

Н.В. Верлан

## СИСТЕМА ГЛУТАТИОНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ МЕКСИДОЛОМ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИЕЙ

Государственный институт усовершенствования врачей (Иркутск)

*Изучены глутатион (GSH) и его ферменты у пациентов 62–79 лет с хронической церебральной ишемией при терапии мексидолом. Было установлено повышение концентрации GSH в эритроцитах и возрастание активности глутатионпероксидазы в эритроцитах и в плазме. Более выраженные изменения в системе GSH зарегистрированы в группе больных, имевших сопутствующие заболевания.*

**Ключевые слова:** церебральная ишемия, система глутатиона, мексидол

## SYSTEM OF GLUTATHIONE IN PATIENTS WITH CHRONIC CEREBRAL ISCHEMIA IN TREATMENT WITH MECSIDOL

N.V. Verlan

Irkutsk State Institute of Physicians Training, Irkutsk

*System of GSH and its enzymes have been researched in patients aged 62–79 years old with chronic cerebral ischemia in treatment with Mecsidol. It was revealed, that GSH concentration in erythrocytes was elevated and glutathione peroxidase activity in erythrocytes and plasma was increase. The much more expressed changes in glutathione system are registered in patients with concomitant diseases.*

**Key words:** cerebral ischemia, system of glutathione, Mecsidol

В современной неврологии особое место занимает проблема церебральных сосудистых расстройств (ЦСР), поскольку широкая распространенность, высокий уровень летальности и инвалидизации больных трудоспособного возраста наблюдаются во многих экономически развитых странах [3]. В структуре ЦСР преобладают ишемические нарушения мозгового кровообращения. В последние годы наблюдается тенденция к увеличению частоты случаев хронической церебральной ишемии (ХЦИ) – дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ).

Несмотря на различие причин, вызывающих ишемию головного мозга (ИГМ), механизмы ее развития во многом универсальны. Дефицит кислорода в условиях ИГМ приводит к быстрому расстройству функционирования прооксидантной и антиоксидантной систем, в норме формирующих стабильный энергетический гомеостаз [5]. При этом развивается нарушение деятельности основных антиоксидантных ферментов, таких, как супероксиддисмутаза, глутатионзависимых ферментов – глутатионпероксидазы (ГПО), глутатионтрансферазы (ГТ), глутатионредуктазы (ГР), каталазы [1, 7].

Основной функцией системы глутатиона (GSH) является защита клеток от активных форм кислорода (АФК), выработка которых значительно повышается при ИГМ. Антиоксидантная защита организма от воздействия перекиси водорода осуществляется GSH и каталазой, но в митохондриях, где каталаза отсутствует, антиоксидантная защита осуществляется GSH, особенно в головном мозге, где каталаза вообще отсутствует [2, 4, 6]. Все

это дает основание считать, что GSH играет важную роль в процессах при ИГМ, однако, состояние системы GSH при церебральной ишемии изучено недостаточно, и сведения о ее роли являются неоднозначными.

Одним из перспективных современных методов лечения ИГМ является нейропротекторная терапия, заключающаяся в применении лекарств, воздействующих на метаболическую защиту мозга. Мексидол – 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат представляет собой препарат, оказывающий положительное влияние на энергосинтетические функции митохондрий. Данные о действии мексидола на систему GSH при ХЦИ отсутствуют.

### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение содержания GSH и его ферментов в плазме и в эритроцитах у больных старших возрастных групп с ХЦИ гипертонического и атеросклеротического генеза при лечении мексидолом.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 18 больных обоего пола в возрасте от 62 до 79 лет с ХЦИ на фоне артериальной гипертензии (АГ) атеросклероза. Контрольную группу составили 16 человек, не страдающих этой патологией. Для определения активности ферментов метаболизма GSH забор венозной крови проводился строго утром натощак после предварительной обработки кожных покровов этиловым спиртом. Пробы центрифугировали при 8000 оборотах в минуту в течение 15 минут для разделения плазмы и эритроцитов. Эритроциты промывали физиологическим раствором, затем гемолизировали

Таблица 1

Показатели системы глутатиона в крови у больных с хронической церебральной ишемией

Показатель		Контрольная группа (n = 16)	Больные до лечения (n = 18)	Больные после лечения (n = 15)
GSH	Эритроциты	2,19 ± 0,22	2,10 ± 0,10*	2,90 ± 0,12*
	Плазма	0,027 ± 0,004	0,036 ± 0,008*	0,032 ± 0,006
ГПО	Эритроциты	23,97 ± 3,66	21,58 ± 1,47*	26,30 ± 1,62*
	Плазма	2,28 ± 0,35	1,84 ± 0,15*	2,36 ± 0,12*
ГР	Эритроциты	2,98 ± 0,37	1,69 ± 0,12*	2,45 ± 0,48
	Плазма	0,35 ± 0,03	0,38 ± 0,03*	0,36 ± 0,05
ГТ	Эритроциты	4,07 ± 0,49	9,59 ± 1,17*	7,54 ± 0,32*
	Плазма	1,40 ± 0,25	1,39 ± 0,17	1,35 ± 0,28

Примечание: звездочками отмечены достоверные различия показателей.

ли холодной дистиллированной водой в соотношении 1 : 3 и центрифугировали 15 мин. при 8000 оборотах в минуту. Полученную надосадочную жидкость использовали как ферментный препарат. Часть плазмы и гидролизата осаждали 5% сульфосалициловой кислотой в соотношении 1 : 1 и 1 : 2 соответственно и определяли GSH с 5',5-дитиобис-2-нитробензоатом [4]. Активность ГР, ГПО и ГТ определяли на спектрофотометре СФ-26. Мексидол вводился по 200 мг внутримышечно 10 дней, затем назначался в таблетках по 125 мг два раза в день в течение следующих 10 дней. Результаты исследований анализировались по методам математической статистики. Серии сравнивались по дисперсиям (критерий *F*) и средним (критерии *t* и *d*). Различия считали значимыми при *p* < 0,05.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У пациентов с ХЦИ на фоне АГ отмечено повышение концентрации GSH в плазме на 13 % по сравнению с контрольной группой, в эритроцитах его количество не изменялось. Происходило снижение активности ГПО и в плазме и в эритроцитах на 19 и 10 % соответственно. Уровень ГР в плазме возрос на 8,5 %, а в эритроцитах уменьшился на 44 %. Наиболее выраженные сдвиги отмечены в содержании ГТ: в эритроцитах концентрация увеличилась более чем в два раза, в плазме же уровень этого фермента практически не изменился (табл. 1).

Различия между показателями у больных и лиц контрольной группы были статистически достоверными (*p* > 0,05).

Обращает на себя внимание тот факт, что значительно уменьшалась активность ГПО, не только в плазме, но и в эритроцитах. Видимо, в условиях ишемии снижаются компенсаторные возможности глутатионовой антипероксидной системы. Учитывая то, что ГПО в клетках сосредоточена в митохондриях и в цитозоле, имеет очень широкий «фронт работ», при недостаточности этого фермента можно прогнозировать ухудшение функционального статуса больных с ХЦИ. Выявленное

уменьшение уровня ГР в эритроцитах на фоне повышенной активности ГТ может свидетельствовать об активизации работы ферментов синтеза для поддержания уровня глутатиона или индукции метаболитами ГТ, необходимой для процессов обезвреживания обменных продуктов. Выраженность изменений в системе GSH зависела от степени тяжести ДЭ и наличия сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких).

Наиболее значимые изменения в системе GSH после терапии мексидолом зафиксированы в активности ГПО и ГТ. У больных ДЭ после лечения мексидолом повысилась активность ГПО в эритроцитах и в плазме и снизилась активность ГТ в эритроцитах (*p* < 0,05) по сравнению с ее активностью до лечения у этих же больных. Таким образом, нашими исследованиями было показано, что лечение ХЦИ препаратом нейропротекторного действия — мексидолом — приносит положительный результат. После использования этого препарата мы наблюдали нормализацию показателей системы глутатиона, которые совпадали с клиническими данными.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Влияние фенobarбитала, ионола и сАМР на активность ферментов метаболизма глутатиона / Л.С. Колесниченко, В.И. Кулинский, Н.С. Манторова, Л.А. Шапиро и др. // Укр. биохим. журнал. — 1990. — Т. 110, № 4. — С. 6–66.
2. Кулинский В.И. Активные формы кислорода и оксидативная модификация макромолекул: польза, вред и защита / В.И. Кулинский // Соровский образовательный журнал. — 1999. — № 1. — С. 2–7.
3. Скворцова В.И. Медицинская и социальная значимость проблемы инсульта / В.И. Скворцова // Качество жизни. — 2004. — Т. 4, № 2. — С. 10–12.
4. Anderson M.E. Enzymatic and chemical methods for the determination of glutathion / M.E. Anderson // Glutathion, pt A. — 1989. — P. 339–366.

5. Cerubini A. Antioxidant profile and early outcome in stroke patients /A. Cerubini, M.S. Polidory, M. Bregncchi // Stroke. — 2000. — Vol. 31, N 10. — P. 2295–3000.

6. Chronic exposure to subtoxic levels of peroxidized lipids suppresses mucosal cell turnover

in rat small intestine and reversalbyglutathione / S. Tsunada, R. Iwekiri, T. Noda, K. Fujimoto // Dig. Dis. Sci. — 2003. — Vol. 48, N 1. — P. 210–222.

7. Sies H. Glutatione and its role in cellular functions / H. Sies // Free Radicals Biol. Med. — 1999. — Vol. 27, N 9–10. — P. 916–921.