

УДК 616.13-018:616.831-004.6:615.035]-08

ВЛИЯНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ ТЕРАПИИ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ У БОЛЬНЫХ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ

А.И. Верес, д.м.н.; Н.И. Нечитуренко, д.м.н., профессор; Т.В. Грибоедова, к.б.н.; Л.А. Тишина; Л.И. Матусевич, к.б.н.

РНПЦ неврологии и нейрохирургии

Исследована функция эндотелия у больных с атеросклеротической энцефалопатией посредством определения вазорегуляции с помощью ультразвуковой доплерографии и пробы с реактивной гиперемией, содержания продуктов метаболизма монооксида азота и десквамированных эндотелиоцитов в плазме крови до и после лечения милдронатом. Включение милдроната в комплексное лечение улучшает клиническое состояние больных и функцию эндотелиоцитов, что проявляется улучшением эндотелий-зависимой дилатации артерий, увеличением прироста скорости кровотока при реактивной гиперемии, снижением количества десквамированных эндотелиоцитов и повышением содержания продуктов метаболизма оксида азота.

Ключевые слова: энцефалопатия, сосудистый эндотелий, монооксид азота, эндотелиоциты

The function status of vascular endothelium, using ultrasound by the reaction of the brachial artery to reactive hyperemia, levels of nitric oxide (NO) metabolism products, the concentration of circulation endothelium cells has been studied in patients suffering from arteriosclerotic encephalopathy (AE). The influence of complex therapy with mildronate on these indicators was estimated. The study established that the therapeutic correction with mildronate led to the improvement of clinical state of patients and the function of endotheliocytes, which indicated the positive dynamic of endothelium-dependent vasodilation. The decreasing level of desquamation endotheliocytes and increasing NO production in patient with AE after mildronate have been shown.

Key words: encephalopathy, vascular endothelium, nitric oxide, endotheliocytes

Исходя из современных представлений, пусковым звеном в патогенезе атеросклеротической энцефалопатии (АЭ) является повышение уровня липопротеидов низкой плотности, особенно их окисленных форм. Развитию патологии способствует снижение антиоксидантной защитной системы в организме с возрастом, что приводит к активизации реакций перекисного окисления липидов и гиперпродукции их радикалов. Эти процессы, прежде всего, нарушают структуру и функцию мембран нервных клеток, эндотелиоцитов, эритроцитов, что сопровождается нарушением эндотелий-зависимой вазодилатации артерий, реологических свойств крови, доставки кислорода к тканям. При этом нарушается транспорт электролитов через клеточные мембраны, в клетке накапливаются кальций и натрий, угнетаются процессы окислительного фосфорилирования, образование макроэргов, развивается лактатацидоз, что приводит к преждевременному апоптозу клеток [2, 6].

Адекватность использования милдроната для лечения больных АЭ обусловлена его корригирующим влиянием на липидный и углеводный обмен, а также тем, что при снижении концентрации карнитина в клетке повышается уровень γ -бутиробетаина, который, подобно ацетилхолину, увеличивает синтез оксида азота эндотелием [4].

Цель работы – изучить влияние милдроната на функцию эндотелия при лечении больных АЭ.

Материалы и методы

Исследования проведены у 37 больных с I и II стадиями АЭ, 23 из которых вошли в основную группу и 14 – в контрольную. Пациенты основной группы (возраст $62,6 \pm 1,8$ лет) в комплексном лечении получали базисную терапию и 10%-й раствор милдроната по 5-10 мл внутривенно, ежедневно в течение 10 дней. Контрольную группу (возраст $58,4 \pm 1,2$ лет, $p > 0,05$) составили 14 аналогичных больных, не получавших антиоксиданты. Базисная терапия включала ноотропные препараты, антиагреганты, гипотензивные средства по показаниям и занятия лечебной физкультурой.

Функцию эндотелия изучали посредством ультразвукового исследования плечевой артерии с помощью теста реактивной гиперемии аппаратом Philips En-Visor [7]. Определение общего содержания нитритов/нитратов и количества циркулирующих десквамированных эндотелиоцитов в плазме крови определяли методами [1, 3].

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью программы Statistica 6,0 с определением достоверности по t-критерию Стьюдента. Данные представлены в виде $M \pm m$.

Результаты и обсуждение

Исследования особенностей развития клинической картины больных АЭ показали положительную динамику в неврологическом статусе: оценка степени выраженности заболевания по разработанной нами шкале в основной группе до лечения соста-

вила $28,1 \pm 1,6$ балла, после лечения – $19,8 \pm 1,7$ ($p < 0,05$); в контрольной группе – $26,8 \pm 1,6$ и $24,8 \pm 1,7$ ($p > 0,05$) балла, соответственно. Это свидетельствует о положительной динамике неврологического статуса при включении милдроната в комплексную терапию.

При ультразвуковой оценке результатов теста на реактивную гиперемия наблюдалось улучшение дилатации плечевой артерии после кратковременной ишемии, по сравнению с пациентами, не получавшими милдронат. Если до лечения у больных АЭ основной группы она составила $5,2 \pm 0,2$ мм, то после лечения дилатация улучшилась до $7,1 \pm 0,2$ мм ($p < 0,05$). Кроме того, отмечено увеличение прироста скорости кровотока после теста реактивной гиперемии под влиянием терапии на $63,3 \pm 1,8\%$ (до лечения он составил $32,6 \pm 2,3\%$; $p < 0,05$); в контрольной группе эти показатели изменились незначительно.

О позитивном влиянии антиоксидантной терапии на функцию эндотелия указывает число десквамированных эндотелиоцитов. До лечения у больных АЭ основной группы оно составляло $74,6 \pm 1,9/100$ мкл, в то время как после курсового применения милдроната интенсивность десквамации уменьшилась до $59,2 \pm 1,7/100$ мкл; в контрольной группе после лечения их число снизилось до $68,2 \pm 2,0/100$ мкл. Вероятно, лечебные факторы способствуют улучшению метаболизма эндотелиальных клеток, что проявляется отсроченностью апоптотических процессов.

Концентрация стабильных продуктов обмена монооксида азота в крови больных АЭ на момент госпитализации составила $63,5 \pm 1,7$ мкМ, после комплексного лечения с включением милдроната этот показатель увеличился до $75,3 \pm 1,9$ мкМ ($p < 0,05$). В контрольной группе эта динамика была недостоверной.

Известно, что милдронат ингибирует биосинтез карнитина – переносчика жирных кислот через митохондриальные мембраны. Вследствие этого в условиях ишемии под его влиянием уменьшается образование недоокисленных токсичных липидных продуктов – ацил-КоА, ацил-карнитина и их радикалов. Нормализуя липидный обмен, милдронат может оказывать позитивное влияние на структуру и функции клеточных мембран. Одновременно с этим он активизирует процессы аэробного окисления глюкозы, в частности, гексокиназу и пируватдегидрогеназу. Последняя вовлекает пируват в цикл Кребса, предотвращая накопление лактата и развитие ацидоза. Благодаря этому, кислород расходуется более рационально, что важно в условиях ишемии [5, 6, 8].

Исследования ряда авторов показали, что милдронат снижает интенсивность процессов перекисидации липидов при сердечно-сосудистых заболеваниях, т.е. он действует как антиоксидант. В таких же реакциях может быть задействован и эн-

дотелиальный оксид азота. Вероятно, милдронат способствует высвобождению NO для осуществления других функций, основной из которых является вазодилатация. Кроме того, конкурируя за рецепторы γ -бутиробетаингидроксилазы в цепи синтеза карнитина, препарат не только снижает содержание этого переносчика липидов, но и освобождает γ -бутиробетаин, увеличивая его содержание в несколько раз. В результате из-за сходности конфигурации γ -бутиробетаина и ацетилхолина происходит активация ацетилхолиновых рецепторов, что индуцирует синтез монооксида азота. Это также может сказываться на увеличении концентрации конечных продуктов метаболизма оксида азота при включении милдроната в комплексное лечение больных АЭ. Увеличенный синтез NO в эндотелии сопровождается позитивными сдвигами в эндотелий-зависимой артериальной дилатации и увеличении скорости прироста кровотока. Подтверждением нормализующего эффекта милдроната на дисфункцию эндотелия в наших исследованиях также явилось уменьшение количества десквамированных эндотелиоцитов в крови больных АЭ.

Заключение

Таким образом, наши исследования влияния милдроната на эндотелиальную функцию при лечении больных АЭ показали улучшение их клинического состояния, по сравнению с контрольной группой, а также нормализацию показателей функции эндотелия, проявляющуюся улучшением вазодилатации, увеличением прироста скорости кровотока при реактивной гиперемии и содержания продуктов метаболизма оксида азота, снижением количества циркулирующих десквамированных эндотелиоцитов.

Литература

1. Веремей И.С., Солодков А.П. Восстановление NO₂ в NO₃ цинковой пылью в присутствии аммиачного комплекса сульфата меди // Сборник научных трудов. Витебск. - 1999. - С. 274-277.
2. Гомазков О.А. Эндотелий – эндокринное дерево // Природа. - 2000. - № 5. - С. 1-3.
3. Занько С.Н., Киселева Н.И., Солодков А.П., Хотетовская Ж.В./ Современные методы диагностики, лечения и профилактики заболеваний. - Минск. - 2005. - № 6. - С. 63-65.
4. Калвиньш И.Я. Метаболизм миокарда и ишемия. - Рига: Гриндекс. - 2004.
5. Королева В.В. Патолофизиологический анализ ведущих механизмов формирования дисциркуляторной энцефалопатии I стадии. Автореф. ... канд. мед. наук. - Челябинск. - 2003.
6. Марков Х.М. Молекулярные механизмы дисфункции сосудистого эндотелия // Кардиология. - 2005. - № 12. - С. 62-71.
7. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction children and adults at risk of atherosclerosis // Lancet. 1992. - Vol. 340. - P. 1111-1115.
8. Gai H., Harrison D.G. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress // Circulat. Res. - 2000. - Vol. 87. - P. 840-844.

Поступила 08.04.09

Работа выполнена при финансовой поддержке БРФФИ (грант № Б07-076).