

УДК 616.831-001.34-036.11-092:612.015.33]-085.21

В.М.Шевага, О.Я.Кухленко, Н.В.Фартушок, Ю.М.Федевич*, О.П.Хаврона****ВПЛИВ НЕЙРОПРОТЕКТОРНОЇ ТЕРАПІЇ КОРТЕКСИНОМ НА ОБМІН ОКСИДУ АЗОТУ В ПАЦІЄНТІВ У ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ**

Кафедра невропатології та нейрохірургії ФПДО (зав. – д.мед.н., доц. А.В. Паснок)

*Кафедра біохімії (зав. – проф. О.Я. Складов)

Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького

Резюме. Розвиток травматичного пошкодження тканин головного мозку в осіб у гострому періоді черепно-мозкової травми (ЧМТ) середнього ступеня тяжкості характеризується суттєвими змінами в балансі компонентів системи оксиду азоту: зростанням сумарної активності NO-синтази, зниженням концентрації вільного L-аргініну і підвищенням вмісту метаболітів оксиду азоту в крові.

Курсове лікування кортексином значно ефективніше, порівняно зі стандартною терапією, покращувало загальний клінічний стан пацієнтів із ЧМТ та знижувало рівень системної гіперпродукції оксиду азоту, нормалізуючи активність ферментативної ланки його синтезу.

Ключові слова: черепно-мозкова травма, кортексин, оксид азоту.

Вступ. Комплекс патофізіологічних реакцій, які розвиваються після дії травматичного фактора при черепно-мозковій травмі можна розділити на чотири основні категорії: первинне ураження тканини головного мозку, вторинне ішемічно-травматичне пошкодження, розвиток запалення, яке безпосередньо призводить до нейродегенерації, та репараційно-регенеративні механізми [11].

Первинні травматичні зміни в тканині головного мозку запускають комплекс вторинних патофізіологічних змін, направлених, з одного боку, на безпосередню первинну загибель клітин в ураженій ділянці, віддалену нейродегенерацію, місцеву судинну та імунну відповідь, з іншого боку – на активацію цілої групи реакцій, що забезпечують виживання клітин у вогнищі травматично-ішемічного ураження та нейрорегенерацію. Провідна роль у розвитку та регуляції цих патофізіологічних процесів належить численним тканинним медіаторам, які безпосередньо регулюють судинну відповідь, реакції запалення та апоптоз. До найбільш важливих гуморальних медіаторів у нервовій тканині належать низькомолекулярні речовини пептидної природи (нейротрофіни NGF, BDNF, інгібітори цистеїнових протеаз, такі, як калпаїн та каспаза-3 та ін.), стероїдні нейротрофіни, оксид азоту [12].

Роль оксиду азоту (NO) в патофізіології церебральної травми вивчалася багатьма дослідниками [6, 7, 8, 12]. Відомо, що в експериментальних моделях церебральної ішемії утворення NO може чинити як сприятливі, так і несприятливі ефекти, залежно від того, коли і де цей нейротрансмітер вивільняється [3, 12]. У дослідженнях на щурах показано, що продукція NO нейрональною системою призводить до розвитку пошкодження шляхом утворення радикалів і пероксидації ліпідів [6, 12]. У протилежність цьому утворення NO ендотеліальною системою може чинити сприятливу дію за рахунок вазодилатації і перфузії [12]. Взагалі в експериментах із моделюванням церебральної ішемії [6,8] та травми [12] NO утворюється у вигляді індукованої форми (iNO). Підвищення активності NO зазвичай відбувається дещо пізніше розвитку ішемічно-травматичного пошкодження і асоці-

юється із запальним процесом. Важливою є і роль NO у збереженні функції гематоенцефалічного бар'єра [12]. Відомо, що гіперпродукція індукованої форми оксиду азоту за умов місцевої ішемії спричинює втрату селективної проникності гематоенцефалічного бар'єра, посилює розлади мікроциркуляції, розвиток місцевого набряку тканини головного мозку [8]. Саме оксид азоту вважається універсальним маркером ендотеліальної дисфункції, а у випадку травматичного ураження нервової системи, рівень його кінцевих метаболітів свідчить і про потенціальний ризик ураження гематоенцефалічного бар'єра [12].

NO не єдиний регулятор біохімічних, біоелектричних та нейроімунних процесів при травматичному пошкодженні тканини головного мозку. Своєчасність та адекватність тканинної відповіді, реакції мікроциркуляторного русла залежить і від секреції комплексу поліпептидних регуляторних факторів, які містяться безпосередньо в тканині головного мозку – нейротрофінів [10].

Сьогодні все більшу увагу вчених привертають препарати природного походження, які у своєму складі містять збалансований набір тканинних регуляторів [9]. Відомо, що сигнальна та антиоксидантна дія нейротрофінів найбільш оптимально в умовах експерименту гальмувала ексайтотоксичний каскад та потенціювала нейрорегенерацію. Одним із препаратів даної групи є кортексин – природний нейропротектор, який містить поліпептидний комплекс, виділений із кори головного мозку великої рогатої худоби [2, 5].

Мета дослідження. Оцінити рівень зміни компонентів системи оксиду азоту за умов розвитку травматично-ішемічного пошкодження головного мозку, та вивчити здатність кортексину, як природного нейропротектора, нормалізувати вищевказані показники.

Матеріал і методи. Дослідну групу склали 12 чоловіків віком 28-52 р. у гострому періоді ЧМТ середнього ступеня тяжкості, які отримували стандартну терапію та кортексин у дозі 10 мг/добу дом'язово; групу порівняння – 12 пацієнтів віком 23-47 років з аналогічною патологією, які отримували стандартну терапію. До контрольної групи увійшло 10 практично здорових осіб.

Таблиця

Показники стану системи оксиду азоту в крові пацієнтів у гострому періоді черепно-мозкової травми (M±m)

Показник Група обстежених	NO ₂ ⁻ , мкмоль/л		L-аргінін, мг/л		NOS, нмоль NADPH/хв/ мг гемоглобіну	
	0 день	5-й день	0 день	5-й день	0 день	5-й день
Контроль, (n=10)	4,55±0,46		44,7±0,52		6,74±0,79	
ЧМТ, стандартна терапія (n=12)	14,25±0,87 p<0,05	9,18±0,18 p<0,05 p ₂ <0,01	24,51±0,42 p<0,05	36,60±0,72 p<0,05 p ₂ <0,05	26,87±0,42 p<0,05	18,53±0,25 p<0,05 p ₂ <0,05
ЧМТ, стандартна терапія +кортексин (n=12)	14,64±0,83 p<0,05 p ₁ >0,05	7,09±0,34 p<0,05 p ₁ <0,01 p ₂ <0,001	24,21±0,23 p<0,05 p ₁ >0,05	40,82±1,02 p<0,05 p ₁ <0,01 p ₂ <0,0001	26,49±0,53 p<0,05 p ₁ >0,05	12,48±0,94 p<0,05 p ₁ <0,01 p ₂ <0,001

Примітка. p – порівняно з контролем; p₁ – порівняно з лікованими стандартною терапією; p₂ – порівняно з початком терапії

Загальний стан пацієнтів перед початком лікування був середньої тяжкості. Свідомість порушена за типом легкого або вираженого оглушення, при оцінці за шкалою ком Глазго середній бал складав 13-14. У неврологічному статусі найчастіше виявлялись: легка анізокорія, лицева асиметрія, ністагм, зниження рогівкових рефлексів, слабкість конвергенції, асиметрія сухожилкових рефлексів, зниження черевних рефлексів, м'язова гіпотонія, статична атаксія, слабо виражені менінгеальні симптоми, позитивний симптом Марінеску-Радовичі.

Біохімічні показники вивчали в динаміці (при надходженні та на 5-й день перебування осіб у стаціонарі) у крові пацієнтів, яка відібрана натще з ліктьової вени і гепаринізована за стандартною методикою. Рівень продукції ендogenous оксиду азоту оцінювали за концентрацією нітрит-аніона в сироватці крові, який визначали за допомогою реакції з реактивом Гріса (Green L.C. et al., 1982) [9]. Концентрацію L-аргініну визначали за методом Алейнікової Т.Л. та Рубцової Г.В. (1988 р.) [1], активність NO-синтази (NOS) вимірювали в гемолізаті еритроцитів за її здатністю окиснювати NADPH за наявності L-аргініну[4].

Результати дослідження та їх обговорення.

Під час проведених біохімічних обстежень крові пацієнтів із черепно-мозковою травмою середнього ступеня тяжкості в динаміці отримані наступні результати (табл.).

Аналіз результатів показав достовірне зростання у 3-3,2 рази концентрації кінцевого метаболіту оксиду азоту – нітрит-аніона в сироватці крові пацієнтів вже в першу добу розвитку захворювання. На 5-у добу лікування в групі пацієнтів, які отримували кортексин, концентрації NO₂⁻ залишалися на 55,8 % вищими за нормальні, проте були вірогідно нижчими (p<0,01) порівняно з хворими, які отримували лікування за стандартною схемою.

Амінокислота L-аргінін – основне ендogenous джерело оксиду азоту. Реакція окиснення L-аргініну, яка каталізується NOS, призводить до утворення принаймні двох продуктів вільнорадикальної природи – NO і супероксидного аніон-радикала [6, 12]. У пацієнтів із черепно-мозковою травмою концентрація L-аргініну в сироватці крові

в першу добу знижувалась (p<0,05) на 45,2-45,8 %. Це насамперед зумовлено інтенсифікацією використання даної амінокислоти різними ізоформами синтази оксиду азоту (в основному нейрональною та ендотеліальною) для продукції оксиду азоту у відповідь на пошкодження тканини головного мозку [12]. Останнє підтверджується і вірогідним зростанням (p<0,05) сумарної NO-синтазної активності в гемолізаті еритроцитів пацієнтів у першу добу після отримання черепно-мозкової травми.

Лікування за стандартною схемою дещо знижувало сумарну активність NO-синтази на 5-у добу лікування, відповідно в цих пацієнтів зростали і сироваткові концентрації L-аргініну. Проте при порівнянні першої групи пацієнтів з групою, що лікувалися кортексином, спостерігалася вірогідно нижча активність NO-синтази в гемолізаті еритроцитів (p<0,01). Крім цього, призначення кортексину на 23,5 % краще відновлювало концентрацію L-аргініну в сироватці крові (p<0,01) і, відтак, знижувало загальний рівень гіперпродукції оксиду азоту, який за умов травматичного пошкодження тканини головного мозку легко вступає в реакцію з активними формами кисню, утворюючи токсичний пероксинітританіон, і згубно впливає як на нейрони та гліальний компонент, так і на стан мікроциркуляторного русла та гематоенцефалічного бар'єра [12].

Окрім виявленої позитивної динаміки зміни біохімічних показників крові, у пацієнтів, що лікувалися кортексином, на 2-3-ю доби швидше регресували порушення пам'яті, уваги, орієнтації в часі та просторі, зменшувались явища статичної атаксії та м'язова гіпотонія.

Висновки

1. При розвитку травматичного пошкодження тканин головного мозку в осіб у гострому періоді черепно-мозкової травми середнього ступеня тяжкості відбуваються суттєві зміни в балансі компонентів системи оксиду азоту, які характеризуються зростанням сумарної активності NO-синтази, зниженням концентрації вільного L-аргініну і підвищенням вмісту метаболітів оксиду азоту в крові.

2. Курсове лікування кортексином значно ефективніше, порівняно зі стандартною терапією, покращує

шувало загальний клінічний стан пацієнтів із черепно-мозковою травмою та знижувало рівень системної гіперпродукції оксиду азоту, нормалізуючи активність ферментативної ланки його синтезу.

3. Фармакодинамічні ефекти кортексину регулюють одну з найважливіших ланок патофізіологічного каскаду травматично-ішемічного пошкодження головного мозку – гіперпродукцію оксиду азоту і перетворення NO з універсального тканинного та судинного регулятора на високо-токсичний пошкоджуючий фактор.

Перспектива подальших досліджень полягає у встановленні співвідношень зміни в балансі системи оксиду азоту на місцевому та системному рівнях, визначення інформативності визначення параметрів обміну NO як діагностичних маркерів тяжкості пошкодження тканини головного мозку та прогностичних показників для гострого та віддаленого періодів ЧМТ.

Література

1. Алейникова Т.Л. Руководство к практическим занятиям по биохимии / Т.Л. Алейникова, Г.В.Рубцова. – М.: Высшая школа. – 1988. – 437 с.
2. Кортексин в лечении последствий травм головного мозга / А.Ю. Емельянов, А.Ю. Емелин, А.Н. Бицадзе [и др.] // Вестн. Рос. воен.-мед. акад. – 2004. – № 2. – С. 74-76.
3. Меньщикова Е.Б. Оксид азота и NO-синтазы в организме млекопитающих при различных функциональных состояниях / Е.Б. Меньщикова, Н.К. Зенков, В.П. Реутов // Биохимия. – 2000. – Т. 65 – С. 485-503.
4. Сумбаев В.В. Влияние ДДТ на активность синтазы оксида азота в печени, легких и головном мозге крыс / В.В. Сумбаев, И.М. Ясинская // Современ. пробл токсикол. – 2000. – № 3. – С. 3-7.
5. Bramlett H.M. Neuropathological protection after traumatic brain injury in intact female rats versus males or ovariectomized females / H.M. Bramlett, W.D. Dietrich // J. Neurotrauma. – 2001. – Vol. 18. – P. 891-900.
6. Cherian L. Nitric oxide in traumatic brain injury / L. Cherian, R. Hlatky, C.S. Robertson // Brain pathology. – 2004. – Vol. 14. – № 2. – P. 195-201.
7. Cherian L. Brain nitric oxide changes after controlled cortical impact injury in rats / L. Cherian, J.C. Goodman, C.S. Robertson // J. of Neurophysiology. – 2000. – Vol. 83. – P. 2171-2178.
8. Faden A.I. Neuroprotection and traumatic brain injury: the search continues / A.I. Faden // Arch. Neurol. – 2001. – Vol. 58. – P. 1553-1555.
9. Green L.C. Analysis of nitrate, nitrite, and [¹⁵N] nitrate in biological fluids / L.C. Green, D.A. Wagner // Anal. Biochem. – 1982. – Vol. 126. – P. 131-138.
10. Neurotrophin-mediated neuroprotection of hippocampal neurons following traumatic brain injury is not associated with acute recovery of hippocampal function / N.C. Royo, D. LeBold, S.N. Magge [et al.] // Neuroscience. – 2007. – Vol. 148 (2). – P. 359-370.
11. Oxidative stress following traumatic brain injury in rats / V. Tyurin, Yu. Tyurina, G. Borisenko, T. Sokolova // J. of Neurochemistry. – 2000. – Vol. 75. – P. 2178-2189.
12. Role of nitric oxide in traumatic brain injury in the rat / K. Wada, K. Chatzipanteli, R. Busto, W.D. Dietrich // J. of neurosurgery. – 1998. – Vol. 89, № 5. – P. 807-818.

ВЛИЯНИЕ НЕЙРОПРОТЕКТОРНОЙ ТЕРАПИИ КОРТЕКСИНОМ НА ОБМЕН ОКСИДА АЗОТА В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ

В.М.Шевага, О.Я.Кухленко, Н.В.Фартушок, Ю.М.Федевич, О.П.Хаврона

Резюме. Развитие травматического повреждения тканей головного мозга у больных в остром периоде ЧМТ средней степени тяжести характеризуется существенными изменениями в балансе компонентов системы оксида азота: ростом суммарной активности NO-синтазы, снижением концентрации свободного L-аргинина и повышением содержания метаболитов оксида азота в крови. Курсовое лечение кортексином значительно эффективнее, по сравнению со стандартной терапией, улучшало общее клиническое состояние пациентов с ЧМТ и снижало уровень системной гиперпродукции оксида азота, нормализуя активность ферментативного звена его синтеза.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, кортексин, оксид азота.

THE EFFECT OF NEUROPROTECTOR CORTEXIN THERAPY ON THE NITRIC OXIDE EXCHANGE IN PATIENTS DURING AN ACUTE PERIOD OF A CRANIOCEREBRAL INJURY

V.M.Shevaha, O.Ya.Kukhlenko, N.V.Fartushok, Yu.M.Fedevych, O.P.Khavrona

Abstract. The development of a traumatic injury of the brain tissues in persons during an acute period of a craniocerebral trauma (CCT) of a medium degree of severity is characterized by essential changes in the balance of the components of the nitric oxide (NO) system: an increase of the total NO-synthase activity, a decrease of the free L-arginine concentration and an elevation of the blood content of NO metabolites. A course treatment with cortexin is considerably more effective compared to standard therapy, it improved the general clinical condition of patients with CCT and reduced the level of systemic NO hyperproduction, normalizing the activity of the enzymatic components of its synthesis.

Key words: craniocerebral injury, cortexin, nitric oxide.

Danylo Halytskyi National Medical University (Lviv)

Рецензент – проф. Пашковський В.М.

Buk. Med. Herald. – 2010. – Vol. 14, № 4 (56). – P.112-114

Надійшла до редакції 20.07.2010 року