

УДК: 616.8-008+615.27

Ю.Н. Сорокин

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИОКСИДАНТОВ ПРИ НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Резюме. В статье на примере особенностей развития клинической картины и изменений показателей окислительно-антиоксидантного баланса при рассеянном склерозе показана определенная стадийность их динамики, что требует учета при назначении истинных антиоксидантов (препаратов с антирадикальными свойствами) при острых процессах или хронических заболеваниях, протекающих с выраженными обострениями. Такие средства должны назначаться только в первую фазу сдвига баланса про- и антиоксидантных механизмов с целью ограничения активности свободно-радикальных процессов. Назначение их в другие периоды развития патологического процесса будет приводить к угнетению эндогенных антиоксидантных систем и препятствовать развитию саногенетических механизмов.

Ключевые слова: рассеянный склероз, антиоксидант, каталаза, мочевая кислота и церулоплазмин, малоновый диальдегид, перекисный гемолиз эритроцитов, осмотическая резистентность эритроцитов.

Препараты с антиоксидантными свойствами при различной неврологической патологии применяются достаточно широко, что является патогенетически обоснованным [1, 2, 3, 6]. В то же время, однозначных рекомендаций по применению препаратов-антиоксидантов при острой и хронической патологии нервной системы и при различных стадиях патологического процесса нет [8, 11]. Вместе с тем необходимо различать заболевания нервной системы, протекающие с наличием стадий обострения и ремиссий, и заболевания, имеющие монотонное течение. Одним из представителей первых из них является рассеянный склероз (РС).

При РС данные об изменении показателей окислительно-антиоксидантного баланса при различных типах течения заболевания и стадиях развития клинической симптоматики достаточно противоречивы. В целом, при ремиттирующем типе течения РС показано снижение уровня различных антиоксидантов в стадии обострения и повышение их содержания при достижении ремиссии, и обратные соотношения различных прооксидантов. При прогрессирующих типах течения РС наблюдается истощение антиоксидантных систем и активация окислительных механизмов [4].

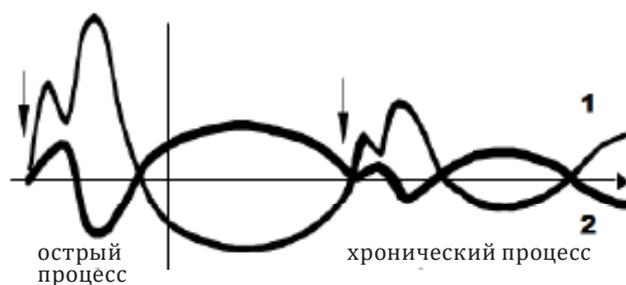
В то же время отмечено, что наибольшую активность антиоксидантные механизмы

имеют в начальный период развития РС, что отражает лучшую компенсацию оксидантного сдвига на этой стадии развития заболевания. При этом выявлено повышение уровня каталазы сыворотки крови и перекисной резистентности эритроцитов при обострении, что расценивается как компенсаторный механизм ограничения окислительного стресса при активации патологического процесса [5]. Содержание мочевой кислоты имеет обратную корреляцию со скоростью прогрессирования и длительностью заболевания, тяжестью состояния по шкале EDSS и количеством активных очагов на МРТ [9, 10].

Вместе с тем, динамика развертывания клинической картины в стадиях обострения и ремиссии РС характеризуется волнообразностью изменений, что соответствует определенной периодичности сдвигов баланса про- и антиоксидантных механизмов при остром и хроническом повреждении (рис. 1).

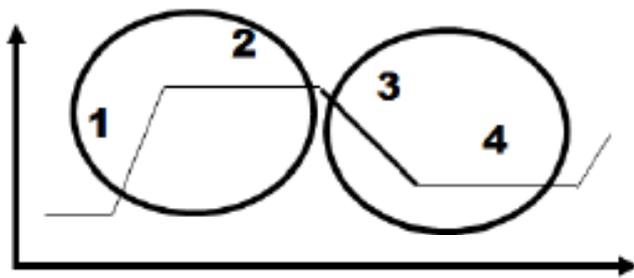
В связи этим целью исследования было определить принципы применения лекарственных средств с антиоксидантными механизмами действия при острой и хронической патологии нервной системы и при различных стадиях патологического процесса на примере особенностей развития клинической картины и изменений показателей окислительно-антиоксидантного баланса при РС.

Материал и методы исследования. В проспективном когортном обсервационном исследовании текущей клинической практики проведено обследование 131 больного РС (70 — с ремиттирующим типом течения и 61 — с пер-



(по Барабов В.А., Сутковой Д.А., 1997, с дополн.)

Рис.1. Схема соотношения про- (1) и антиоксидантной (2) активности в адаптационном процессе (стрелкой показан момент стрессорного воздействия)



- 1 — нарастание симптоматики (P1)
- 2 — стабилизация на высоте ухудшения (P2)
- 3 — регресс неврологического дефицита (P3)
- 4 — стабилизация на высоте улучшения (P4)

Рис. 2. Стадийность развития клинических проявлений при РС

вично- и вторично-прогредиентным, 100 женщин и 31 мужчина, средний возраст — $35,9 \pm 10,9$ лет, возраст дебюта — $26,9 \pm 9,5$ лет, длительность болезни — $9,1 \pm 7,6$ лет, тяжесть состояния по шкале EDSS — $4,3 \pm 1,8$ балла). Группу контроля (К) составили 56 практически здоровых лиц (по 28 мужчин и женщин), средний возраст — $31,8 \pm 8,0$ года.

Из показателей про- и антиоксидантных систем в сыворотке крови определяли содержание церулоплазмينا (ЦП, мг/л) и мочевой кислоты (МК, мкмоль/л), а в эритроцитах — активность каталазы (КАТ, %), уровень малонового диальдегида (МДА, мкмоль/л), перекисный гемолиз (ПГЭ, %) и осмотическую резистентность эритроцитов (ОРЭ, %).

При этом (рис. 2) в стадии обострения при ремиттирующем типе течения РС были выделены [7] периоды нарастания (P1) симптоматики и стабилизации (P2) на высоте клинического ухудшения (в среднем — $12,1 \pm 15,4$ дня и $9,8 \pm 23,1$ недели соответственно), а в стадии ремиссии — периоды регресса (P3) неврологического дефицита и стабилизации (P4) на высоте клинического улучшения ($15,4 \pm 17,5$ дня и $27,7 \pm 28,4$ недели соответственно).

Статистический анализ. Вычисляли среднее значение признака и стандартное откло-

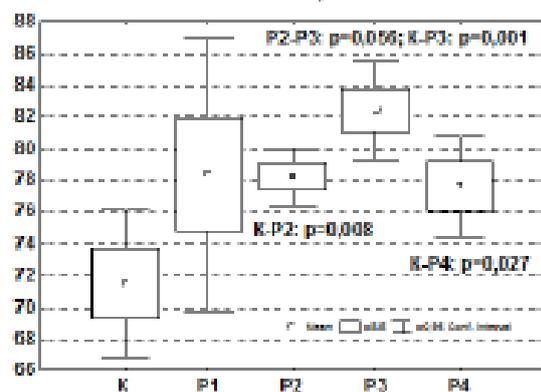
нение ($M \pm s$). Сравнение групп проводили с помощью непараметрических U-критерия Манна-Уитни и метода Краскела-Уоллиса (процедура дисперсионного анализа ANOVA). Для сравнения данных в различных состояниях в одной и той же группе использовали критерий знаков и критерий Вилкоксона для парных сравнений. Для определения степени и знака зависимости использовали корреляционный анализ Спирмена. Статистический анализ проводился при помощи программы STATISTICA 6.0.

Результаты и обсуждение. В период нарастания клинической симптоматики наблюдалось повышение уровня таких антиоксидантов как каталаза, мочевая кислота и церулоплазмин на фоне увеличения концентрации малонового диальдегида (при ремиттирующем типе РС). Такие изменения отражают активность свободнорадикальных механизмов на начальном этапе разрушения структур нервной системы, что обуславливает, в свою очередь, активацию антиоксидантных систем. Свидетельством активности метаболических процессов в этот период являются и повышенные значения перекисного гемолиза и осмотической резистентности эритроцитов (рис. 3–5).

В период стабилизации неврологического дефицита отмечается снижение содержания как про-, так и антиоксидантов. Такая динамика свидетельствует о компенсаторном расходовании антиоксидантов, итогом чего является снижение активности свободнорадикальных механизмов и прекращение дальнейшего развития патологического процесса. Стабилизацию баланса про- и антиоксидантов отражает и повышение устойчивости мембран эритроцитов при значительном снижении показателей перекисного гемолиза и осмотической резистентности эритроцитов.

В период обратного развития неврологической симптоматики выявлено повыше-

Каталаза эритроцитов в динамике развития клинической картины РС



Малоновый диальдегид эритроцитов в динамике развития клинической картины при ремиттирующем (1) и прогредиентном (2) РС

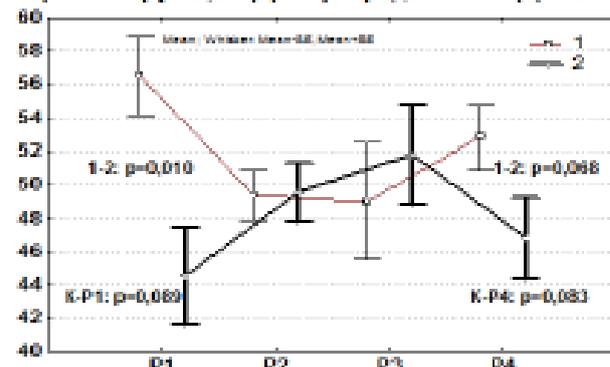


Рис. 3. Содержание каталазы (%) и малонового диальдегида (мкмоль/л) эритроцитов у больных РС в различные периоды развития клинической картины

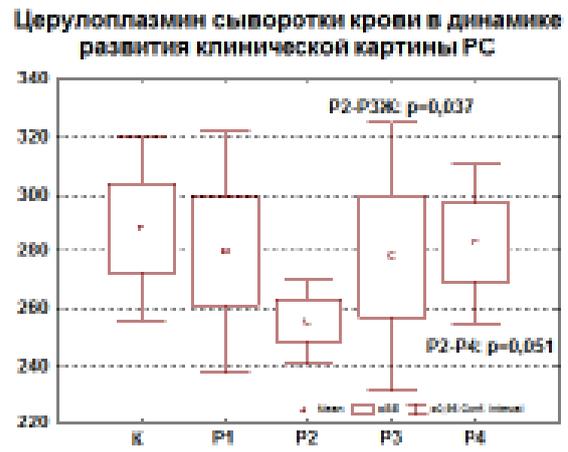
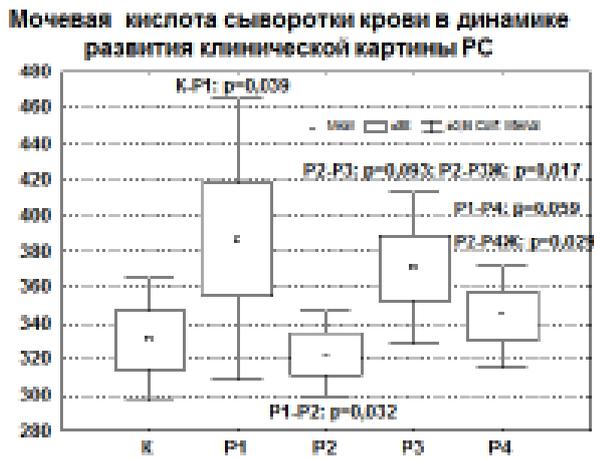


Рис. 4. Содержание мочевой кислоты (мкмоль/л) и церулоплазмينا (мг/л) сыворотки крови у больных РС в различные периоды развития клинической картины

ние уровня исследуемых антиоксидантов (особенно выраженное в женской когорте) и сохранение показателей прооксидантных систем на прежнем уровне, что связано, вероятно, с повышением активности эндогенных антиоксидантных систем и нивелировании активности свободнорадикальных процессов. Активность метаболических механизмов на этом этапе отражает и повышение показателей перекисного гемолиза и осмотической резистентности эритроцитов.

При стабилизации клинической картины на высоте клинического улучшения наблюдается снижение активности про- и антиоксидантных механизмов, вновь сопровождаемое стабилизацией мембран эритроцитов со значительным снижением показателей перекисного гемолиза и осмотической резистентности эритроцитов.

Таким образом, динамика показателей про- и антиоксидантных механизмов при развитии клинической картины РС является волнообразной, стадийной, и соответствует волнообразности изменений клинической симптоматики, указывая на их обусловленность состоянием метаболических процес-

сов. Этот факт необходимо учитывать при назначении препаратов из группы истинных антиоксидантов, обладающих собственными антирадикальными свойствами. Эти препараты нужно применять только в первую фазу сдвига баланса про- и антиоксидантных механизмов с целью ограничения активности свободно-радикальных процессов. Назначение же их в другие периоды развития патологического процесса может приводить к угнетению эндогенных антиоксидантных систем и препятствовать развитию саногенетических механизмов.

Наряду с ограничением свободно-радикального повреждения при обострении патологического процесса предполагается, что применение антиоксидантов в лечении РС может стать стратегией нейропротекции в дополнение к иммуномодулирующей терапии [12, 13].

Выводы. На примере особенностей развития клинической картины и изменений показателей окислительно-антиоксидантного баланса при РС показана определенная стадийность их динамики, что требует учета при назначении истинных антиоксидантов



Рис. 5. Перекисный гемолиз и осмотическая резистентность эритроцитов у больных РС в различные периоды развития клинической картины (%)

(препаратов с антирадикальными свойствами) при острых процессах или хронических заболеваниях, протекающих с выраженными обострениями.

Такие средства должны назначаться только в первую фазу сдвига баланса про- и антиоксидантных механизмов с целью ограничения активности свободно-радикальных процессов.

Назначение их в другие периоды развития патологического процесса будет приводить к угнетению эндогенных антиоксидантных систем и препятствовать развитию саногенетических механизмов.

J.N. Sorokin

THE PRINCIPLES OF ANTIOXIDANTS USAGE IN NEUROLOGICAL DISORDERS

Summary. *In the article on the example of the features of the clinical picture and the changes in the oxidation-antioxidant balance performance in multiple sclerosis is a definite staging of their dynamics, that requires consideration when assigning the true antioxidants (drugs with antiradical properties) in acute processes or chronic diseases that occur with severe exacerbations. Such funds shall be administered only in the first phase shift the balance of pro- and antioxidant mechanisms in order to limit the activity of free-radical processes. Assigning them to other periods in the development of the pathological process will lead to the inhibition of endogenous antioxidant systems and hamper the development of sanogenetic mechanisms.*

Keywords: *multiple sclerosis, an antioxidant, catalase, uric acid and ceruloplasmin, malonic dialdehyde, peroxide hemolysis, osmotic resistance of erythrocytes.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Безуглова И.О. Нарушение оксидантной и липидо-транспортной систем у больных с сахарным диабетом 2-го типа и диабетической энцефалопатией / И.О. Безуглова // *Международ. неврологич. журн.* – 2016. – № 3 (81). – С. 140.
2. Бучакчийская Н.М. Патогенетические аспекты иммуномодулирующей терапии при рассеянном склерозе / Н.М. Бучакчийская, П.С. Варвашеня // *European journal of biomedical and life sciences.* – 2015. – № 3. – С. 22-26.

3. Верещагин Н.В. Антиоксиданты в ангионеврологии / Н.В. Верещагин, М.М. Танашян, Т.Н. Федорова, И.Н. Смирнова // *Нервные болезни.* – 2004. – № 3. – С. 8-12.
4. Камзеев В.Д. Мембрано-дестабилизирующие процессы и состояние антиоксидантной защиты в эритроцитах больных рассеянным склерозом / В.Д. Камзеев, А.А. Соколова, Л.И. Рейхерт и соавт. // *Казанский мед. журн.* – 2005. – № 5. – С. 375-379.
5. Кротенко Н.В. Окислительный стресс – характерная особенность патогенеза рассеянного склероза / Н.В. Кротенко, В.М. Алифирова, С.А. Иванова // *Бюлл. сибирской медицины.* – 2008. – № 5. – С. 208-214.
6. Луцкий М.А. Формирование окислительного стресса, одного из звеньев сложного патогенеза социально значимых заболеваний нервной системы – инсульта и рассеянного склероза / М.А. Луцкий, А.М. Земсков, М.А. Смелянец, Ю.П. Лушникова // *Фундаментальные исследования.* – 2014. – № 10. – С. 924-929.
7. Сорокин Ю.Н. Периодизация стадий при ремиттирующем течении рассеянного склероза / Ю.Н. Сорокин // *Мат. міжнар. науково-практ. конф. "Проблеми клінічної неврології: історія, сучасність, перспективи"* (26-28 травня 2005 р.). – Львів. – 2005. – С. 111-112.
8. Сорокин Ю.Н. Обоснование принципов антиоксидантной терапии рассеянного склероза / Ю.Н. Сорокин // *Укр. мед. альманах.* – 2010. – Т. 13, № 4. – С. 124-127.
9. Уровень мочевой кислоты сыворотки крови и особенности течения рассеянного склероза / А.Н. Дзюба, Ю.Н. Сорокин, Л.В. Ходош, М.В. Ковалева // *Сб. науч. тр. II-й Научно-практ. конф. неврол. и нейрохирург. Юга России "Актуальные вопросы неврологии и нейрохирургии"* – Ростов-на-Дону. – 2005. – С. 167.
10. Шульга О.Д. Рівень сечової кислоти як потенційний маркер активності та функціональної неспроможності у пацієнтів з розсіяним склерозом / О.Д. Шульга // *Международ. неврологич. журн.* – 2016. – № 3 (81). – С. 166.
11. Lassmann H. Pathology and disease mechanisms in different stages of multiple sclerosis / H. Lassmann // *J. Neurol. Sci.* – 2013. – № 333 (1-2). – P. 1-4.
12. Rottlaender A. Stepchild or Prodigy? Neuroprotection in Multiple Sclerosis (MS) Research / A. Rottlaender, S. Kuerten // *Int. J. Mol. Sci.* – 2015. – № 16 (7). – P. 14850-14865.
13. Torricelli P. Multiple Sclerosis: Effect of Oral Administration of an Antioxidant Dietary Supplement in C57BL6/N Induced Model of Experimental Autoimmune Encephalomyelitis / P. Torricelli, F. Antonelli, P. Ferorelli [et al.] // *American Journal of Clinical and Experimental Medicine.* – 2015. – Vol. 3 (3). – P. 83-87.