1,52$	$16,28 \pm 1,52$	0,23	0	-0,627	$X_2 < X_3$	0,535
Флуоресцирующие основания Шиффа	$32,15 \pm 1,49$	$32,14 \pm 1,51$	-0,01	0,02	-0,310	$X_2 < X_3$	0,758
Витамин Е	$20,41 \pm 0,99$	$20,35 \pm 1,108$	-0,06	0,118	1,270	$X_2 < X_3$	0,214
Общие тиолы	$36,59 \pm 0,98$	$36,67 \pm 0,87$	0,08	-0,11	-0,518	$X_2 < X_3$	0,608
Небелковые тиолы	$3,3 \pm 0,183$	$3,3 \pm 0,183$	0	0	1,011	$X_2 < X_3$	0,320
Белковые тиолы	$33,25 \pm 0,95$	$33,15 \pm 0,95$	-0,1	0	-0,008	$X_2 > X_3$	0,994
Восстановленный глутатион	$0,3 \pm 0,017$	$0,3 \pm 0,017$	0	0	-0,442	$X_2 > X_3$	0,662
Общая антиокислительная активность	$10,71 \pm 0,36$	$10,69 \pm 0,35$	-0,02	-0,009	-0,130	$X_2 > X_3$	0,898
Антирадикальная активность липидов крови	$44,7 \pm 1,7$	$44,8 \pm 1,69$	0,1	-0,01	0,500	$X_2 > X_3$	0,621
Активность СОД	$1,46 \pm 0,002$	$1,458 \pm 0,04$	-0,002	0,038	0,477	$X_2 > X_3$	0,637
Активность каталазы	$44,99 \pm 0,88$	$44,9 \pm 0,84$	-0,09	-0,04	-0,181	$X_2 < X_3$	0,858
Активность пероксидазы	$45,8 \pm 0,85$	$45,95 \pm 0,86$	0,15	0,01	0,000	$X_2 > X_3$	1,000
Активность глутатионпероксидазы	$7,96 \pm 0,424$	$8,02 \pm 0,428$	0,06	0,004	-0,866	$X_2 < X_3$	0,394
Активность глутатионредуктазы	$402,94 \pm 9,93$	$402,9 \pm 9,94$	-0,04	0,01	0,202	$X_2 < X_3$	0,842
Церулоплазмин	$394,7 \pm 3,77$	$395,7 \pm 3,78$	1	0,01	-0,155	$X_2 < X_3$	0,878
Метаболиты оксида азота	$25,03 \pm 1,26$	$24,61 \pm 1,21$	-0,42	-0,05	0,533	$X_2 < X_3$	0,598
СО-концевые остатки аминокислот	$0,44 \pm 0,014$	$0,44 \pm 0,016$	0	0,002	1,414	$X_2 > X_3$	0,168
Битирозинные сшивки	$0,36 \pm 0,009$	$0,36 \pm 0,008$	0	-0,001	-1,086	$X_2 > X_3$	0,287

Таблица 10. Сравнительная оценка параметров и показателей на 7-е сутки у больных с атеротромботическим (X_1) и кардиоэмболическим (X_2) инсультом

Показатель	X_1	X_2	Различие показателей		t	Гипотеза	p
Малоновый диальдегид	$1,647 \pm 0,06$	$1,659 \pm 0,07$	$0,013 \pm 0,01$		-2,045	$X_1 < X_2$	0,050
Диеновые конъюгаты	$40,371 \pm 1,85$	$40,239 \pm 1,83$	$0,132 \pm 0,21$		0,629	$X_1 > X_2$	0,534
Кетодиены	$17,869 \pm 0,73$	$17,556 \pm 0,71$	$0,313 \pm 0,02$		1,146	$X_1 > X_2$	0,261
Флуоресцирующие основания Шиффа	$33,230 \pm 1,86$	$33,111 \pm 1,84$	$0,119 \pm 0,02$		1,143	$X_1 > X_2$	0,262
Витамин Е	$21,197 \pm 0,69$	$20,941 \pm 0,68$	$0,256 \pm 0,01$		-1,307	$X_1 < X_2$	0,202
Общие тиолы	$36,312 \pm 0,79$	$36,142 \pm 0,81$	$0,170 \pm 0,02$		0,951	$X_1 < X_2$	0,350
Небелковые тиолы	$3,083 \pm 0,13$	$3,080 \pm 0,21$	$0,004 \pm 0,08$		0,231	$X_1 > X_2$	0,819
Белковые тиолы	$32,658 \pm 0,812$	$32,843 \pm 0,807$	$0,185 \pm 0,005$		-1,306	$X_1 < X_2$	0,202
Восстановленный глутатион	$0,317 \pm 0,024$	$0,322 \pm 0,022$	$0,005 \pm 0,002$		-1,845	$X_1 < X_2$	0,075
Общая антиокислительная активность	$10,068 \pm 0,47$	$10,111 \pm 0,49$	$0,043 \pm 0,02$		-1,235	$X_1 < X_2$	0,227
Антирадикальная активность липидов крови	$40,256 \pm 1,82$	$40,572 \pm 1,81$	$0,316 \pm 0,01$		-1,349	$X_1 < X_2$	0,188
Активность СОД	$1,340 \pm 0,051$	$1,342 \pm 0,05$	$0,002 \pm 0,001$		-0,572	$X_1 < X_2$	0,572
Активность каталазы	$37,444 \pm 1,17$	$37,358 \pm 0,82$	$0,086 \pm 0,35$		0,825	$X_1 > X_2$	0,416
Активность пероксидазы	$38,457 \pm 0,692$	$38,497 \pm 0,694$	$0,041 \pm 0,002$		-0,331	$X_1 < X_2$	0,743
Активность глутатионпероксидазы	$8,401 \pm 0,37$	$8,484 \pm 0,35$	$0,083 \pm 0,02$		-1,874	$X_1 < X_2$	0,071
Активность глутатионредуктазы	$401,67 \pm 7,21$	$400,469 \pm 7,59$	$1,207 \pm 4,51$		1,249	$X_1 > X_2$	0,222
Церулоплазмин	$386,482 \pm 17,1$	$386,447 \pm 2,8$	$0,035 \pm 14,3$		0,027	$X_1 > X_2$	0,979
Метаболиты оксида азота	$25,197 \pm 1,08$	$25,287 \pm 0,743$	$0,090 \pm 0,337$		-0,902	$X_1 < X_2$	0,374
СО-концевые остатки аминокислот	$0,511 \pm 0,026$	$0,510 \pm 0,018$	$0,001 \pm 0,008$		0,433	$X_1 > X_2$	0,668
Битирозинные сшивки	$0,381 \pm 0,015$	$0,382 \pm 0,018$	$0,000 \pm 0,003$		-0,268	$X_1 < X_2$	0,791

Таблица 11. Сравнительная оценка параметров и показателей на 7-е сутки у больных с атеротромботическим (X_1) и лакунарным (X_3) инсультом

Показатель	X_1	X_3	Различие показателей	t	Гипотеза	p
Малоновый диальдегид	1,647 ± 0,06	1,651 ± 0,040	0,004 ± 0,020	-0,459	$X_1 < X_3$	0,650
Диеновые конъюгаты	40,371 ± 1,85	40,231 ± 1,810	0,140 ± 0,040	1,097	$X_1 > X_3$	0,282
Кетодиены	17,869 ± 0,73	17,709 ± 0,720	0,160 ± 0,010	0,514	$X_1 > X_3$	0,611
Флуоресцирующие основания Шиффа	33,230 ± 1,86	33,134 ± 1,774	0,096 ± 0,086	0,513	$X_1 > X_3$	0,612
Витамин Е	21,197 ± 0,69	20,931 ± 0,640	0,266 ± 0,050	-1,502	$X_1 < X_3$	0,144
Общие тиолы	36,312 ± 0,79	36,243 ± 0,730	0,069 ± 0,060	0,457	$X_1 > X_3$	0,651
Небелковые тиолы	3,083 ± 0,13	3,103 ± 0,120	0,020 ± 0,010	-0,938	$X_1 < X_3$	0,356
Белковые тиолы	32,658 ± 0,812	32,867 ± 0,789	0,209 ± 0,023	-1,047	$X_1 < X_3$	0,304
Восстановленный глутатион	0,317 ± 0,024	0,320 ± 0,790	0,003 ± 0,766	-0,225	$X_1 < X_3$	0,823
Общая антиокислительная активность	10,068 ± 0,47	10,089 ± 0,410	0,021 ± 0,060	-0,949	$X_1 < X_3$	0,350
Антирадикальная активность липидов крови	40,256 ± 1,82	40,343 ± 1,800	0,087 ± 0,020	-0,486	$X_1 < X_3$	0,630
Активность СОД	1,340 ± 0,051	1,342 ± 0,049	0,002 ± 0,002	-0,378	$X_1 < X_3$	0,708
Активность каталазы	37,444 ± 1,17	37,308 ± 1,150	0,136 ± 0,020	1,014	$X_1 > X_3$	0,319
Активность пероксидазы	38,457 ± 0,692	38,620 ± 0,683	0,163 ± 0,009	-0,881	$X_1 < X_3$	0,386
Активность глутатионпероксидазы	8,401 ± 0,37	8,391 ± 0,320	0,010 ± 0,050	0,258	$X_1 > X_3$	0,798
Активность глутатионредуктазы	401,67 ± 7,21	400,70 ± 11,900	0,977 ± 0,200	1,232	$X_1 > X_3$	0,228
Церулоплазмин	386,482 ± 17,1	383,721 ± 17,50	2,761 ± 0,400	1,764	$X_1 < X_3$	0,088
Метаболиты оксида азота	25,197 ± 1,08	25,288 ± 1,070	0,091 ± 0,010	-0,635	$X_1 < X_3$	0,531
СО-концевые остатки аминокислот	0,511 ± 0,026	0,512 ± 0,020	0,001 ± 0,006	-0,804	$X_1 < X_3$	0,428
Битирозиновые сшивки	0,381 ± 0,015	0,379 ± 0,014	0,002 ± 0,001	1,003	$X_1 > X_3$	0,324

Таблица 12. Сравнительная оценка параметров и показателей на 7-е сутки у больных с кардиоэмболическим (X_2) и лакунарным (X_3) инсультом

Показатель	X_2	X_3	Различие показателей	t	Гипотеза	p
Малоновый диальдегид	1,659 ± 0,07	1,651 ± 0,040	0,008 ± 0,030	0,690	$X_2 > X_3$	0,495
Диеновые конъюгаты	40,239 ± 1,83	40,231 ± 1,810	0,008 ± 0,020	0,716	$X_2 > X_3$	0,480
Кетодиены	17,556 ± 0,71	17,709 ± 0,720	0,153 ± 0,010	-1,267	$X_2 < X_3$	0,215
Флуоресцирующие основания Шиффа	33,111 ± 1,84	33,134 ± 1,774	0,023 ± 0,066	-1,271	$X_2 < X_3$	0,214
Витамин Е	20,941 ± 0,68	20,931 ± 0,640	0,010 ± 0,040	0,402	$X_2 > X_3$	0,691
Общие тиолы	36,142 ± 0,81	36,243 ± 0,730	0,101 ± 0,080	-1,191	$X_2 < X_3$	0,243
Небелковые тиолы	3,080 ± 0,21	3,103 ± 0,120	0,023 ± 0,090	-0,806	$X_2 < X_3$	0,427
Белковые тиолы	32,843 ± 0,807	32,867 ± 0,789	0,024 ± 0,018	-1,228	$X_2 < X_3$	0,229
Восстановленный глутатион	0,322 ± 0,022	0,320 ± 0,790	0,002 ± -0,768	0,961	$X_2 > X_3$	0,345
Общая антиокислительная активность	10,111 ± 0,49	10,089 ± 0,410	0,022 ± 0,080	0,546	$X_2 > X_3$	0,589
Антирадикальная активность липидов крови	40,572 ± 1,81	40,343 ± 1,800	0,229 ± 0,010	0,124	$X_2 > X_3$	0,903
Активность СОД	1,342 ± 0,05	1,342 ± 0,049	0,000 ± 0,001	0,001	$X_2 = X_3$	0,999
Активность каталазы	37,358 ± 0,82	37,308 ± 1,150	0,050 ± 0,330	0,875	$X_2 > X_3$	0,389
Активность пероксидазы	38,497 ± 0,694	38,620 ± 0,683	0,123 ± 0,011	-1,226	$X_2 < X_3$	0,230
Активность глутатионпероксидазы	8,484 ± 0,35	8,391 ± 0,320	0,093 ± 0,030	0,575	$X_2 > X_3$	0,570
Активность глутатионредуктазы	400,469 ± 7,59	400,70 ± 11,900	0,231 ± 4,310	2,775	$X_2 > X_3$	0,010
Церулоплазмин	386,447 ± 2,8	383,721 ± 17,50	2,726 ± 14,700	-0,240	$X_2 < X_3$	0,812
Метаболиты оксида азота	25,287 ± 0,743	25,288 ± 1,070	0,001 ± 0,327	-0,752	$X_2 < X_3$	0,458
СО-концевые остатки аминокислот	0,510 ± 0,018	0,512 ± 0,020	0,002 ± 0,002	-1,587	$X_2 < X_3$	0,123
Битирозиновые сшивки	0,382 ± 0,018	0,379 ± 0,014	0,003 ± 0,004	0,205	$X_2 > X_3$	0,839

Таблица 13. Сравнительная оценка параметров и показателей на 10-е сутки у больных с атеротромботическим (X_1) и кардиоэмболическим (X_2) инсультом

Показатель	X_1	X_2	Различие показателей	t	Гипотеза	p
Малоновый диальдегид	1,496 ± 0,39	1,499 ± 0,36	0,003 ± 0,03	-0,576	$X_1 < X_2$	0,569
Диеновые конъюгаты	38,21 ± 1,24	38,09 ± 1,21	0,12 ± 0,03	0,837	$X_1 < X_2$	0,410
Кетодиены	15,49 ± 15,5	15,68 ± 15,47	0,19 ± 0,03	-0,538	$X_1 < X_2$	0,595
Флуоресцирующие основания Шиффа	32,04 ± 1,22	32,17 ± 1,19	0,13 ± 0,03	-0,708	$X_1 < X_2$	0,485
Витамин Е	23,43 ± 1,94	23,01 ± 1,91	0,42 ± 0,03	1,395	$X_1 < X_2$	0,174
Общие тиолы	34,01 ± 1,31	33,77 ± 1,28	0,24 ± 0,03	1,165	$X_1 < X_2$	0,254
Небелковые тиолы	3,49 ± 0,279	3,51 ± 0,249	0,02 ± 0,03	0,445	$X_1 < X_2$	0,660
Белковые тиолы	29,76 ± 1,35	29,74 ± 1,32	0,02 ± 0,03	0,097	$X_1 > X_2$	0,924
Восстановленный глутатион	0,31 ± 0,021	0,3 ± 0,009	0,01 ± 0,012	1,096	$X_1 > X_2$	0,282
Общая антиокислительная активность	11,19 ± 0,40	11,17 ± 0,365	0,02 ± 0,03	0,296	$X_1 > X_2$	0,770
Антирадикальная активность липидов крови	42,57 ± 1,96	42,55 ± 1,93	0,02 ± 0,03	0,041	$X_1 > X_2$	0,968
Активность СОД	1,3 ± 0,034	1,31 ± 0,004	0,01 ± 1,306	-0,455	$X_1 > X_2$	0,653
Активность каталазы	32,26 ± 1,75	32,41 ± 1,72	0,15 ± 0,03	-0,640	$X_1 < X_2$	0,527
Активность пероксидазы	34,38 ± 1,9	34,45 ± 1,87	0,07 ± 0,03	-0,217	$X_1 > X_2$	0,830
Активность глутатионпероксидазы	7,43 ± 0,32	7,38 ± 0,29	0,05 ± 0,03	1,444	$X_1 < X_2$	0,061
Активность глутатионредуктазы	382,12 ± 19,9	384,02 ± 19,87	1,9 ± 0,03	-0,744	$X_1 < X_2$	0,463
Церулоплазмин	389,29 ± 5,92	388,61 ± 5,89	0,68 ± 0,03	0,688	$X_1 < X_2$	0,497
Метаболиты оксида азота	21,81 ± 0,628	21,84 ± 0,598	0,03 ± 0,03	-0,290	$X_1 < X_2$	0,774
СО-концевые остатки аминокислот	0,52 ± 0,018	0,51 ± 0,012	0,01 ± 0,006	0,020	$X_1 > X_2$	0,984
Битирозиновые сшивки	0,34 ± 0,018	0,38 ± 0,012	0,04 ± 0,368	0,508	$X_1 > X_2$	0,616

Таблица 14. Сравнительная оценка параметров и показателей на 10-е сутки у больных с атеротромботическим (X_1) и лакунарным (X_3) инсультом

Показатель	X_1	X_3	Различие показателей	t	Гипотеза	p
Малоновый диальдегид	1,496 ± 0,39	1,5 ± 0,19	0,004 ± 0,2	-0,203	$X_1 < X_3$	0,840
Диеновые конъюгаты	38,21 ± 1,24	38,41 ± 1,04	0,2 ± 0,2	-1,113	$X_1 < X_3$	0,275
Кетодиены	15,49 ± 15,5	15,78 ± 15,3	0,29 ± 0,2	-0,938	$X_1 < X_3$	0,356
Флуоресцирующие основания Шиффа	32,04 ± 1,22	31,84 ± 1,02	0,2 ± 0,2	-0,331	$X_1 < X_3$	0,743
Витамин Е	23,43 ± 1,94	23,05 ± 1,74	0,38 ± 0,2	1,110	$X_1 < X_3$	0,276
Общие тиолы	34,01 ± 1,31	33,84 ± 1,11	32,7 ± 0,2	0,881	$X_1 < X_3$	0,386
Небелковые тиолы	3,49 ± 0,279	3,48 ± 0,079	0,03 ± 0,2	-1,175	$X_1 < X_3$	0,249
Белковые тиолы	29,76 ± 1,35	29,87 ± 1,15	0,11 ± 0,2	-0,403	$X_1 > X_3$	0,690
Восстановленный глутатион	0,31 ± 0,021	0,3 ± 0,179	0,01 ± 0,158	0,310	$X_1 > X_3$	0,759
Общая антиокислительная активность	11,19 ± 0,40	11,2 ± 0,195	0,01 ± 0,2	0,038	$X_1 > X_3$	0,970
Антирадикальная активность липидов крови	42,57 ± 1,96	42,21 ± 1,76	0,36 ± 0,2	1,057	$X_1 > X_3$	0,299
Активность СОД	1,3 ± 0,034	1,297 ± 0,166	0,003 ± 0,132	-0,435	$X_1 > X_3$	0,667
Активность каталазы	32,26 ± 1,75	32,34 ± 1,55	0,08 ± 0,2	-0,300	$X_1 < X_3$	0,766
Активность пероксидазы	34,38 ± 1,9	34,28 ± 1,7	0,1 ± 0,2	0,227	$X_1 > X_3$	0,822
Активность глутатионпероксидазы	7,43 ± 0,32	7,38 ± 0,12	0,05 ± 0,2	0,082	$X_1 < X_3$	0,935
Активность глутатионредуктазы	382,12 ± 19,9	376,7 ± 19,7	5,42 ± 0,2	1,375	$X_1 < X_3$	0,180
Церулоплазмин	389,29 ± 5,92	388,6 ± 5,72	0,69 ± 0,2	0,805	$X_1 < X_3$	0,427
Метаболиты оксида азота	21,81 ± 0,628	21,7 ± 0,428	0,11 ± 0,2	0,095	$X_1 < X_3$	0,925
СО-концевые остатки аминокислот	0,52 ± 0,018	0,5 ± 0,182	0,02 ± 0,164	0,717	$X_1 > X_3$	0,479
Битирозиновые сшивки	0,34 ± 0,018	0,349 ± 0,182	0,009 ± 0,164	0,345	$X_1 > X_3$	0,732

Таблица 15. Сравнительная оценка параметров и показателей на 10-е сутки у больных кардиоэмболическим (X_2) и лакунарным (X_3) инсультом

Показатель	Доверительный интервал*		Различие показателей	t	Гипотеза	p
	X_2	X_3				
Малоновый диальдегид	1,499 ± 0,36	1,5 ± 0,19	0,29 ± 0,12	-0,213	$X_2 < X_3$	0,83
Диеновые конъюгаты	38,09 ± 1,21	38,41 ± 1,04	0,79 ± 0,79	-1,123	$X_2 < X_3$	0,265
Кетодиены	15,68 ± 15,47	15,78 ± 15,3	0,15 ± 14,59	-0,948	$X_2 < X_3$	0,346
Флуоресцирующие основания Шиффа	32,17 ± 1,19	31,84 ± 1,02	4,96 ± 0,82	-0,341	$X_2 < X_3$	0,733
Витамин Е	23,01 ± 1,91	23,05 ± 1,74	2,01 ± 1,06	1,1	$X_2 < X_3$	0,266
Общие тиолы	33,77 ± 1,28	33,84 ± 1,11	36,83 ± 0,3	0,871	$X_2 < X_3$	0,376
Небелковые тиолы	3,51 ± 0,249	3,48 ± 0,079	0,75 ± 0,131	-1,185	$X_2 < X_3$	0,239
Белковые тиолы	29,74 ± 1,32	29,87 ± 1,15	4,58 ± 0,343	-0,413	$X_2 > X_3$	0,68
Восстановленный глутатион	0,3 ± 0,009	0,3 ± 0,179	0,06 ± 0,157	0,3	$X_2 > X_3$	0,749
Общая антиокислительная активность	11,17 ± 0,365	11,2 ± 0,195	1,01 ± 0,295	0,028	$X_2 > X_3$	0,96
Антирадикальная активность липидов крови	42,55 ± 1,93	42,21 ± 1,76	4,15 ± 0,05	1,047	$X_2 > X_3$	0,289
Активность СОД	1,31 ± 0,004	1,297 ± 0,166	0,172 ± 0,116	-0,445	$X_2 > X_3$	0,657
Активность каталазы	32,41 ± 1,72	32,34 ± 1,55	5,728 ± 0,73	-0,31	$X_2 < X_3$	0,756
Активность пероксидазы	34,45 ± 1,87	34,28 ± 1,7	5,785 ± 1,006	0,217	$X_2 > X_3$	0,812
Активность глутатионпероксидазы	7,38 ± 0,29	7,38 ± 0,12	1,495 ± 0,23	0,072	$X_2 < X_3$	0,925
Активность глутатионредуктазы	384,02 ± 19,87	376,7 ± 19,7	11,8 ± 12,11	1,365	$X_2 < X_3$	0,17
Церулоплазмин	388,61 ± 5,89	388,6 ± 5,72	3,29 ± 2,92	0,795	$X_2 < X_3$	0,417
Метаболиты оксида азота	21,84 ± 0,598	21,7 ± 0,428	8,603 ± 0,315	0,085	$X_2 < X_3$	0,915
СО-концевые остатки аминокислот	0,51 ± 0,012	0,5 ± 0,182	0,011 ± 0,164	0,707	$X_2 > X_3$	0,469
Битирозиновые сшивки	0,38 ± 0,012	0,349 ± 0,182	0,03 ± 0,164	0,335	$X_2 > X_3$	0,722

Приложение 3

Свободнорадикальное окисление липидов, белков и метаболитов оксида азота

Таблица 1. Сравнительная оценка параметров и показателей у доноров (X_1) и больных с ишемическим инсультом (X_2)

Показатель	Доверительный интервал*		Различие показателей	t	Гипотеза	p
	X_1	X_2				
Малоновый диальдегид	1,46 ± 0,058	1,79 ± 0,068	0,33 ± 0,01	-38,06	$X_1 < X_2$	0,000 000
Диеновые конъюгаты	36,8 ± 1,83	39,4 ± 1,85	2,6 ± 0,02	-10,02	$X_1 < X_2$	0,000 000
Кетодиены	15,7 ± 0,77	16,1 ± 0,7	0,4 ± 0,07	-4,48	$X_1 < X_2$	0,000 034
Флуоресцирующие основания Шиффа	26,7 ± 2,2	37,0 ± 1,86	10,3 ± 0,34	-31,84	$X_1 < X_2$	0,000 000
Витамин Е	24,8 ± 0,71	20,7 ± 0,69	4,1 ± 0,02	39,64	$X_1 > X_2$	0,000 000
Общие тиолы	42,6 ± 0,85	37,9 ± 0,80	4,7 ± 0,05	36,87	$X_1 > X_2$	0,000 000
Небелковые тиолы	5,2 ± 0,21	3,5 ± 0,13	1,7 ± 0,08	74,63	$X_1 > X_2$	0,000 000
Белковые тиолы	37,4 ± 0,82	34,4 ± 0,812	3 ± 0,008	21,50	$X_1 > X_2$	0,000 000
Восстановленный глутатион	0,53 ± 0,027	0,37 ± 0,024	0,16 ± 0,003	42,94	$X_1 > X_2$	0,000 000
Общая антиокислительная активность	8,14 ± 0,239	10,2 ± 0,483	2,06 ± 0,244	-193,7	$X_1 < X_2$	0,000 000
Антирадикальная активность липидов крови	58,3 ± 1,94	46,4 ± 1,82	11,9 ± 0,12	42,64	$X_1 > X_2$	0,000 000
Активность СОД	1,16 ± 0,038	1,47 ± 0,051	0,31 ± 0,013	-46,78	$X_1 < X_2$	0,000 000
Активность каталазы	33,8 ± 1,43	38,1 ± 0,83	4,3 ± 0,6	-22,72	$X_1 < X_2$	0,000 000
Активность пероксидазы	35,8 ± 1,29	40,1 ± 0,69	4,3 ± 0,6	-30,19	$X_1 < X_2$	0,000 000
Активность глутатионпероксидазы	9,76 ± 0,36	5,89 ± 0,35	3,87 ± 0,01	79,21	$X_1 > X_2$	0,000 000
Активность глутатионредуктазы	370,2 ± 6,69	389 ± 7,59	18,8 ± 0,9	-19,50	$X_1 < X_2$	0,000 000
Перекисная резистентность эритроцитов	388,6 ± 8,66	392 ± 2,8	3,4 ± 5,86	-4,25	$X_1 < X_2$	0,000 076
Метаболиты оксида азота	21,7 ± 0,725	30,3 ± 0,743	8,6 ± 0,018	-89,78	$X_1 < X_2$	0,000 000
СО-концевые остатки аминокислот	0,48 ± 0,023	0,49 ± 0,018	0,01 ± 0,005	-4,77	$X_1 < X_2$	0,000 012
Битирозиновые сшивки	0,32 ± 0,012	0,38 ± 0,018	0,06 ± 0,006	-35,87	$X_1 < X_2$	0,000 000

Таблица 2. Сравнительная оценка параметров и показателей у доноров (X_1) и больных с геморрагическим инсультом (X_2)

Показатель	Доверительный интервал*		Различие показателей	t	Гипотеза	p
	X_1	X_2				
Малоновый диальдегид	1,46 ± 0,058	2,6 ± 0,22	1,14 ± 0,162	-49,890	$X_1 < X_2$	0,000 000
Диеновые конъюгаты	36,8 ± 1,83	55,8 ± 2,00	19 ± 0,17	-76,142	$X_1 < X_2$	0,000 000
Кетодиены	15,7 ± 0,77	23,0 ± 1,5	7,3 ± 0,73	-40,238	$X_1 < X_2$	0,000 000
Флуоресцирующие основания Шиффа	26,7 ± 2,2	32,6 ± 1,85	5,9 ± 0,35	-17,099	$X_1 < X_2$	0,000 000
Витамин Е	24,8 ± 0,71	22,9 ± 0,97	24,8 ± 0,26	16,981	$X_1 > X_2$	0,000 000
Общие тиолы	42,6 ± 0,85	33,1 ± 0,86	9,5 ± 0,01	69,156	$X_1 > X_2$	0,000 000
Небелковые тиолы	5,2 ± 0,21	2,5 ± 0,27	2,7 ± 0,06	78,627	$X_1 > X_2$	0,000 000
Белковые тиолы	37,4 ± 0,82	30,5 ± 1,08	6,9 ± 0,26	48,762	$X_1 > X_2$	0,000 000
Восстановленный глутатион	0,53 ± 0,027	0,24 ± 0,012	0,29 ± 0,015	97,037	$X_1 > X_2$	0,000 000
Общая антиокислительная активность	8,14 ± 0,239	10,4 ± 1,06	2,26 ± 0,821	-100,239	$X_1 < X_2$	0,000 000
Антирадикальная активность липидов крови	58,3 ± 1,94	45,3 ± 5,8	13 ± 3,86	22,290	$X_1 > X_2$	0,000 000
Активность СОД	1,16 ± 0,038	1,87 ± 0,027	0,71 ± 0,011	-143,791	$X_1 < X_2$	0,000 000
Активность каталазы	33,8 ± 1,43	49,2 ± 3,33	15,4 ± 1,9	-40,533	$X_1 < X_2$	0,000 000
Активность пероксидазы	35,8 ± 1,29	51,3 ± 2,44	15,5 ± 1,15	-54,244	$X_1 < X_2$	0,000 000
Активность глутатионпероксидазы	9,76 ± 0,36	7,26 ± 0,52	2,5 ± 0,16	38,294	$X_1 > X_2$	0,000 000
Активность глутатионредуктазы	370,2 ± 6,69	407 ± 11,7	36,8 ± 5,01	-23,099	$X_1 < X_2$	0,000 000
Перекисная резистентность эритроцитов	388,6 ± 8,66	355 ± 18,7	33,6 ± 10,04	16,345	$X_1 > X_2$	0,000 000
Метаболиты оксида азота	21,7 ± 0,725	31,7 ± 1,39	10 ± 0,665	-62,355	$X_1 < X_2$	0,000 000
СО-концевые остатки аминокислот	0,48 ± 0,023	0,61 ± 0,037	0,13 ± 0,014	-31,562	$X_1 < X_2$	0,000 000
Битирозиновые сшивки	0,32 ± 0,012	0,52 ± 0,048	0,2 ± 0,036	-42,219	$X_1 < X_2$	0,000 000

Таблица 3. Сравнительная оценка параметров и показателей у больных с ишемическим (X_1) и геморрагическим (X_2) инсультом

Показатель	Доверительный интервал*		Различие показателей	t	Гипотеза	p
	X_1	X_2				
Малоновый диальдегид	1,79 ± 0,068	2,6 ± 0,22	0,81 ± 0,152	-35,117	$X_1 < X_2$	0,000 000
Диеновые конъюгаты	39,4 ± 1,85	55,8 ± 2,00	16,4 ± 0,15	-59,198	$X_1 < X_2$	0,000 000
Кетодиены	16,1 ± 0,7	23,0 ± 1,5	6,9 ± 0,8	-41,590	$X_1 < X_2$	0,000 000
Флуоресцирующие основания Шиффа	37,0 ± 1,86	32,6 ± 1,85	4,4 ± 0,01	17,485	$X_1 > X_2$	0,000 000
Витамин Е	20,7 ± 0,69	22,9 ± 0,97	20,7 ± 0,28	-19,082	$X_1 < X_2$	0,000 000
Общие тиолы	37,9 ± 0,80	33,1 ± 0,86	4,8 ± 0,06	39,540	$X_1 > X_2$	0,000 000
Небелковые тиолы	3,5 ± 0,13	2,5 ± 0,27	1 ± 0,14	30,513	$X_1 > X_2$	0,000 000
Белковые тиолы	34,4 ± 0,812	30,5 ± 1,08	3,9 ± 0,268	27,607	$X_1 > X_2$	0,000 000
Восстановленный глутатион	0,37 ± 0,024	0,24 ± 0,012	0,13 ± 0,012	44,981	$X_1 > X_2$	0,000 000
Общая антиокислительная активность	10,2 ± 0,483	10,4 ± 1,06	0,2 ± 0,577	-3,250	$X_1 < X_2$	0,001 893
Антирадикальная активность липидов крови	46,4 ± 1,82	45,3 ± 5,8	1,1 ± 3,98	1,298	$X_1 > X_2$	0,199 322
Активность СОД	1,47 ± 0,051	1,87 ± 0,027	0,4 ± 0,024	-68,921	$X_1 < X_2$	0,000 000
Активность каталазы	38,1 ± 0,83	49,2 ± 3,33	11,1 ± 2,5	-29,965	$X_1 < X_2$	0,000 000
Активность пероксидазы	40,1 ± 0,69	51,3 ± 2,44	11,2 ± 1,75	-42,970	$X_1 < X_2$	0,000 000
Активность глутатионпероксидазы	5,89 ± 0,35	7,26 ± 0,52	1,37 ± 0,17	-21,779	$X_1 < X_2$	0,000 000
Активность глутатионредуктазы	389 ± 7,59	407 ± 11,7	18 ± 4,11	-12,523	$X_1 < X_2$	0,000 000
Перекисная резистентность эритроцитов	392 ± 2,8	355 ± 18,7	37 ± 15,9	19,743	$X_1 > X_2$	0,000 000
Метаболиты оксида азота	30,3 ± 0,743	31,7 ± 1,39	1,4 ± 0,647	-10,299	$X_1 < X_2$	0,000 000
СО-концевые остатки аминокислот	0,49 ± 0,018	0,61 ± 0,037	0,12 ± 0,019	-26,574	$X_1 < X_2$	0,000 000
Битирозиновые сшивки	0,38 ± 0,018	0,52 ± 0,048	0,14 ± 0,03	-30,420	$X_1 < X_2$	0,000 000

СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- Акимов Г. А.* Дифференциальная диагностика нервных болезней / Г. А. Акимов, М. М. Одинак. — СПб.: Гиппократ, 2001. — 664 с.
- Бадалян Л. О.* Детская неврология / Л. О. Бадалян. — М.: Медпресс-информ, 2001. — 607 с.
- Барашнев Ю. И.* Перинатальная неврология / Ю. И. Барашнев. — М.: Триада Х, 2001. — 638 с.
- Беридзе М. З.* Динамика азотзависимого оксидантного стресса в острой стадии ишемического инсульта / М. З. Беридзе // Инсульт: приложение к «Журналу неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова». — 2005. — № 13. — С. 59—62.
- Болезни нервной системы* / Под ред. Н. Н. Яхно, Д. Р. Штульмана. — Т. 1. — М.: Медицина, 2003. — 742 с.
- Болезни нервной системы* / Под ред. Н. Н. Яхно, Д. Р. Штульмана. — Т. 2. — М.: Медицина, 2003. — 508 с.
- Виберс Дэвид О.* Инсульт: Клиническое руководство / О. Д. Виберс. — М.: Диалект, 2001. — 607 с.
- Викторов И. В.* Роль оксида азота и других свободных радикалов в ишемической патологии мозга / И. В. Викторов // Вестн. РАМН. — 2000. — № 4. — С. 5—10.
- Виленский Б. С.* Инсульт: профилактика, диагностика и лечение / Б. С. Виленский. — СПб.: Фолиант, 2002. — 398 с.
- Виленский Б. С.* Неотложные состояния в неврологии / Б. С. Виленский. — СПб.: Фолиант, 2004. — 509 с.
- Виничук С. М.* Окислительный стресс при остром ишемическом инсульте и его коррекция с использованием антиоксиданта Мексидола / С. М. Виничук // Международ. неврол. журн. — 2006. — № 1. — С. 18—22.
- Геморрагический инсульт* / Под ред. В. И. Скворцовой, В. В. Крылова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. — 154 с.
- Голиков П. П.* Метод определения нитрита/нитрата в сыворотке крови / П. П. Голиков // Вопр. биомед. химии. — 2004. — № 1. — С. 79—85.
- Голиков П. П.* Методика определения оксида азота в спинно-мозговой жидкости у нейрохирургических больных / П. П. Голиков // Нейрохирургия. — 2003. — № 3. — С. 35—37.
- Голубев В. Л.* Неврологические синдромы / В. Л. Голубев, А. М. Вейн. — М.: Эйдос-Медиа, 2002. — 831 с.
- Гузева В. И.* Рассеянный склероз / В. И. Гузева, М. Л. Чухловина. — СПб., 2003. — 174 с.
- Гусев Е. И.* Ишемия головного мозга / Е. И. Гусев, В. И. Скворцова. — М.: Медицина, 2001. — 376 с.

- Гусев Е. И. Методы исследования в неврологии и нейрохирургии / Е. И. Гусев. — М.: Нолидж, . — 330 с.
- Гусев Е. И. Неврологические симптомы, синдромы, симптомокомплексы и болезни / Е. И. Гусев, А. С. Никифоров. — М.: ГЭО-ТАР-Медиа, 2006. — 1182 с.
- Гусев Е. И. Терапия ишемического инсульта / Е. И. Гусев // *Consilium Medicum*. — 2003. — Спец. выпуск. — С. 18—25.
- Деев А. С. Причинные факторы, течение и исходы геморрагического инсульта в молодом возрасте / А. С. Деев, И. В. Захарушкин // *Неврол. журн.* — 2001. — № 5. — С. 15—18.
- Инсульт. Принципы диагностики, лечения и профилактики: Краткое руководство для врачей* / Под ред. Н. В. Верещагина, М. А. Пирадова, З. А. Суслиной. — М., 2002. — 206 с.
- Карлов В. А. Неврология / В. А. Карлов. — М.: МИА, 2002. — 638 с.
- Лечение заболеваний нервной системы у детей* / В. П. Зыков и др. — М: Триада X, 2003. — 288 с.
- Луцкий М. А. Анализ динамики показателей лабораторного статуса, отражающий активность системы антиоксидантной защиты / М. А. Луцкий, Р. В. Тонких, А. П. Анибал // *Системный анализ и управление в биомедицинских системах*. — 2007. — № 1. — С. 33—36.
- Луцкий М. А. Анализ динамики составляющих лабораторного статуса, верифицирующий окислительный стресс при инсульте / М. А. Луцкий, К. А. Разинкин, Р. В. Тонких // *Системный анализ и управление в биомедицинских системах*. — 2006. — № 4. — С. 719—723.
- Луцкий М. А. Анализ эффективности Мексидола в комплексном лечении больных с ишемическим инсультом / М. А. Луцкий // *Инсульт: приложение к «Журналу невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова»*. — 2010. — Вып. 2, № 4. — С. 57—59.
- Луцкий М. А. Лабораторное исследование параметров перекисного окисления липидов и системы антиоксидантной защиты организма: Метод. пособие / М. А. Луцкий, М. И. Рецкий, Н. П. Мещеряков. — Воронеж: ВГТУ, 2001. — 42 с.
- Луцкий М. А. Окислительный стресс в патогенезе ишемического инсульта / М. А. Луцкий, Р. В. Тонких, А. П. Анибал // *Инсульт: приложение к «Журналу невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова»*. — 2007. — № — С. 36-42.
- Луцкий М. А. Окислительный стресс в патогенезе цереброваскулярных заболеваний / М. А. Луцкий, Р. В. Тонких, А. П. Анибал // *Инсульт: приложение к «Журналу невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова»*. Спецвыпуск: Материалы 2-го Российского международного конгресса: «Цереброваскулярная патология и инсульт». — СПб., . — С. 233—234.
- Луцкий М. А. Окислительный стресс при инсульте / М. А. Луцкий, С. С. Крылова, Е. С. Ананьева // 9-й Всероссийский съезд неврологов. Ярославль, 29 мая — 2 июня 2006 г. — Ярославль, 2006. — 434 с.

- Луцкий М. А. Рассеянный склероз (эпидемиология, патогенез, особенности клинического течения, диагностика и лечение): Учебное пособие / М. А. Луцкий. — Воронеж: ВГМА, 2006. — 90 с.
- Луцкий М. А. Роль окислительного стресса в патогенезе развития ишемического инсульта / М. А. Луцкий, В. В. Разуваева, Р. В. Тонких // Журн. теор. и практ. мед. — 2008. — № 4. — С. 409—416.
- Луцкий М. А. Цереброваскулярные заболевания и окислительный стресс / М. А. Луцкий, Р. В. Тонких // Инсульт: приложение к «Журналу невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова». — 2009. — № ... — С. 73—80.
- Методы исследования в неврологии и медгенетике / Е. И. Гусев и др. — М.: Нолидш, 2000. — 33 с.
- Михайленко А. А. Клинический практикум по неврологии / А. А. Михайленко. — СПб.: Фолиант, 2001. — 477 с.
- Неврология / Д. Ф. Штульман и др. — М.: Медпресс-Информ, 2002. — 783 с.
- Нелимфоидные механизмы иммунопатологии / А. М. Земсков и др. — М.: Триада X, 2007. — 455 с.
- Никифоров А. С. Клиническая неврология: учебник в трех томах / А. С. Никифоров, А. Н. Коновалов, А. И. Гусев. — Т. 1. — М.: Медицина, 2002. — 703 с.
- Никифоров А. С. Клиническая неврология: учебник в трех томах / А. С. Никифоров, А. Н. Коновалов, Е. И. Гусев. — Т. 2. — М.: Медицина, 2002. — 792 с.
- Общая неврология / А. С. Никифоров, Е. И. Гусев. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 718 с.
- Петрухин А. С. Неврология детского возраста / А. С. Петрухин. — М.: Медицина, 2004. — 783 с.
- Скворцова В. И. Вторичная профилактика инсульта / В. И. Скворцова, И. Е. Чазова, Л. В. Стаховская. — М., 2002. — 118 с.
- Скворцова В. И. Механизмы повреждающего действия церебральной ишемии и новые терапевтические стратегии / В. И. Скворцова // Журн. невропатол. и психиатр. — М., 2003. — № 9. — С. 20—25.
- Скоромец А. А. Нервные болезни / А. А. Скоромец, А. П. Скоромец, Т. А. Скоромец. — СПб.: Политехника, 2007. — 551 с.
- An in vivo ESR spin-trapping study: free radical generation in rats from formate intoxication — role of the Fenton reaction* / A. Dikalova et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2001. — Vol. 98. — P. 13 549—13 553.
- Andaluz N. Experimental animal models of intracerebral hemorrhage* / N. Andaluz // Neurosurg. Clin. N. Am. — 2002. — Vol. 13, N 1. — P. 385—393.
- Angiotensin II-induced hypertrophy is potentiated in mice overexpressing p22phox in vascular smooth muscle* / D. S. Weber et al. // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. — 2005. — Vol. 288. — P. 37—42.
- Atkin M. A. Oxidative Susceptibility of Un-fractionated Serum or Plasma: Response to Antioxidants in Vitro and to Antioxidant Supplemen-*

- tation / M. A. Akin // Clin. Chem. — 2005. — Vol. 51, N 11. — P. 2138—2144.
- Cecchetti R.* Antioxidant Profile and Early Outcome in Stroke Patients / R. Cecchetti // Stroke. — 2000. — Vol. 31. — P. 2295—2300.
- Chamorro A.* Prognostic Significance of Uric Acid Serum Concentration in Patients With Acute Ischemic Stroke / A. Chamorro // Stroke. — 2002. — Vol. 33, N 4. — P. 1048—1052.
- Chamorro A.* Yin and Yang of Uric Acid in Patients With Stroke / A. Chamorro // Stroke. — 2004. — Vol. 35, N 1. — P. 12.
- Chang C. Y.* Plasma levels of lipophilic antioxidant vitamins in acute ischemic stroke patients: correlation to inflammation markers and neurological deficits / C. Y. Chang // Nutrition. — 2005. — Vol. 21, N 10. — P. 987—993.
- Cherubini A.* Antioxidant profile and early outcome in stroke patients / A. Cherubini // Stroke. — 2000. — Vol. 31. — P. 2295—2300.
- Consumption of High-Pressurized Vegetable Soup Increases Plasma Vitamin C and Decreases Oxidative Stress and Inflammatory Biomarkers in Healthy Humans / C. J. Sanchez-Moreno et al. // Nutr. — 2004. — Vol. 134, N 11. — P. 3021—3025.*
- C-reactive protein risk prediction: low specificity, high sensitivity / W. Koenig et al. // Ann. Intern. Med. — 2002. — Vol. 136. — P. 550—552.*
- Daiber A.* Detection of superoxide and peroxynitrite in model systems and mitochondria by the luminol analogue L-012/ A. Daiber // Free Radic. Res. — 2004. — Vol. 38. — P. 259—269.
- Detection and characterization of the product of hydroethidine and intracellular superoxide by HPLC and limitations of fluorescence / H. Zhao et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2005. — Vol. 102. — P. 5727—5732.*
- Detection of hydrogen peroxide with Amplex Red: interference by NADH and reduced glutathione auto-oxidation/ T. V. Votyakova et al. // Arch. Biochem. Biophys. — 2004. — Vol. 431. — P. 138—144.*
- Di Napoli M.* C-reactive protein and outcome after first-ever ischemic stroke / M. Di Napoli // Stroke. — 2000. — Vol. 31. — P. 238—239.
- Dudley S. C. Jr.* Atrial fibrillation increases production of superoxide by the left atrium and left atrial appendage: role of the NADPH and xanthine oxidases / S. C. Dudley // Circulation. — 2005. — Vol. 112. — P. 1266—1273.
- Fink B.* Detection of intracellular superoxide formation in endothelial cells and intact tissues using dihydroethidium and an HPLC-based assay / B. Fink // Am. J. Physiol. Cell Physiol. — 2004. — Vol. 287. — P. 895—902.
- Functional association of nox1 with p22phox in vascular smooth muscle cells / I. R. Hanna et al. // Free Radic. Biol. Med. — 2004. — Vol. 37. — P. 1542—1549.*
- Gongora M. C.* Role of extracellular superoxide dismutase in hypertension / M. C. Gongora // Hypertension. — 2006. — Vol. 48. — P. 473—481.
- Guzik T. J.* Mechanisms of increased vascular superoxide production in human diabetes mellitus: role of NAD(P)H oxidase and endothelial ni-

- tric oxide synthase / T. J. Guzik // *Circulation*. — 2002. — Vol. 105. — P. 1656—1662.
- Hirvonen T.* Intake of flavonoids, carotenoids, vitamins C and E, and risk of stroke in male smokers / T. Hirvonen // *Stroke*. — 2000. — Vol. 31. — P. 2301—2306.
- Hypoxia-induced alterations in Ca²⁺ mobilization in brain microvascular endothelial cells* / C. Kimura et al. // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2000. — Vol. 279. — P. 2310—2318.
- Increased NADH-oxidase-mediated superoxide production in the early stages of atherosclerosis: evidence for involvement of the renin-angiotensin system* / A. Warnholtz et al. // *Circulation*. — 1999. — Vol. 99. — P. 2027—2033.
- Kambayashi Y.* Reestimation of Cypridina luciferin analogs (MCLA) as a chemiluminescence probe to detect active oxygen species — cautionary note for use of MCLA / Y. Kambayashi // *J. Toxicol. Sci.* — 2003. — Vol. 28. — P. 139—148.
- Kanellis J.* Elevated Uric Acid and Ischemic Stroke: Accumulating Evidence That It Is Injurious and Not Neuroprotective / J. Kanellis // *Stroke*. — 2003. — Vol. 34, N 8. — P. 1956—1957.
- Kelly P. J.* Oxidative Stress and Matrix Metalloproteinase-9 in Acute Ischemic Stroke: The Biomarker Evaluation for Antioxidant Therapies in Stroke (BEAT-Stroke) Study/ P. J. Kelly // *Stroke*. — 2008. — Vol. 39, N 1. — P. 100—104.
- Kimura C.* Superoxide anion impairs contractility in cultured aortic smooth muscle cells / C. Kimura // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2002. — Vol. 283. — P. 382—390.
- Kontoglanni M. D.* Nutrition and Inflammatory Load / M. D. Kontoglanni // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 2006. — Vol. 1083, N 1. — P. 214—238.
- Kuzkaya N.* Interactions of peroxynitrite with uric acid in the presence of ascorbate and thiols: implications for uncoupling endothelial nitric oxide synthase / N. Kuzkaya // *Biochem. Pharmacol.* — 2005. — Vol. 70. — P. 343—354.
- Kuzkaya N.* Interactions of peroxynitrite, tetrahydrobiopterin, ascorbic acid, and thiols: implications for uncoupling endothelial nitric-oxide synthase / N. Kuzkaya // *J. Biol. Chem.* — 2003. — Vol. 278. — P. 22 546—22 554.
- Liu P. K.* Ischemia-reperfusion-related repair deficit after oxidative stress: implications of faulty transcripts in neuronal sensitivity after brain injury / P. K. Liu // *J. Biomed. Sci.* — 2003. — Vol. 10. — P. 4—13.
- Liu Y.* Mitochondrial sources of H₂O₂ generation play a key role in flow-mediated dilation in human coronary resistance arteries / Y. Liu // *Circ. Res.* — 2003. — Vol. 93. — P. 573—580.
- McKeown N. M.* Dietary and nondietary determinants of vitamin K biochemical measures in men and women / N. M. McKeown // *J. Nutr.* — 2002. — Vol. 132. — P. 1329—1334.
- Melanson K. J.* Dietary Factors in Reducing Risk of Cardiovascular Diseases / K. J. Melanson // *Am. J. of Lifestyle Medicine*. — 2007. — Vol. 1, N 1. — P. 24—28.

- Meydani S. N.* Vitamin E and immune response in the aged / S. N. Meydani // *Bibl. Nutr. Dieta.* — 2001. — Vol. 55. — P. 148—158.
- Mezzetti A.* Vitamin E and lipid peroxide plasma levels predict the risk of cardiovascular events in a group of healthy very old people / A. Mezzetti // *J. Am. Geriatr. Soc.* — 2001. — Vol. 49. — P. 533—537.
- Morris M. C.* Vitamin E and cognitive decline in older persons / M. C. Morris // *Arch. Neurol.* — 2002. — Vol. 59. — P. 1125—1132.
- NADPH-induced* contractions of mouse aorta do not involve NADPH oxidase: a role for P2X receptors / C. P. Judkins et al. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2006. — Vol. 317. — P. 644—650.
- Nox1* overexpression potentiates angiotensin II-induced hypertension and vascular smooth muscle hypertrophy in transgenic mice / A. Dikalova et al. // *Circulation.* — 2005. — Vol. 112. — P. 2668—2676.
- Oxidation* of tetrahydrobiopterin leads to uncoupling of endothelial cell nitric oxide synthase in hypertension / U. Landmesser et al. // *J. Clin. Invest.* — 2003. — Vol. 111. — P. 1201—1209.
- Oxidative* events in cell and vascular biology/ D. G. Harrison et al. // *Molecular Mechanisms in Hypertension.* — Abingdon, United Kingdom: Taylor Francis Medical Books, 2006. — P. 297—320.
- Polidori M. C.* Plasma carotenoid and malondialdehyde levels in ischemic stroke patients: relationship to early outcome / M. C. Polidori // *Free Radic. Res.* — 2002. — Vol. 36, N 3. — P. 265—268.
- Rao A. V.* Role of oxidative stress and antioxidants in neurodegenerative diseases / A. V. Rao, B. Balachandran // *Nutr. Neurosci.* — 2002. — N 5. — P. 291—309.
- Sanchez-Moreno C.* Decreased Levels of Plasma Vitamin C and Increased Concentrations of Inflammatory and Oxidative Stress Markers After Stroke / C. Sanchez-Moreno // *Stroke.* — 2004. — Vol. 35, N 5. — P. 163—168.
- Sanchez-Moreno C.* High-Pressurized Orange Juice Consumption Affects Plasma Vitamin C, Antioxidative Status and Inflammatory Markers in Healthy Humans / C. Sanchez-Moreno // *J. Nutr.* — 2003. — Vol. 133, N 7. — P. 2204—2209.
- Seshiah P. N.* Angiotensin II stimulation of NAD(P)H oxidase activity: upstream mediators / P. N. Seshian // *Circ. Res.* — 2002. — Vol. 91. — P. 406—413.
- Shepherd J.* Issues surrounding age: vascular disease in the elderly / J. Shepherd // *Curr. Opin. Lipidol.* — 2001. — Vol. 12. — P. 601—609.
- Skvortsova V. I.* Connection between p53 gene Bam HI RFLP polymorphism with the volume of brain infarction in patients with carotid atherothrombotic ischemic stroke / V. I. Skvortsova // *J. Restorative Neurology Neuroscience.* — 2003. — Vol. 22. — P. 81—85.
- Smith W.* Safety and Efficacy of Mechanical Embolectomy in Acute Ischemic Stroke. Results of the MERCI Trial / W. Smith // *Stroke.* — 2005. — Vol. 36. — P. 1432—1440.
- Tarpey M. M.* Chemiluminescent detection of oxidants in vascular tissue. Lucigenin but not coelenterazine enhances superoxide formation / M. M. Tarpey // *Circ. Res.* — 1999. — Vol. 84. — P. 1203—1211.

- Tzvetanov P.* Increased levels of elastin-derived peptides in cerebrospinal fluid of patients with lacunar stroke / P. Tzvetanov // Clin. Neurol. Neurosurg. — 2008. — Vol. 110, N 3. — P. 239—244.
- Ullegaddi R.* Antioxidant supplementation with or without B-group vitamins after acute ischemic stroke: a randomized controlled trial / R. Ullegaddi // JPEN J. Parenter. Enteral. Nutr. — 2006. — Vol. 30, N 2. — P. 108—114.
- Vascular oxidant stress enhances progression and angiogenesis of experimental atheroma* / J. J. Kharti et al. // Circulation. — 2004. — Vol. 109. — P. 520—525.
- Winbeck K.* Elevated C-reactive protein is associated with an increased intima to media thickness of the common carotid artery/ K. Winbeck // Cerebrovasc. Dis. — 2002. — Vol. 13. — P. 57—63.
- Zaremba J.* Early TNF-alpha levels correlate with ischemic stroke severity / J. Zaremba // Acta Neurol. Scand. — 2001. — Vol. 104. — P. 288—295.
- Zhao H.* Superoxide reacts with hydroethidine but forms a fluorescent product that is distinctly different from ethidium: potential implications in intracellular fluorescence detection of superoxide / H. Zhao // Free Radic. Biol. Med. — 2003. — Vol. 34. — P. 1359—1368.

**Михаил Александрович Луцкий,
Игорь Эдуардович Есауленко,
Андрей Михайлович Земсков**

**ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС
ПРИ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЯХ
И ИНСУЛЬТЕ**

Зав. редакцией *Т. П. Осокина*
Научный редактор *Н. В. Кирсанова*
Художественный редактор *С. Л. Андреев*
Художник *В. Ф. Киселев*
Технический редактор *Н. А. Биркина*
Корректор *Е. И. Оборотова*
Компьютерная верстка *А. В. Челюканов*

Подписано к печати 20.01.2012. Формат бумаги 60×90¹/₁₆. Бумага
офсетная № 1. Гарнитура Таймс. Печать офсетная. Усл. печ. л.
12,125. Уч.-изд. л. 13,0. Тираж 500 экз.
Заказ № 7911.

ОАО «Издательство «Медицина».
107140, Москва, В. Красносельская, д. 17А, стр. 1Б.

Отпечатано в ОАО «Можайский полиграфический комбинат».
143200, г. Можайск, ул. Мира, 93.
www.oaomprk.ru, www.oaompk.rф тел.: (495) 745-84-28, (49638) 20-685

ISBN 978-5-225-10018-6





МЕКСИДОЛ®

Эталон антиоксидантной нейропротекции

Применение Мексидола®
в неврологии:

Острые нарушения мозгового кровообращения

Энцефалопатии различного генеза

Черепно-мозговая травма и ее последствия

Легкие когнитивные расстройства
атеросклеротического генеза

Синдром вегетативной дистонии

Тревожные расстройства при невротических и
неврозоподобных состояниях

В клинической практике с 1996 года

www.mexidol.ru
www.pharmasoft.ru



ВОЗРОЖДАЮТ
ЭНЕРГИЮ
ЖИЗНИ





Дмитрий Михаил Александрович —
заведующий кафедрой неврологии Воронежской
государственной медицинской академии имени
Н. Н. Бурденко, доктор медицинских наук,
профессор, академик РАН, член-корреспондент РАМН,
Заслуженный деятель науки РФ, автор более
100 публикаций, в том числе
учебников и монографий.



Владимир Владимирович —
заведующий кафедрой неврологии
Воронежской государственной
медицинской академии имени
Н. Н. Бурденко, доктор медицинских наук,
профессор, академик РАН, член-корреспондент
РАМН, Заслуженный деятель науки РФ,
автор более 100 публикаций,
в том числе учебников и монографий.



Земсков Андрей Михайлович —
заведующий кафедрой микробиологии,
вирусологии и иммунологии Воронежской
государственной медицинской академии имени
Н. Н. Бурденко, доктор медицинских наук,
профессор, академик РАН и МАН,
Заслуженный деятель науки РФ, автор более
500 публикаций, 40 книг, в том числе учебников,
учебно-методических пособий и монографий.
Награжден золотой медалью имени И. М. Сеченова
за лучшую монографию 2004 года по иммунологии
и серебряной медалью им П. А. Капицы за
авторство научного открытия № 257.

