https://doi.org/10.17116/jnevro20171178237-42

Антиоксидантный статус крови у больных с патогенетическими подтипами ишемического инсульта

Ю.И. КРАВЦОВ, Е.Ю. КРАВЦОВА, С.И. СЕЛЕЗНЕВА, Д.Ю. СОСНИН*

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия

Цель исследования. Изучить общий антиоксидантный статус (ОАС) сыворотки крови больных с различными патогенетическими подтипами ишемического инсульта (ИИ) в острейшем периоде заболевания. **Материал и методы.** Обследованы 99 пациентов (основная группа) с различными патогенетическими подтипами ИИ: атеротромботическим (74 пациента), кардиоэмболическим (15), лакунарным (10). Контрольная группа включала 15 человек. ОАС сыворотки крови исследовали с помощью тест-системы «общий антиоксидантный статус — Ново» (ЗАО «Вектор-Бест», Россия) на 1—2-е сутки от начала заболевания. **Результаты и заключение.** У пациентов контрольной группы ОАС составил 1,69±0,17 ммоль/л (Me=1,72; [1,53; 1,83] ммоль/л). При остром ИИ ОАС — 1,15±0,41 ммоль/л (Me=1,12 [0,84; 1,45] ммоль/л; p=0,000001). В группах с различными патогенетическими подтипами ИИ величина ОАС была ниже, чем в контрольной группе и составила для атеротромботического ИИ 1,12 [0,81; 1,45] ммоль/л (p=0,000001), для кардиоэмболического — 0,96 [0,86; 1,39] ммоль/л (p=0,000031), а для лакунарного — 1,24 [0,98; 1,67] ммоль/л (p=0,035044). Значение ОАС достоверно не различалось у мужчин и женщин и не зависело от возраста и локализации ишемического очага. Снижение ОАС сыворотки крови свидетельствует о нарушении баланса между прооксидатной и антиоксидантной системами при формировании любых патогенетических форм ИИ.

***Ключевые слова**: ишемический инсульт, антиоксидантная система, оксидативный стресс, свободные радикалы.*

Total antioxidant status of blood in various types of ischemic stroke

YU.I. KRAVTSOV, E.YU. KRAVTSOVA, S.I. SELEZNEVA, D.YU. SOSNIN

Vagner Perm State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Perm, Russia

Objective. To study the antioxidant status (AOS) of blood serum of patients in the acute period in patients with a variety of pathogenic forms of ischemic stroke (IS). **Material and methods.** A total of 99 patients (study group) with different types of ischemic stroke (IS): with atherothrombotic variant (n=74) IS, with cardioembolic (n=15) with lacunar type (n=10). The control group consisted of 15 persons. Total antioxidant status (TAS) in the blood serum was examined by the test system «General antioxidatic status — Novo» («Vector-Best», Russia) for 1—2 days from the onset of the disease. Results and Conclusion: Patients in the control group AOS was 1.69±0.17 mmol/L (median 1.72, interquartile range 1.53—1.83 mmol/L). With the development of IS AOS was 1.15±0,41 mmol/L (median 1.12; interquartile range 0.84—1.45 mmol/L) (p=0.000001). In groups with different pathogenetic mechanism of the IS value of the AOS was lower than in the control group and accounted for atherothrombotic variant (1.24; 0.98—1.67 mmol/L) (p=0.000001), for cardioembolic (p=0.000031), and for lacunar (1.24; 0.98—1.67 mmol/L) (p=0.035044). The value of the AOS was not significantly differ between men and women and was independent on the age and location of the ischemic lesion. Reduced AOS serum indicates an imbalance between prooksidatnoy and antioksidatnoy system in the formation of any pathogenic forms of IS. The decrease of AOS in blood serum indicates the balance between prooxidative and antioxidative system in the formation of any pathogenic forms of AI.

***Keywords:** acute ischemic stroke antioxidant system, oxidative stress, free radicals.*

Одним из актуальных направлений научных исследований в области неврологии ургентных состояний является изучение патохимических механизмов повреждения головного мозга при острой ишемии [1, 2]. Это обусловлено высокой частотой и медико-социальной значимостью данной патологии. В Российской Федерации нарушения мозгового кровообращения занимают 2-е место в структуре общей смертности и инвалидизации трудоспособного населения [3].

Одним из важнейших механизмов повреждения ткани головного мозга является интенсификация процессов свободнорадикального окисления, продемонстрированная в ряде работ [4—8]. Число исследований, описывающих состояние общей антиоксидантной системы (ОАС) сыворотки, значитель-

© Коллектив авторов, 2017

*e-mail: sosnin_dm@mail.ru

Таблица 1. **Клиническая характеристика обследованных пациентов**

Показатель	Основная группа (*n*=99)						Контрольная группа (*n*=15)	
	атеротромботический ИИ (*n*=74)		кардиоэмболический ИИ (*n*=15)		лакунарный инсульт (*n*=10)			
Возраст (общий), годы:								
M±SD	65,16±12,55		68±10,9		61,2±7,44		63,5±11,2	
Me [Q_{25}; Q_{75}]	65 [60; 74]		70 [57; 75]		61 [54; 66]		63 [53; 71]	
Min—max	28—94		48—86		53—77		45—82	
Пол	муж. (*n*=36)	жен.(*n*=38)	муж.(*n*=2)	жен. (*n*=13)	муж. (*n*=6)	жен. (*n*=4)	муж. (*n*=7)	жен. (*n*=8)
Возраст, годы:								
M±SD	62,42±10,31	67,76±13,99	71,5±20,5	67,5±10	56,7±3,7	68±6,4	62,3±13,2	64,5±9,9
Me [Q_{25}; Q_{75}]	63 [56; 71]	68 [63; 78]	71 [57; 86]	70 [57; 73]	55 [54; 60]	66 [64; 72]	63 [47; 71]	64 [56; 73]
Min-max	38—79	28—94	57—86	48—80	53—62	62—77	45—82	51—78
ЛСМА	20 (55,6%)	11 (29%)	1 (50%)	6 (46,1%)	2 (33,3%)	2 (50%)	—	—
ПСМА	13 (36,1%)	23 (60,5%)	1 (50%)	4 (30,8%)	2 (33,3%)	1 (25%)	—	—
ВББ	3 (8,3%)	4 (10,5%)	—	3 (23,1%)	2 (33,3%)	1 (25%)	—	—

Примечание. ЛСМА — левая средняя мозговая артерия; ПСМА — правая средняя мозговая артерия; ВББ — вертебрально-базилярный бассейн. Здесь и в табл. 2: муж. — мужчины; жен. — женщины.

но меньше [9, 10]. В них приведены различные, иногда противоречивые данные об изменении активности различных компонентов ОАС в острейшем и остром периодах ишемического инсульта (ИИ) [10—12]. Угнетение активности ОАС в подавляющем большинстве опубликованных исследований [9—12] оценивалось на основании снижения активности отдельных ее компонентов. Оценки суммарной ОАС сыворотки в доступной литературе немногочисленны [13, 14] и, как правило, приводятся без учета патогенетического подтипа ИИ. Сложившаяся ситуации связана с отсутствием стандартизированных и доступных тест-систем, поэтому результаты исследования суммарного ОАС сыворотки крови при различных патогенетических подтипах ИИ представляют значительный интерес.

Цель исследования — изучить ОАС сыворотки крови больных с различными патогенетическими подтипами ИИ в острейшем периоде заболевания.

Материал и методы

В исследование были включены пациенты, находившиеся на стационарном лечении в ГКБ №4 (Пермь). В основную группу вошли 99 пациентов: 74 больных с атеротромботическим, 15 — с кардиоэмболическим и 10 — с лакунарным подтипами ИИ. В контрольную группу, сопоставимую по полу и возрасту, вошли 15 здоровых. Характеристика обследованных приведена в **табл. 1**. Исследование выполнено с соблюдением этических принципов проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов, изложенных в Хельсинкской декларации Всемирной организации здравоохранения, на его проведение получено одобрение этического комитета Пермского государственного медицинского университета им. акад. Е.А. Вагнера.

Кровь у больных с ИИ забирали на 1—2-е сутки (острейший период) утром до начала проведения инфузионной терапии. Сыворотку крови отделяли не позднее чем через 60 мин после формирования сгустка методом центрифугирования при 3000 об/мин в течение 15 мин. Для оценки общей антиоксидантной системы (ОАС) сыворотки использовали тест-систему «Общий антиоксидантный статус — Ново» (ЗАО «Вектор=Бест», Россия). В основе метода лежит оценка взаимодействия метгемоглобина с перекисью водорода, при которой формируется радикал феррилмиоглобин, окисляющий субстрат ABTS (2,2'-азино-бис-[3-этилбензотиазолин сульфонат]). Реакция сопровождается формированием радикала $ABTS^{\cdot}$ и появлением зелено-голубой окраски. ОАС биологических жидкостей проявляется способностью подавлять эти свободнорадикальные реакции и угнетать развитие окраски.

ОАС оценивается по калибровочному раствору стандарта, представляющего собой раствор тролокса (6-гидрокси-2,5,7,8-тетраметилхроман-2-карбоновая кислота) и контролируется по значениям контрольной сыворотки. Изменение оптической плотности растворов регистрировали на полуавтоматическом фотометре Clima MC-15 («RAL», Испания).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 7 («StatSoft Inc.», США). Для каждого массива данных рассчитывали параметры описательной статистики: среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (*SD*), медиану (*Me*) и интерквартильный диапазон [25%; 75% процентили], а также минимальное (*min*) и максимальное (*max*) значения. Полученные результаты оценивали с использованием критерия Шапиро—Уилка. Для сравнения двух независимых выборок использовали *U*-критерий Манна—Уитни, для нескольких — *H*-критерий Кру-

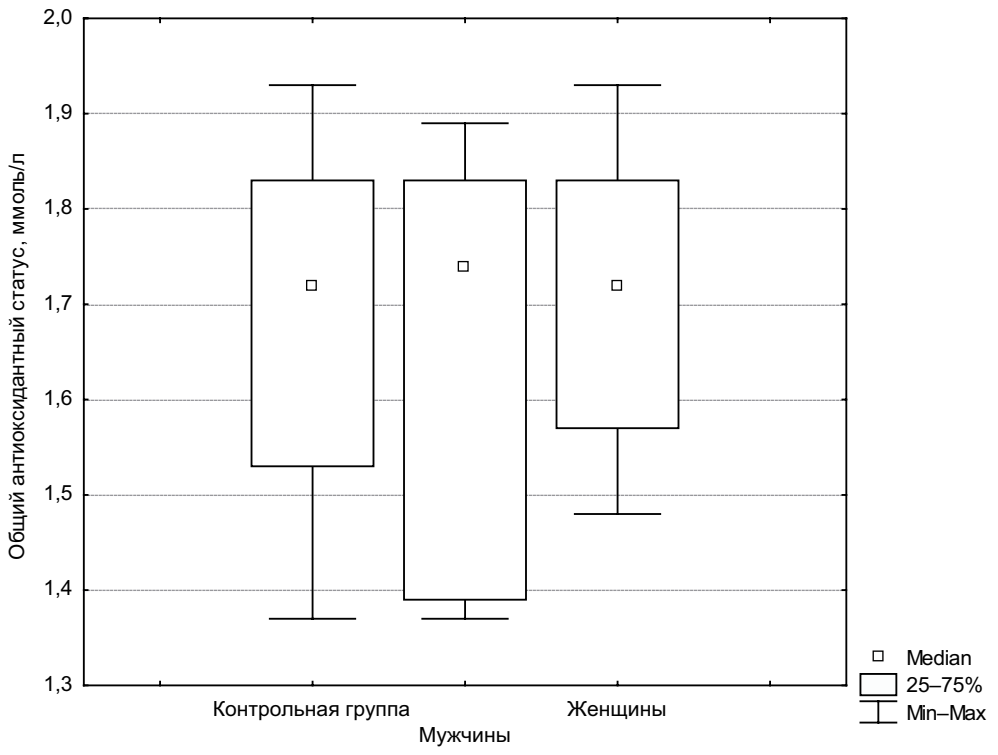

Рис. 1. **Значение ОАС у пациентов контрольной группы (ммоль/л).**

скала—Уоллиса. Количественная оценка линейной связи между двумя случайными величинами определялась с использованием коэффициента ранговой корреляции (*R*) по Спирмену. За максимально приемлемую вероятность ошибки первого рода (*p*) принималась величина уровня статистической значимости, равная или меньшая 0,05.

Результаты

В настоящей работе впервые в отечественной литературе представлены результаты исследования ОАС сыворотки крови с использованием стандартизированной тест-системы. Суммарный ОАС у пациентов контрольной группы составил 1,69±0,17 (Me1,72 [1,53; 1,83]) ммоль/л и соответствовал интервалу нормы, указанному к набору реактивов (1,3—1,8 ммоль/л).

Значения ОАС достоверно не различались у мужчин и женщин контрольной группы (p=0,816) **(рис. 1)** и не зависели от их возраста — R=0,424 (p=0,115).

В острейшем периоде развития ИИ величина ОАС достоверно снижалась (p=0,000001) и составила 1,15±0,41 (Me 1,12; [0,84; 1,45]) ммоль/л **(рис. 2)**. Разброс результатов ОАС в основной группе был значительно больше, чем в группе контроля. Величина коэффициента вариации (CV) у пациентов с ИИ составила 35,7% и почти в 3 раза превышала аналогичный показатель в группе контроля (10,7%). Как и в группе контроля, у пациентов с ИИ значение ОАС не было связано с возрастом — R=0,1390 (p=0,251) **(рис. 3)**.

Результаты исследования ОАС у пациентов с различными патогенетическими подтипами ИИ представлены в **табл. 2**. Наиболее существенное снижение ОАС выявлено у пациентов с кардиоэмболическим ИИ, наименьшее — у пациентов с лакунарным ИИ. У пациентов с наиболее частым патогенетическим подтипом ИИ (атеротромботическим) медиана ОАС занимала промежуточное значение. При всех патогенетических подтипах ИИ снижение ОАС достоверно отличалось от контрольной группы. При использовании критерия Манна—Уитни различия между парами контроль—патогенетический подтип ИИ были достоверны и составили соответственно для пары контроль—атеротромботический ИИ p=0,000001, для пары контроль—кардиоэмболический ИИ — p=0,000031, а для пары контроль—лакунарный ИИ — p=0,035044. У пациентов с ИИ не обнаружено достоверных различий в ОАС по половому признаку (p=0,253967). Внутри

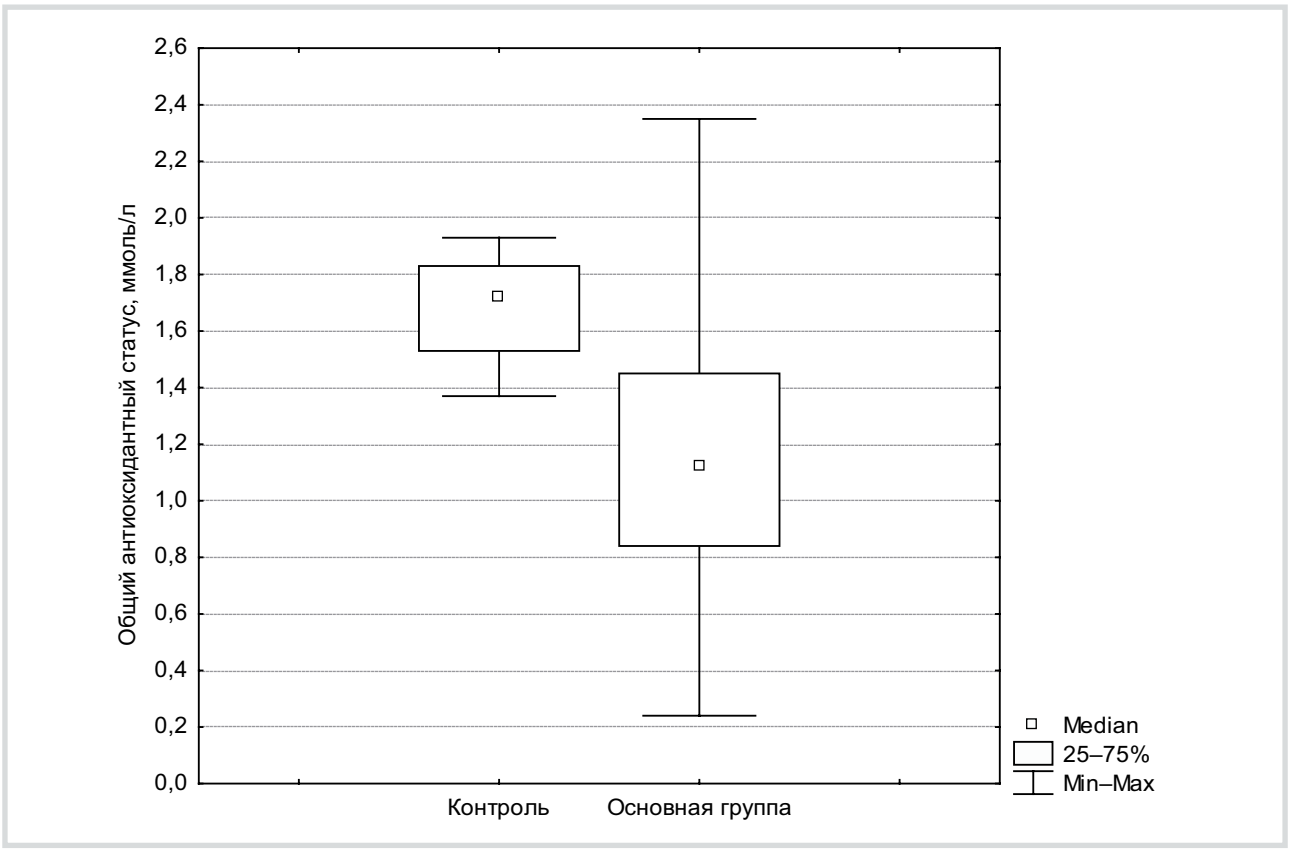

Рис. 2. **Значение ОАС у пациентов основной и контрольной групп.**

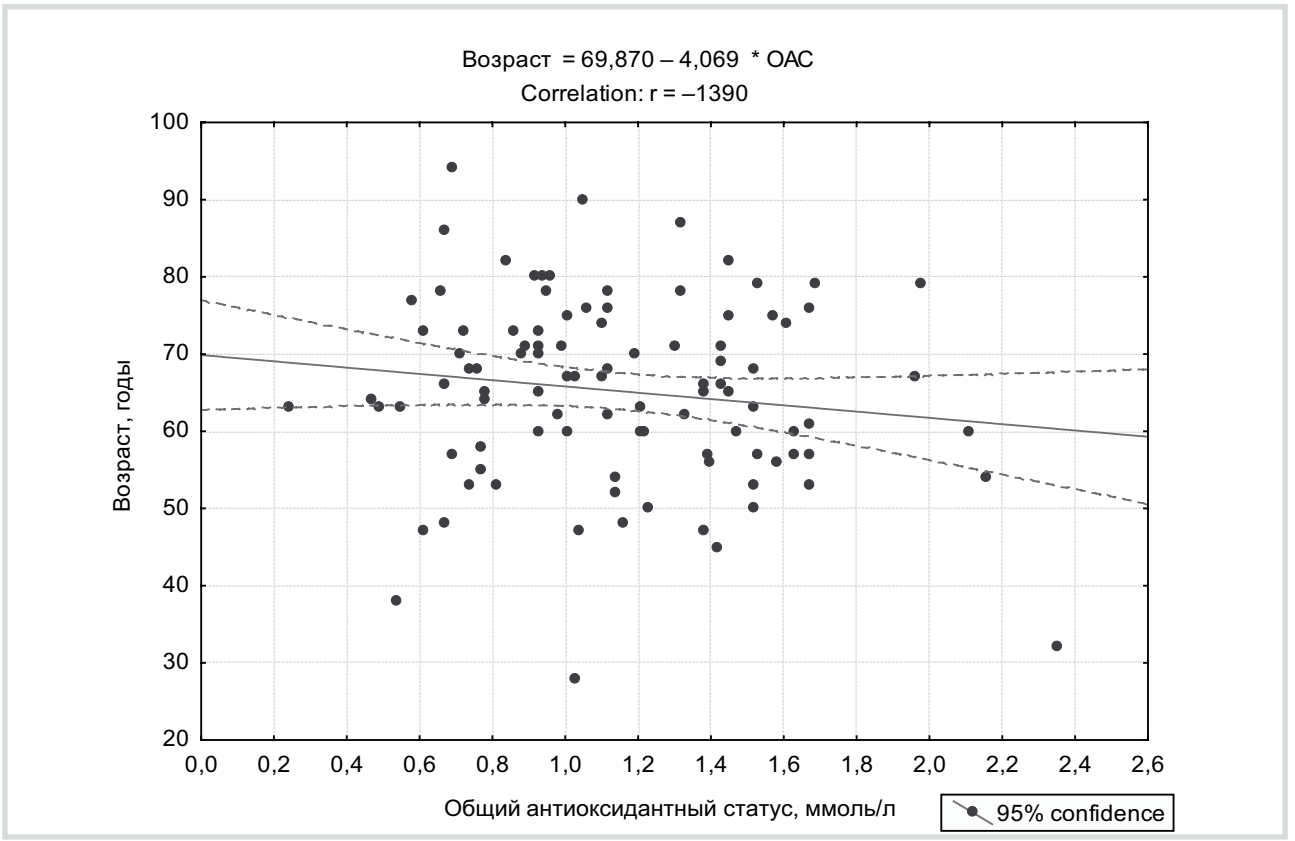

Рис. 3. **Зависимость ОАС от возраста пациентов с ИИ.**

Таблица. 2. **Показатели ОАС у обследованных больных**

Показатель	Тип ИИ					
	атеротромботический (n=74)		кардиоэмболический (n=15)		лакунарный (n=10)	
ОАС (общее)						
M±SD	1,14±0,4		1,06±0,31		1,31 ± 0,54	
Me [Q_{25}; Q_{75}]	1,12 [0,81; 1,45]		0,96 [0,86; 1,39]		1,24 [0,98; 1,67]	
Min-max	0,24—2,35		0,61—1,63		0,58—2,16	
Пол	муж. (n=36)	жен. (n=38)	муж. (n=2)	жен. (n=13)	муж. (n=6)	жен. (n=4)
ОАС (в зависимости от пола):						
M±SD	1,16±0,42	1,13±0,39	1,15±0,68	1,05±0,27	1,56±0,35	1,25±0,32
Me [Q_{25}; Q_{75}]	1,12 [0,78; 1,52]	1,11 [0,93; 1,38]	1,15 [0,67; 1,63]	0,96 [0,88; 1,19]	1,48 [1,24; 1,83]	1,25 [0,97; 1,53]
Min-max	0,47—1,98	0,24—2,35	0,67—1,63	0,61—1,53	1,24—2,09	0,96—1,54
Различие между муж. и жен.	U=651,5 (p=0,725229)		U=12 (p=0,865135)		U=5 (p=0,135594)	

подгрупп также не обнаружено гендерных различий в снижении ОАС в зависимости от подтипа ИИ **(см. табл. 2)**.

При сравнении ОАС всех групп (контрольная группа и три подгруппы с различными типами ИИ) при использовании критерия Крускала—Уоллиса (H=25,03422) различия были достоверны (p<0,0001). В то же время между различными патогенетическими подтипами ИИ различия были недостоверны (H=1,416152; p=0,4926).

Обсуждение

Несмотря на то что состояние индивидуальных компонентов ОАС сыворотки крови при сосудистых заболеваниях головного мозга достаточно исследовано, ограниченное число сообщений об интегральной оценке состояния ОАС не позволяет однозначно оценить ее изменения при различных типах ИИ [10—14]. В настоящем исследовании выявлено снижение ОАС у пациентов с различными патогенетическими подтипами ИИ по сравнению с контрольной группой, что соответствует данным литературы [14]. Учитывая сопоставимость контрольной и основной групп по возрастному и гендерному составу, можно предположить, что ИИ развивается не на фоне исходно сниженного ОАС, а его снижение является следствием развития заболевания.

Снижение ОАС может быть объяснено истощением компонентов антиоксидантной системы на фоне интенсификации процессов свободнорадикального окисления, активация которых продемонстрирована в ряде работ [12—14].

В целом установленное снижение ОАС патогенетически обосновывает эффективность применения антиоксидантов в терапии ИИ, эффективность которых показана во многих исследованиях [9, 15, 16]. Большая вариабельность полученных результатов оценки ОАС может быть обусловлена как различиями в тяжести состояния пациентов, так и индивидуальными особенностями проводимой медикаментозной терапии, в том числе и терапии сопутствующих заболеваний.

В целом полученные в настоящем исследовании результаты, свидетельствующие о степени снижения ОАС, согласуются с современными представлениями об особенностях клинического течения различных патогенетических вариантов ИИ [3]. Наименьшее снижение ОАС установлено при лакунарном ИИ, характеризующемся малым объемом очага ишемии. Наибольшее снижение изучаемого показателя (в 1,8 раза) отмечено для кардиоэмболического ИИ.

Установленное снижение ОАС сыворотки крови подтверждает данные об интенсификации свободнорадикальных процессов и нарушении баланса между прооксидантной и антиоксидатной системой при формировании ИИ. Исследование ОАС является перспективным лабораторным тестом, позволяющим оценить интегральное состояние ОАС и в перспективе объективно исследовать данный показатель как при развитии различных заболеваний, так и при различных схемах их лечения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Brainin M, Bornstein N, Boysen G, Demarin V. Acute neurological stroke care in Europe: results of the European Stroke Care. *European Journal of Neurology*. 2000;7(1):5-10. https://doi.org/10.1046/j.1468-1331.2000.007001005.x

2. Bejot Y, Bailly H, Durier J, Giround M. Epidemiology of stroke in Europe and trends for the 21st century. *Presse Medicale*. 2016;2(16):30309-30318. https://doi.org/10.1016/j.lpm.2016.10.003

3. Скворцова В.И. Лечение острого ишемического инсульта. *Лечащий врач*. 2004;7:65-71. [Skvorcova VI. Treatment of acute ischemic stroke. *Lechashhij vrach*. 2004;7:65-71. (In Russ.)].
4. Луцкий М.А., Есауленко Н.Э., Тонких Р.В., Анибал А.П. Окислительный стресс в патогенезе инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2007;107(S21):37-42. [Luckij MA, Esaulenko NE, Tonkih RV, Anibal AP. Oxidative stress in the pathogenesis of stroke. *Zhurnal nevrologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2007;107(S21):37-42. (In Russ.)].
5. Shirley R, Ord EN, Work LM. Oxidative stress and the use of antioxidants in stroke. *Antioxidants(Basel)*. 2014;3(3):472-501. https://doi.org/10.3390/antiox3030472
6. Кравцова Е.Ю., Соснин Д.Ю., Мартынова Г.А. Окислительная модификация белков как биохимический маркер прогноза ишемического инсульта. *Медицинский альманах*. 2012;2:95-97. [Kravcova EYu, Sosnin DYu, Martynova GA. Oxidative modification of proteins as a biochemical marker of prognosis of ischemic stroke. *Medicinskij al'manah*. 2012;2:95-97. (In Russ.)].
7. Rodrigo R, Fernandez-Gajardo R, Gutierrez R, Matamala JM, Carrasco R, Miranda-Merchak A, Feuerhake W. Oxidative stress and pathophysiology of ischemic stroke: novel therapeutic opportunities. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2013;12(5):698-714. https://doi.org/10.2174/18715273113120500 15
8. Içme F, Erel O, Avci A, Satar S, Gülen M, Acehan S. The relation between oxidative stress parameters, ischemic stroke, and hemorrhagic stroke. *Turkish journal of medical sciences*. 2015;45(4):947-953. https://doi.org/10.3906/sag-1402-96
9. Chen X, Touyz RM, Park JB, Schiffrin EL. Antioxidants effects of vitamin C and E are associated with altered activation of vascular NADPH oxidase and superoxide dismutase in stroke-prone SHR. *Hypertension* 2001; 38(3):606-611. https://doi.org/10.1161/hy09t1.094005
10. Khanna S, Heigel M, Weist J, Gnyawali S, Teplitsky S, Roy S, Sen CK, Rink C. Excessive α-tocopherol exacerbates microglial activation and brain injury caused by acute ischemic stroke. *FASEB journal*. 2015; 29(3):828-836. https://doi.org/10.1096/fj.14-263723
11. Prasad C, Dwivedi NC, Gupta P, Shukla SK, Shukla R, Yadav RK, Verma S. Serum uric acid level in patients of acute stroke. *International journal of advances in medicine*. 2016;3(2):393-397. https://doi.org/10.18203/2349-3933.ijam20161098
12. Wu F, Koenig KL, Zeleniuch-Jacquotte A, Jonas S, Afanasyeva Y, Wójcik OP, Costa M, Chen Y. Serum taurine and stroke risk in women: a prospective, nested case-control study. *PloS one*. 2016;11(2):e0149348. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0149348
13. Leinonen JS, Ahonen J-P, Lonnrot K, Jehkonen M, Dastidar P, Molnar G, Alho H. Low plasma antioxidant activity is associated with high lesion volume and neurological impairment in stroke. *Stroke*. 2000;31:33-39. https://doi.org/10.1161/01.STR.31.1.33
14. Gariballa SE, Hutchin TP, Sinclair AJ. Antioxidant capacity after acute ischaemic stroke. *Quarterly Journal of Medicine*. 2002;95(10):685-690. https://doi.org/10.1093/qjmed/95.10.685
15. Lee JC, Won MH. Neuroprotection of antioxidant enzymes against transient global cerebral ischemia in gerbils. *Anatomy & cell biology*. 2014; 47(3):149-156. https://doi.org/10.5115/acb.2014.47.3.149
16. Watson N, Diamandis T, Gonzales-Portillo C, Reyes S, Borlongan CV. Melatonin as an Antioxidant for Stroke Neuroprotection. *Cell transplantation*. 2016;25(5):883-891. https://doi.org/10.3727/096368915X689749