

# Коррекция свободнорадикального окисления — патогенетический подход к лечению острого ишемического инсульта

К.м.н. А.В. ЧУГУНОВ, д.м.н., проф. П.Р. КАМЧАТНОВ<sup>1</sup>, врач Н.А. МИХАЙЛОВА<sup>1,2</sup>

## Correction of free-radical oxidation as a pathogenetic approach to the treatment of acute ischemic stroke

A.V. CHUGUNOV, P.R. KAMCHATNOV, N.A. MIKHAILOVA

<sup>1</sup>Российский государственный медицинский университет, <sup>2</sup>Городская клиническая больница №12 Департамента здравоохранения, Москва

Свободнорадикальное окисление является одним из ведущих механизмов поражения вещества головного мозга при острой ишемии. Приводятся результаты экспериментальных и клинических исследований, свидетельствующие о связи активации процессов образования свободных радикалов и тяжести течения ишемического инсульта. Рассматриваются возможности использования препаратов, угнетающих выработку кислородных радикалов, продуктов перекисного окисления липидов, в качестве средств лечения пациентов с ишемическим инсультом. Анализируются результаты изучения применения отечественного препарата мексидол у данного контингента больных, указывается возможность его назначения в ранние сроки заболевания (в том числе, на догоспитальном этапе) в качестве средства недифференцированной терапии, которое может применяться вне зависимости от характера инсульта.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, свободнорадикальное окисление, мексидол.

Free-radical oxidation is one of the central mechanisms of brain substance damage in acute ischemia. Results of experimental and clinical study indicating the link between the activation of the development of free-radicals and severity of ischemic stroke are presented. The authors consider possibilities of using preparations inhibiting the production of oxygen radicals and products of lipid peroxidation which can be used for treatment of patients with ischemic stroke. Results of studies using the domestic drug mexidol in these patients are analyzed. Mexidol can be prescribed in the early period of stroke, i.e. in the pre-hospitalization stage, and used in the treatment of stroke regardless of stroke type.

**Key words:** ischemic stroke, free-radical oxidation, mexidol.

Ишемический инсульт является одной из основных причин летальности и стойкой инвалидизации. Среди многообразия патофизиологических механизмов развития острой церебральной ишемии ключевым моментом является остро возникающий дефицит поступления к мозгу кислорода и глюкозы, угнетение процессов энергопродукции [1, 2]. Существует также ряд механизмов ишемического повреждения мозга — нарушения белкового синтеза, эксцитотоксичность, активация процессов воспаления, а также оксидантный стресс. Острая церебральная ишемия и, в особенности, следующий за ней период реперфузии — поступление крови в область ишемии — сопровождаются активацией выработки свободных кислородных радикалов. Следствием увеличения их концентрации является целый ряд процессов, приводящих к повреждению мозговой ткани вследствие образования липидных перекисей, денатурации белков, инактивации энзимов, повреждения нуклеиновых кислот и ДНК, высвобождения

ионов кальция из внутриклеточных хранилищ и поступления их в цитоплазму из внеклеточной жидкости, разрушения цитоскелета [3]. Воздействие свободных радикалов приводит к нарушению функции гематоэнцефалического барьера, эндотелиальной дисфункции со стойкой вазодилатацией, срывом ауторегуляции мозгового кровотока.

Существуют убедительные данные о том, что различные прооксиданты, в том числе вырабатываемые в митохондриях, участвуют в широком спектре биохимических процессов, включая связывание белков — индукторов и ингибиторов апоптоза, высвобождение и активацию цитохромов [4]. Сложный комплекс инициированных оксидантами реакций способен вести как к острому повреждению клетки, так и к ее отсроченной гибели вследствие активации механизмов апоптоза. Проблема связи оксидантного стресса и апоптоза вызывает значительный интерес. Установлена существенная (если не ключевая) роль индуцированного оксидантным

стрессом апоптоза в гибели нейронов в условиях не только стойкой, но и обратимой церебральной ишемии [5]. Выявлена связь повреждающего действия свободных радикалов и эксайтотоксичности. Вместе с тем сложную проблему представляет собой жизнеспособность нейронов, погибающих вследствие апоптоза. Вероятно, что часть клеток мозга, погибающих в ишемизированной области мозга вследствие процессов запрограммированной гибели, уже получили тяжелое ишемическое повреждение, исключаящее или в значительной степени ограничивающее их адекватное последующее функционирование.

Механизмы повреждающего действия свободных радикалов на вещество мозга включают также усиленную экспрессию гемм-оксигеназы, циклооксигеназы 2-го типа, индуцибельной синтазы оксида азота, молекул клеточной адгезии-1 и целого спектра других биологически активных молекул, способных инициировать и поддерживать сложные механизмы повреждения вещества мозга [6]. В этих условиях использование различных молекул-зондов, «выключающих» те или иные потенциально значимые элементы патогенетического каскада, могут действовать избирательно, оставляя интактными многие повреждающие механизмы.

Повреждающее действие свободных кислородных радикалов в отношении клеточных и митохондриальных мембран в условиях реперфузии реализуется в условиях недостаточной экспрессии клетками мозга супероксиддисмутаза и иных ферментов, обеспечивающих нейтрализацию свободных радикалов. Функции антиоксидантов способны выполнять и некоторые другие, сравнительно недавно открытые соединения, в частности, параоксоназа — эстераза, связанная с липопротеином высокой плотности [7]. Существует зависимость между уровнем циркулирующих в крови гидроперекисей — продуктов перекисного окисления липидов, активностью параоксоназы и характером течения инсульта. Результаты клинических исследований подтверждают существование зависимости концентрации в крови естественных антиоксидантов (в том числе ферментов, таких как трансферрин, церулоплазмин и др.) и их активности и клинического исхода острого ишемического инсульта [8]. Эта зависимость не всегда носит линейный характер и может определяться рядом конкретных условий в области ишемии на уровне целостного организма.

Активация процессов перекисного окисления липидов у больных с острым нарушением мозгового кровообращения обусловлена не только непосредственным поражением мозговой ткани, но и системной реакцией организма на повреждающее воздействие, развитием сопутствующих соматических заболеваний (пневмония и другие воспалительные заболевания, острая коронарная недостаточность и

др.). Важным источником свободных радикалов являются активированные нейтрофилы, в значительной мере отличающиеся от находящихся в стационарном состоянии клеток особенностями энергетического метаболизма, степенью потребления кислорода, активацией целого ряда ферментов (в частности, миелопероксидазы). Считается, что через несколько секунд после активации нейтрофилов продукция свободных форм кислорода возрастает в 100 раз и более [9]. Запуск процессов перекисного окисления липидов является отражением системной реакции организма на повреждающее воздействие (непосредственно острый инсульт) или их совокупность (сопутствующие ему заболевания, осложнения).

Важно также, что активация процессов свободнорадикального окисления имеет и положительную направленность, принимая участие, например, в процессах элиминации разрушенного вещества из области инфаркта, активации нейтрофилов и др. Так, свободные радикалы, образующиеся в клетках микроглии, принимают участие в удалении патогенов (в том числе потенциальных патогенов), каковыми являются продукты распада клеток мозга из области инфаркта [10]. Продукты реакций окислительного стресса, воздействующие на нейроны, переживающие состояние ишемии, способны активировать систему фосфатидил-инозитоловых киназ, способствующих в конечном итоге выживанию клеток.

Учитывая многочисленные сведения о роли оксидантного стресса как важного механизма поражения мозгового вещества при расстройствах кровообращения, вполне обоснованным представляется использование такого терапевтического направления, как восполнение дефицита антиоксидантных систем для устранения последствий острой церебральной ишемии. В настоящее время накоплен значительный опыт применения лекарственных средств из различных фармакологических групп с целью уменьшения повреждающего действия свободных радикалов в этих условиях. Результаты многочисленных экспериментальных исследований, проведенных как на культурах тканей, так и в условиях различных экспериментальных моделей ишемического инсульта у животных, свидетельствуют об эффективности такого способа терапии. Использование антиоксидантов обеспечивает большую сохранность клеток головного мозга и их органелл, ведет к улучшению клинического исхода заболевания в виде снижения летальности и меньшей выраженности очагового неврологического дефицита [11]. Данные экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что ограничение продукции свободных радикалов, активизация собственных систем организма, противодействующих процессам перекисного окисления (супероксиддисму-

тазы, каталаза, глутатионпероксидаза и некоторые иные ферменты), способствуют более раннему восстановлению мозгового кровотока, повышению выживаемости нейронов после перенесенной тотальной и регионарной ишемии мозга [12]. Результаты проведенных исследований позволяют рассматривать использование антиоксидантной терапии в качестве одного из перспективных направлений нейропротекции.

Необходимо, однако, отметить, что результаты применения антиоксидантов в условиях неврологической клиники на сегодняшний день не смогли продемонстрировать той эффективности, которая была достигнута в лабораторных условиях. Многочисленные клинические исследования позволяют рассматривать в качестве препаратов, ограничивающих повреждающее действие свободных радикалов, химические соединения из различных фармакологических групп [13, 14]. Учитывая, что максимальная активация свободнорадикального окисления регистрируется в период реперфузии (первые часы после восстановления кровотока), важным условием повышения эффективности антиоксидантной терапии является ее начало в максимально ранние сроки.

Интересные результаты были получены в небольшом по своему объему исследовании одновременного применения у больных с острым ишемическим инсультом гТРА и мочевой кислоты, используемой в качестве антиоксиданта [15]. Авторы отметили снижение интенсивности процессов перекисного окисления липидов в результате лечения и его хорошую переносимость. По их мнению, полученные результаты являются основанием для проведения рандомизированного клинического исследования, посвященного изучению такого рода комбинированной терапии.

Одним из мощных препаратов мультимодального действия, оказывающим значительный антиоксидантный эффект, является мексидол. Широкий спектр фармакологических эффектов мексидола включает антиоксидантное, антигипоксическое, мембранопротекторное, ноотропное, анксиолитическое действие. Считается, что препарат повышает устойчивость организма к стрессу и воздействию различных повреждающих факторов (гипоксия, ишемия). Вследствие выраженного действия на це-

ребральный метаболизм и кровоснабжение головного мозга применение мексидола способствует повышению резистентности ткани к гипоксии и снижению выраженности клинических проявлений ишемического инсульта. Накоплен значительный опыт применения мексидола в условиях экспериментальной острой и хронической ишемии. Также существует обширная информация о результатах применения мексидола в клинических условиях.

В условиях двойного слепого рандомизированного контролируемого исследования была установлена значительная эффективность препарата при лечении пациентов с острым ишемическим инсультом [16]. Применение препарата в дозе 300 мг в сутки на протяжении 14 дней сопровождалось значительным регрессом неврологического дефицита, темпы и выраженность восстановительных процессов достоверно опережали соответствующие показатели в группе сравнения. Применение мексидола характеризовалось хорошей переносимостью, полной совместимостью с другими назначаемыми лекарственными средствами. Важно отметить, что максимальный эффект наблюдается при одновременном проведении лечебных мероприятий, включая немедикаментозное лечение, полномасштабные нейрореабилитационные мероприятия. Установлено, что максимально раннее начало лечения (желательно — в первые часы от момента развития инсульта) ассоциировано с большей эффективностью терапии. Также большое внимание следует уделять применению адекватных средств вторичной профилактики инсульта (контроль артериального давления, применение антиагрегантов, статинов и др.), устранению модифицируемых факторов сердечно-сосудистого риска.

В условиях эксперимента на модели геморрагического инсульта были получены данные об эффективности мексидола при внутримозговой гематоме [17]. Данное наблюдение представляет большую ценность, так как свидетельствует о возможности применения препарата при различных формах инсульта (ишемия, геморрагия, смешанный тип), а также в качестве средства недифференцированной терапии в кратчайшие сроки от момента развития инсульта — на догоспитальном этапе, в частности, при оказании неотложной медицинской помощи, транспортировке больного и др.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга М: Медицина 2001.
2. Siesjö B., Elmér E., Janelidze S. et al. Role and mechanisms of secondary mitochondrial failure. Acta Neurochir 1999;73: Suppl:7—13.
3. Kontos H. Oxygen Radicals in Cerebral Ischemia: The 2001 Willis Lecture. Stroke 2001;32:2712—2716.
4. Niizuma K., Endo H., Chan P. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction as determinants of ischemic neuronal death and survival. J Neurochem 2009;109:Suppl 1:133—138.
5. Matsuda S., Umeda M., Uchida H. et al. Alterations of oxidative stress markers and apoptosis markers in the striatum after transient focal cerebral ischemia in rats. J Neurol Transm 2009;116:4:395—404.

6. *Collino M., Aragno M., Mastrocola R. et al.* Oxidative stress and inflammatory response evoked by transient cerebral ischemia/reperfusion: effects of the PPAR-alpha agonist WY14643. *Free Radic Biol Med* 2006;41:4:579—589.
7. *Ferretti G., Bacchetti T., Masciangelo S. et al.* Lipid peroxidation in stroke patients. *Clin Chem Lab Med* 2008;46:1:113—117.
8. *Altamura C., Squitti R., Pasqualetti P. et al.* Ceruloplasmin/Transferrin system is related to clinical status in acute stroke. *Stroke* 2009;40:4:1282—1288.
9. *Benbarek H.* High concentrations of histamine stimulate equine polymorphonuclear neutrophils to produce reactive oxygen species. *Inflamm Res* 1999;48:11:594—601.
10. *Innamorato N., Lastres-Becker I., Cuadrado A.* Role of microglial redox balance in modulation of neuroinflammation. *Curr Opin Neurol* 2009;22:3:308—314.
11. *Lapchak P., Maher P., Schubert D., Zivin J.* Baicalein, an antioxidant 12/15-lipoxygenase inhibitor improves clinical rating scores following multiple infarct embolic strokes. *Neuroscience* 2007;150:3:585—591.
12. *Xu Y., Liachenko S., Tang P., Chan P.* Faster recovery of cerebral perfusion in SOD1-overexpressed rats after cardiac arrest and resuscitation. *Stroke* 2009;40:7:2512—2518.
13. *Amaro S., Soy D., Obach V. et al.* A pilot study of dual treatment with recombinant tissue plasminogen activator and uric acid in acute ischemic stroke. *Stroke* 2007;38:7:2173—2175.
14. *Kotani Y., Morimoto N., Oida Y. et al.* Prevention of in vitro and in vivo acute ischemic neuronal damage by (2S)-1-(4-amino-2,3,5-trimethylphenoxy)-3-[4-[4-(4-fluorobenzyl) phenyl]-1-piperazinyl]-2-propanol dimethanesulfonate (SUN N8075), a novel neuroprotective agent with antioxidant properties. *Neuroscience* 2007;149:4:779—788.
15. *Amaro S., Planas A., Chamorro A.* Uric acid administration in patients with acute stroke: a novel approach to neuroprotection. *Exp Rev Neurother* 2008;8:2:259—270.
16. *Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Нарциссов Я.Р. и др.* Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности мексидола в комплексной терапии ишемического инсульта в остром периоде. *Журн неврол и психиат* 2006;18:52—59.
17. *Крайнева В.А.* Особенности и механизм нейропротекторного действия препарата мексидол при геморрагическом инсульте в эксперименте. *Бюлл экпс биол* 2006;1:40—46.