

УДК 616.12-018.74-008.6:616.831-005]:615.22

*Н.В. Васильєва, І.І Кричун, А.І. Мельник¹***МЕДИКАМЕНТОЗНА КОРЕКЦІЯ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ
ТА МІНІМАЛІЗАЦІЯ ВПЛИВУ ОКСИДАНТНОГО СТРЕСУ
ПРИ ДИСЦИРКУЛЯТОРНІЙ ЕНЦЕФАЛОПАТІЇ**

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

¹Чернівецький обласний медичний діагностичний центр

Резюме. Стаття присвячена питанням патогенетичної корекції ендотеліальної дисфункції та нормалізації процесів пероксидного окиснення ліпідів при дисцир-

куляторній енцефалопатії з використанням ендотеліотропних та антиоксидантних препаратів.

Ключові слова: дисциркуляторна енцефалопатія, тіотриазолін, глутаргін.

Вступ. Проблема цереброваскулярних захворювань (ЦВЗ) в Україні та світі є однією з найактуальніших у сучасній клінічній медицині у зв'язку зі значною частотою їх розвитку, великим відсотком інвалідизації та смертності [3, 4]. Хронічні форми становлять близько 90 % випадків у структурі ЦВЗ. Ці аспекти визначають актуальність і пріоритетність вивчення проблеми судинних захворювань головного мозку. Найактуальнішими з них є питання вивчення різноманітних механізмів, що призводять до розвитку дисциркуляторної енцефалопатії (ДЕ), а також шляхи їх корекції. Встановлено, що одним із ключових моментів у патогенезі ДЕ є розвиток ендотеліальної дисфункції та оксидантного стресу [1, 2]. Використання за цих умов препаратів, які володіють ендотеліотропною та антиоксидантною діями, є виправданим та логічним.

Мета дослідження. Удосконалення лікувальних заходів у хворих на ДЕ II стадії шляхом застосування глутаргину та тіотриазоліну в комплексній терапії.

Матеріал і методи. Обстежено 110 хворих на ДЕ II стадії, причиною якої були ЦА – у 42 осіб та ГХ – у 68 осіб. Середній вік обстежених хворих склав $55,3 \pm 8,59$ року. Пацієнти перебували на лікуванні в неврологічних відділеннях поліклінік та стаціонарів м. Чернівці. Всі пацієнти були розподілені на дві групи. Перша група отримувала комплексне лікування згідно з клінічним протоколом. Пацієнти другої групи додатково отримували глутаргін (4 % розчин в/в по 100 мл протягом 14 діб) та тіотриазолін (1 % розчин в/м по 2 мл протягом 14 діб).

Групу контролю склали 28 практично здорових осіб, середній вік яких становив 35-60 років.

У всіх пацієнтів вивчався клініко-неврологічний стан, проводилися загальноприйняті лабораторні обстеження, рутинні інструментальні методи обстеження: ЕКГ, РЕГ, транскраніальна УЗДГ, ЕхоЕС, ЕЕГ, КТ.

Кров для імуноферментних та біохімічних методів дослідження збирали з ліктьової вени вранці, натщесерце до лікування (на 1-3-тю добу госпіталізації) і після проведеної терапії (на 14-15-ту добу).

Вміст у крові фібронектину, розчинних форм sVCAM-1 і sE-селектину досліджували імуноферментним аналізом із використанням реактивів фірми “Beckman Coulter” (США). Активність ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) визначали біохімічно на спектрофотометрі “СФ-46” (Росія) за допомогою реактивів (“Buhlmann Lab. AG”, Швейцарія).

У роботі використовували набори реактивів для імуноферментного визначення вмісту в плазмі крові APO1/Fas (CD95), sFas-L, білка p53, фактора некрозу пухлин α (TNF- α), зв'язаного з фактором некрозу пухлин апоптозіндукуючого ліганду (sTRAIL) (Diaclone Res., Франція) та біохімічного дослідження активності каспаз-1, -3, -8 (BioVision, США) з реєстрацією на ридері “Уніплан-М” (Росія).

Стан оксидантної системи (ОС) вивчали за показниками процесу пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ). З цією метою спектрофотометрично досліджували вміст сполук з ізольованими подвійними зв'язками (ІПЗ) – 220 нм, дієновими кон'югатами (ДК) – 232 нм, кетодієнами та спряженими триєнами (КД і СТ) – 278 нм із розрахунку на 1 мл крові. Вміст малонового альдегіду (МА) визначався за його реакцією з тіобарбітуровою кислотою.

Стан захисної ОС оцінювали за активністю глутатіон-трансферази (ГТ) [КФ 2.5.1.18] і визначали в ммоль на 1 мл плазми в 1 хвилину. Методика побудована на принципі знаходження кількості відновленого глутатіону (GSH), яка пішла на кон'югацію з 1-хлор-2,4-динітробензолом під дією ферменту плазми крові. Про активність глутатіонпероксидази (ГП) [КФ 1.11.1.9] судили за кількістю GSSG, що утворився при знешкодженні пероксиду водню в глутатіонпероксидазній реакції і виражали в ммоль на 1 мл крові за 1 хвилину.

Статистична обробка матеріалів дослідження виконувалася з використанням різних критеріїв значимості диференційовано – залежно від типу вихідних даних. Так, для парних досліджень у динаміці процесу був використаний парний критерій Стьюдента, для показників, виражених у долях одиниці або процентах – використовувалося кутове Фі-перетворення Фішера. Статистич-

ну обробку отриманих результатів виконували за допомогою програми "BioStat" та програми Excel з пакета програм Microsoft Office 2007.

Результати дослідження та їх обговорення. Після проведеного лікування з використанням глутаргіну та тіотриазоліну в групі хворих на атеросклеротичну ДЕ відбувалося статистично вірогідне покращання загального самопочуття та зменшення скарг на головний біль і запаморочення (до лікування – 73,33 %, після лікування – 53,33 %, $p < 0,05$).

При атеросклеротичній ДЕ використання глутаргіну призводило до нормалізації до контрольних значень рівнів у плазмі крові АПФ (до лікування – $0,730 \pm 0,044$, після лікування – $0,377 \pm 0,038$ од/л за 1 год, $p < 0,001$), sVCAM-1 (до лікування – $9,23 \pm 0,70$, після лікування – $4,21 \pm 0,44$, $p < 0,01$) і sE-селектину (до лікування – $6,62 \pm 0,60$, після лікування – $3,18 \pm 0,36$ пг/мл, $p < 0,01$) при зниженні рівня фібрoneктину (до лікування – $643,10 \pm 35,39$, після лікування – $314,60 \pm 33,34$ мкг/мл, $p < 0,001$), який, проте, до кінця лікування не досягав значень контрольної групи.

Аналіз впливу глутаргіну на апоптичну активність показав, що у хворих на атеросклеротичну ДЕ відбувалося під його впливом зниження рівня каспаз-1-3.

Використання глутаргіну у хворих на гіпертонічну ДЕ призводило до зниження активності

АПФ (до лікування – $0,719 \pm 0,031$, після лікування – $0,479 \pm 0,040$ од/л за 1 год, $p < 0,001$) та плазмової концентрації фібрoneктину (до лікування – $591,90 \pm 33,95$, після лікування – $394,80 \pm 36,51$ мкг/мл, $p < 0,01$), а рівні sVCAM-1 (до лікування – $18,27 \pm 1,27$, після лікування – $8,68 \pm 1,56$ нг/мл, $p < 0,001$) і sE-селектину (до лікування – $6,06 \pm 0,48$, після лікування – $3,57 \pm 0,42$ пг/мл, $p < 0,02$) знижувалися навіть до контрольних значень.

Показники ініціальних факторів апоптозу в групі хворих на гіпертонічну ДЕ змінювалися менш суттєво. Так, до контрольного рівня знижувалася тільки плазмова концентрація TNF- α (до лікування – $62,13 \pm 4,00$, після лікування – $37,05 \pm 3,29$ пг/мл, $p < 0,001$), а рівні sCD95 (до лікування – $498,60 \pm 27,76$, після лікування – $395,50 \pm 24,18$ пг/мл, $p < 0,05$) та sFasL (до лікування – $845,70 \pm 36,07$, після лікування – $653,30 \pm 35,85$ пг/мл, $p < 0,05$) знижувалися не суттєво і не досягали контрольних значень.

Аналіз проведеного дослідження продемонстрував, що при використанні в комплексному лікуванні тіотриазоліну відбувається позитивна динаміка перебігу захворювання у групах пацієнтів із ДЕ різного генезу. Як видно із даних (табл. 1), всі показники до лікування змінювалися статистично вірогідно при порівнянні з контрольною групою. При дослідженні стану ОС крові у хворих на ДЕ встановлена гіперактивація проце-

Таблиця 1

Динаміка показників оксидантної системи крові у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію, (M \pm m)

Показники	Контрольна група, n=28	До лікування, n=60	Після комплексного лікування + тіотриазолін, n=30
Малоновий альдегід, мкмоль /л еритроцитів	20,22 \pm 0,23	37,51 \pm 0,53 $p < 0,001$	23,95 \pm 0,13 $p > 0,05$
Ізольовані подвійні зв'язки, E 220/мл крові	3,12 \pm 0,073	5,56 \pm 0,05 $p < 0,001$	4,65 \pm 0,03 $p < 0,01$
Дієнові кон'югати, E 232/мл крові	1,10 \pm 0,042	3,52 \pm 0,06 $p < 0,001$	2,25 \pm 0,04 $p < 0,001$
Кетодієни і спряжені триєни, E 278/мл крові	0,93 \pm 0,039	1,29 \pm 0,03 $p < 0,001$	1,11 \pm 0,07 $p > 0,05$

Примітка. p — вірогідність по відношенню до контрольної групи

Таблиця 2

Динаміка показників глутатіонової антиоксидантної системи крові у хворих на ДЕ (M \pm m)

Показники	Контрольна група n=27	До лікування, n=60	Після комплексного лікування + тіотриазолін, n=30
Глутатіон-трансфераза, нмоль/мл плазми \times хв	69,41 \pm 1,18	98,36 \pm 0,73 $p < 0,001$	76,81 \pm 0,23 $p > 0,05$
Глутатіон-пероксидаза, ммоль/мл крові \times хв	20,46 \pm 0,46	12,35 \pm 0,25 $p < 0,001$	13,95 \pm 0,21 $p < 0,001$

Примітка. p — вірогідність по відношенню до контрольної групи

сів ПОЛ у групі хворих до лікування, що супроводжувалося значним зростанням рівнів сполук з ПЗ, КД і СТ і, особливо, МА – на 66 % та ДК – у 2,2 раза. Після проведеного комплексного лікування із застосуванням тіотриазоліну встановлено нормалізація рівня МА, КД і СТ. Під впливом комплексного лікування із застосуванням вказаних препаратів у крові нормалізується рівень сполук із ПЗ, КД і СТ ($p > 0,05$).

Підвищення генерації активних форм кисню викликало відповідну реакцію захисної глутатионової системи крові (табл. 2).

Аналіз показників антиоксидантної системи показав, що в групі хворих до лікування активність глутатионпероксидазної реакції зменшилась на 34 % при одночасному зростанні активності ГТ на 39 %. Зростання активності ГТ ймовірно пов'язане зі швидкістю утворення глутатионових кон'югатів і може розглядатись як адаптаційна реакція.

Суттєві зміни відбуваються з боку антиоксидантної системи після комплексного лікування з тіотриазоліном у порівнянні з контрольною групою: активність обох ферментів майже дорівнювала показникам контрольної групи ($p > 0,05$).

Висновки

1. При лікуванні хворих на дисциркуляторну енцефалопатію доведена ефективність використання вітчизняного препарату глутаргін, який за рахунок вмісту в ньому умовно незамінної амінокислоти аргініну покращував функцію ендотелію в обстеженого контингенту хворих, що проявля-

лося вірогідним зменшенням більшості досліджуваних показників ендотеліальної дисфункції та зменшенням концентрації в плазмі крові ініціальних та ефекторних чинників апоптозу.

2. Після проведення комплексного лікування із застосуванням тіотриазоліну спостерігалася нормалізація окремих показників, які вивчалися. Встановлено, що тіотриазолін діє на первинні ланки процесу пероксидного окиснення ліпідів і нормалізує більшість показників оксидантної та антиоксидантної глутатионової систем крові.

Перспективи подальших досліджень. Порівняння ефективності різних ендотеліотропних засобів та препаратів з антиоксидантними властивостями.

Література

1. Вміст у плазмі крові деяких маркерів пошкодження ендотелію та показники ендотеліозалежної вазодилатації у хворих на різні типи вегетосудинної дистонії / І.І. Кричун, М.О. Гінгуляк, М.В. Сарабеева [та ін.] // Вісн. Укр. мед. стомат. академії. – 2010. – Т. 10, вип. 3 (31), частина 1. – С. 188-192.
2. Малахов В.О. Клітинно-мембранні аспекти патогенезу, лікування і профілактики початкових стадій хронічних церебральних ішемій: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня докт. мед. наук / В.О. Малахов; Харк. мед. акад. післядипл. освіти. – Х., 2004. – 37 с.
3. Мищенко Т.С. Достижения в области сосудистых заболеваний головного мозга за последние 2 года / Т.С. Мищенко // Здоров'я України. – 2010. – № 5. – С. 12-13
4. Мищенко Т.С. Епідеміологія неврологічних захворювань в Україні / Т.С. Мищенко // *НейроNews*. – 2008. – № 3. – С. 76-78.

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ КОРРЕКЦИЯ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И МИНИМАЛИЗАЦИЯ ВЛИЯНИЯ ОКСИДАНТНОГО СТРЕССА ПРИ ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

Н.В. Васильева, И.И. Кричун, А.И. Мельник¹

Резюме. Статья посвящена вопросам патогенетической коррекции эндотелиальной дисфункции и нормализации процессов пероксидного окисления липидов при дисциркуляторной энцефалопатии с использованием эндотеліотропных и антиоксидантных препаратов.

Ключевые слова: дисциркуляторная энцефалопатия, тиотриазолин, глутаргин.

PHARMACOLOGICAL THERAPY OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND IMPACT MINIMIZATION OF OXIDATIVE STRESS IN PATIENTS WITH DYSIRCULATORY ENCEPHALOPATHY

N.V. Vasylieva, I.I. Krychun, A.I. Melnyk¹

Abstract. The article deals with the questions of pathogenetical treatment of endothelial dysfunction and free radical lipid oxidation in patients with dyscirculatory encephalopathy with using endotheliotropic medications and antioxidative medicines.

Key words: dyscirculatory encephalopathy, thiotriazolin, glutargin.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsy)
¹Regional diagnostic center (Chernivtsy)

Рецензент – проф. О.І. Волошин

Buk. Med. Herald. – 2015. – Vol. 19, № 1 (73). – P. 23-25

Надійшла до редакції 15.12.2014 року