

НЕКОТОРЫЕ МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Канд. мед. наук Х. А. РАСУЛОВА

*Ташкентская медицинская академия,
Ташкентский педиатрический медицинский институт,
Республика Узбекистан*

Показано, что в патогенезе ишемического инсульта (ИИ) важная роль принадлежит дисфункции эндотелия сосудов, выраженной в снижении эндотелиального оксида азота, и дефициту холинэргической нейромедиации, представленным снижением уровня ацетилхолинэстеразы в сыворотке крови в острейшем и остром периодах болезни, особенно на фоне артериальной гипертензии и сердечной патологии. Предложена схема патобиохимического каскада ИИ, позволяющая расширить представления о патогенезе, нейрохимической природе ИИ и разработать новые направления диагностики и более эффективного лечения.

Ключевые слова: ишемический инсульт, патогенез, оксид азота, холинэргическая нейромедиация, патобиохимический каскад.

Ишемические инсульты (ИИ) прочно занимают одно из лидирующих положений среди актуальных проблем медицины в связи с большой медико-социальной значимостью, обусловленной высоким удельным весом в структуре общей заболеваемости, смертности и инвалидизации больных. Неудовлетворенность клиницистов результатами современного лечения, высокая летальность и инвалидность при острых нарушениях мозгового кровообращения (ОНМК) обуславливают постоянное возвращение к проблеме инсультов и попытку обобщения различных методов изучения их этиопатогенеза, клинических и нейрохимических особенностей и подходов к лечению. Последние статистические данные свидетельствуют о возрастании числа инсультов в мире, в том числе и в Узбекистане, где регистрируется более 40 000 инсультов в год, из которых 44,6% случаев заканчиваются летальным исходом, 42,2% — инвалидизацией, а к трудовой деятельности возвращаются лишь 10,2% больных [1].

Согласно современной концепции гетерогенности, которая обозначает чрезвычайный полиморфизм структурных поражений головного мозга и его клинических проявлений, различают следующие подтипы ИИ уточненного генеза: атеротромботический (34–50%), кардиоэмболический (22–30%), лакунарный (20–25%), гемодинамический (15–20%) и гемореологический (9–12%) [2, 3]. Не детализируя многообразие причин и факторов риска развития ИИ (атеротромбоз, кардиогенная эмболия, микроангиопатии при артериальной гипертензии, сахарном диабете, реологические, гемодинамические нарушения и др.), отметим, что вопросы распространенности патогенетических подтипов ИИ, их патофизиологические и нейрохимические особенности, а также возможности

дифференциальной диагностики и оптимальной терапевтической тактики остаются актуальными и сегодня.

В последние десятилетия большое внимание уделяется биохимическим механизмам развития ИИ и прежде всего результатам исследований, посвященных дисфункции эндотелия, которая может быть определена как нарушение образования в эндотелии различных биологически активных веществ при его структурных и функциональных изменениях [4–7].

Значение оксида азота (NO) в патогенезе сосудистых заболеваний и механизмах нарушения нейротрансмиттерных систем не вызывает сомнения. Выявленная дисфункция эндотелия, обусловленная выделением из него NO, играет ведущую роль в патогенезе и клинических манифестациях различных болезней. Многочисленными исследованиями доказано, что NO — универсальный регулятор функций организма, включая регуляцию дыхания, поддержание сердечно-сосудистого гомеостаза, иммунный статус организма, активность макрофагов, экспрессию генов, пластичность нервной ткани, память, высвобождение нейротрансмиттеров [6, 8–12]. Снижение синтеза NO приводит к вазоконстрикции, свободнорадикальному повреждению мембран клеток и развитию атеросклероза, снижению противоопухолевой и противомикробной активности иммунной системы, угнетению сексуальной функции, старению организма. Высокие концентрации NO, в свою очередь, оказывают прямое цитотоксическое и иммуногенное действие, обусловленное его способностью в реакции с супероксидным радикалом продуцировать пероксинитрит, индуцирующий повреждения ДНК и мутации, в результате чего вызывать апоптоз и некроз клеток

[9, 13–15]. Установлено, что в острый период ИИ отмечается снижение уровня стабильного метаболита NO — NO₂, что свидетельствует о нарушении эндотелийзависимых механизмов в патогенезе ИИ, которое прогрессирует по мере ухудшения состояния больных [7, 16–19]. Это обусловлено тем, что гиперпродукция NO в мозге в ответ на воздействие гипоксии имеет селективный характер: она увеличивается в структурах нервной ткани, в основном за счет экспрессии нейрональной (nNOS) и индуцибельной NO-синтазы (iNOS), а также снижения содержания эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) [20]. Иммуногистохимические исследования показали, что интенсивная экспрессия iNOS происходит не только в самих нейронах, но также и в астроцитах и микроглиальных клетках. Увеличение продукции iNOS в мозговых клетках вызывает их повреждение и гибель [11, 18, 21]. В то же время уменьшение продукции эндотелиального NO приводит также к вазоконстрикции [19], и, следовательно, снижает насыщение мозга кислородом.

Сегодня важное значение имеют исследования различных нарушений центральных механизмов холинергической регуляции, лежащих в основе патогенеза целого ряда заболеваний и патологических состояний. В ЦНС холинергические нейроны находятся в стриатуме, ядре Мейнерта, лимбической системе, коре больших полушарий. Холинергическая система играет определяющую роль в процессе внимания, памяти, обучения. Известно также, что холинергическая система тесно взаимодействует с дофамин-, глутамат- и ГАМК-эргическими медиаторными системами [9, 22].

Ацетилхолин (АХ) — четвертичное моноаммониевое соединение, относящееся к биогенным аминам. Действие АХ очень кратковременно (1–2 мс), одна его часть диффундирует из области концевой пластинки, а другая легко гидролизует ферментом ацетилхолинэстеразой (АХЭ) на холин и уксусную кислоту. Эндогенный АХ играет важную роль в процессах жизнедеятельности: он принимает участие в передаче нервного возбуждения в ЦНС, вегетативных узлах, окончаниях парасимпатических и двигательных нервов. В малых дозах он становится физиологическим передатчиком нервного возбуждения; окончания нервных волокон, для которых он служит медиатором, называются холинергическими, а рецепторы, взаимодействующие с ним, — холинорецепторами. Эндогенный АХ не оказывает строгого избирательного действия на разновидности холинорецепторов, в той или иной степени он действует на М- и Н-холинорецепторы и подгруппы М-холинорецепторов. Периферическое мускариноподобное действие АХ проявляется в замедлении сердечных сокращений, расширении периферических кровеносных сосудов и понижении АД, усилении перистальтики желудка и кишечника, сокращении мускулатуры бронхов, матки, желчного и мочевого пузырей, усилении секреции пищеварительных, бронхиальных, потовых и слезных

желез, сужении зрачков (миоз). Периферическое никотиноподобное действие АХ связано с его участием в передаче нервных импульсов с преганглионарных волокон на постганглионарные в вегетативных узлах, а также с двигательных нервов на поперечнополосатую мускулатуру. В больших дозах АХ может вызвать стойкую деполяризацию в области синапсов и блокировать передачу возбуждения [22–26].

Изучая механизмы расширения кровеносных сосудов, R. W. Furchgott и J. V. Zawadovski [27] обнаружили, что АХ взаимодействует с рецепторами эндотелиальных клеток, что приводит к образованию малых молекул, мигрирующих в мышечный слой и вызывающих расслабление сосудов. Эти молекулы получили название «расслабляющий фактор эндотелия» (РФЭ), доказано, что он стимулирует образование циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), являющегося посредником нейромедиаторов и гормонов, обладающих вазодилаторным действием. Несмотря на доказательства того, что РФЭ и NO являются идентичными, последующие исследования ставят эту идентификацию под сомнение [9, 27]. Исследованиями показано, что NO обладает эффектом реактиватора АХЭ, сущность которого состоит в дефосфорилировании ингибированной различными ядами АХЭ и восстановлении активности фермента. В основе этого эффекта лежит стимуляция растворимой гуанилатциклазы и восстановление цГМФ, которая активирует соответствующие протеинкиназы. Так нормализуется передача нервного импульса, нарушенная действием различных токсинов [9].

Дефицит АХ увеличивается с возрастом (до 75% наблюдений). У пожилых людей нарушается как пресинаптический, так и постсинаптический компоненты центральных холинергических синапсов, в частности расположенных в коре больших полушарий и гиппокампе. Установлена роль изменений пре- и постсинаптических мембран (возможно, за счет нарушений их липидного состава) с уменьшением высвобождения АХ и снижением чувствительности к медиатору в пожилом возрасте. При усугублении этих изменений при различных патологических состояниях происходит избыточное возбуждение длинных нейрональных цепей мозга (в основном передних отделов), которое вначале является компенсаторным для уменьшения дефицита холинергической трансмиссии, но вскоре вызывает дегенеративные изменения. Ацетилхолинергическая недостаточность приводит к когнитивным нарушениям, лежит в основе «бродяжничества» и бесцельной двигательной активности, нарушений цикла «сон — бодрствование» (дневная сонливость и ночная спутанность — так называемый «синдром захода солнца»), зрительных галлюцинаций и др. Недостаток АХ в периферической нервной системе ведет к нарушению проведения импульса по периферическим нервам, блоку нервно-мышечной передачи [25, 28, 29].

Влияние АХ на сосудистую стенку является одним из методов определения эндотелиальной дисфункции: введение АХ во время коронарографии для оценки реактивности коронарных артерий по количественному измерению диаметра сосуда и/или с помощью ультразвуковой доплерографии. Для этой цели используют постепенно увеличиваемые дозы АХ (до 30 мкг/мин) и нитроглицерин (300 мкг), что позволяет оценить эндотелийзависимую и **эндотелийнезависимую дилатацию коронарных артерий** [30].

Исходя из доказанного факта эндотелиальной дисфункции и **когнитивных расстройств при сосудистых заболеваниях головного мозга**, можно предположить, что при острых цереброваскулярных инцидентах холинэргическая нейромедиация подвергается значительным изменениям. Однако при инсультах исследования **НО и холинэргической системы** единичны, а **сравнительная их характеристика** в зависимости от патогенетической гетерогенности практически отсутствует. Изучение дополнительных патогенетических механизмов ИИ с оценкой роли **НО и холинэргической системы** позволит разработать новые подходы к патогенетическому лечению ИИ.

Цель исследования — изучение роли **НО и холинэргической системы** в патогенезе ИИ.

Было обследовано 120 пациентов, из них 100 больных ИИ (основная группа) — 57 мужчин и 43 женщины в возрасте от 25 до 92 лет (средний возраст — $62,63 \pm 4,68$ года). Контрольную группу составили 20 пациентов, проходивших лечение по поводу дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ) 1-й и 2-й стадий, из них 8 (40%) мужчин и 12 (60%) женщин в возрасте от 37 до 77 лет (средний возраст — $59,75 \pm 3,08$ года). Большинство больных (64) ИИ поступили в стационар в первый день, из них до 3 часов от начала заболевания — 30, до 6 часов — 25, до 24 часов — 9; на второй день и до 5 сут — 26 больных и после 5 сут — 10. **У 72% больных ИИ развился в каротидном бассейне (КБ)** (левом — в 41% случаев, правом — 31%), у 22% — в вертебро-базилярном бассейне (ВББ), у 6% пациентов выявлены очаги в **обоих бассейнах, в том числе подострые и «немые»** очаги, которые подтверждались нейровизуализационными исследованиями (КТ и МРТ) головного мозга. Выраженность неврологического дефицита и степень тяжести ИИ оценивались по оригинальной шкале инсульта (Гусев Е. И., Скворцова В. И., 1991). По данной шкале норма составляет 49 баллов, при патологии минимальное количество баллов равно 0 (смерть мозга), легкая степень инсульта условно оценена нами в 49–34 баллов, средняя — в 33–17 и тяжелая — в 16–0.

Для определения подтипа ИИ использовались критерии Н. В. Верещагина, З. А. Суслиной [31], TOAST (Adams H. et al., 1999), метод компьютерной программы для определения вероятностей подтипов ИИ, разработанный Национальным центром инсульта НИИ неврологии РАМН в 2004 г. [31],

на основании которых были сформированы три группы больных в зависимости от патогенетического подтипа ИИ: 1-я — 42 больных с атеротромботическим инсультом (АТИ); 2-я — 41 больной с лакунарным инсультом (ЛИ); 3-я — 17 больных с кардиоэмболическим инсультом (КЭИ).

О состоянии эндотелиальной функции судили по содержанию **НО** в сыворотке крови, уровень которого определяли по сумме метаболитов нитратов и нитритов (NO_2^- и NO_3^-) с использованием реактива «Grees» модифицированным методом [10, 14]. Изучение холинэргической нейромедиации проводилось по содержанию в сыворотке крови больных фермента АХЭ в ЦНИЛ ТМА по методу В. С. Камышникова [32].

Статистическую обработку полученных результатов проводили на компьютере IBM PC при помощи программы Microsoft Excel с расчетом средней арифметической величины (M), ошибки средней арифметической величины (m), коэффициента линейной корреляции (r), t -критерия Стьюдента — Фишера в программной среде StatSoft, Inc. (2003) при проверке нормальности распределения — STATISTICA, version 6. Достоверным считали различие сравниваемых величин при значении $p < 0,05$.

Основными этиологическими факторами ИИ были атеросклероз — 73% случаев, артериальная гипертензия — 55%, их сочетания — 36%, сопутствующий сахарный диабет (СД) — 34% и патология сердца — 6%. Следовательно, наиболее значимыми этиологическими факторами ИИ у подавляющего числа больных является сочетание церебрального атеросклероза и артериальной гипертензии. Сопоставление частоты ведущих этиологических факторов с патогенетическими подтипами ИИ показало преобладание церебрального атеросклероза (100% наблюдений) в сочетании с артериальной гипертензией (52,4%) и СД (40,5%) у больных с АТИ ($n = 42$). ЛИ ($n = 41$) в 90,2% случаев развивался на фоне артериальной гипертензии, из которых его сочетание с атеросклерозом встречалось у 29,3%, с СД — у 34,1% больных. Источником КЭИ ($n = 17$) в 94,1% случаев были тромботические массы и пристеночные тромбы при патологии сердца и нарушении его деятельности на фоне системного атеросклероза (70,6% случаев), артериальной гипертензии (52,9%) и СД (17,6%).

Оценка степени тяжести больных ИИ по оригинальной шкале в момент поступления в стационар позволила разделить их на три подгруппы: 1-я — 62 больных с легким течением ИИ, в которой суммарный клинический балл составил $39,29 \pm 0,32$; 2-я — 24 больных со средней степенью тяжести ИИ ($30,63 \pm 0,61$ балла); 3-я — 14 больных с тяжелым ИИ ($14,5 \pm 0,76$ балла) соответственно. При сравнении подтипов общая исходная степень тяжести болезни оказалась наиболее тяжелой при КЭИ ($33,7 \pm 0,86$ балла), чем при АТИ ($34,38 \pm 0,49$ балла), и самой легкой при ЛИ ($37,15 \pm 0,54$ балла).

Сравнительный анализ в каждой подгруппе показал, что легкий АТИ был отмечен в 57,1% случаев ($n = 24$; $38,58 \pm 0,49$ балла), средний АТИ – в 30,9% ($n = 13$; $30,77 \pm 0,63$ балла) и тяжелый АТИ – в 11,9% случаев ($n = 5$; $23,6 \pm 1,08$ балла). Больные ЛИ и КЭИ также разделились на три подгруппы: легкий ЛИ ($n = 30$; 73,2%) и КЭИ ($n = 10$; 58,8%), составивший по шкалам 39,63±0,46 и 39,9±0,73 балла; средний ЛИ ($n = 8$; 19,5%) и КЭИ ($n = 3$; 17,7%) – 31,13±0,76 и 28,6±1,74 балла; тяжелый ЛИ ($n = 3$; 7,3%) и КЭИ ($n = 4$; 23,5%) – 28,33±1,58 и 22±1,22 балла соответственно (рис. 1).

Таким образом, наиболее тяжелое клиническое течение ИИ с низкими балльными показателями по шкале отмечалось при КЭИ, наиболее легкое – при ЛИ (чаще по типу малого инсульта). Гетерогенность течения ИИ и его подтипов зависела от длительности и тяжести фоновой и сопутствующей патологий, размера инфаркта и его локализации (ИИ был тяжелее при более крупных очагах в ВББ и его сочетании в КБ).

Биохимические исследования показали, что содержание продуктов NO у пациентов контрольной группы в среднем составило $22,14 \pm 0,61$ мкмоль/л. Анализ NO в сыворотке больных ИИ в остром периоде (в среднем $13,89 \pm 0,59$ мкмоль/л) показал существенное его снижение на 37,3% ($p < 0,001$)

по сравнению с контрольными показателями, что, возможно, свидетельствует о выраженном нарушении дилатационных свойств сосудистой стенки. Нами также было отмечено достоверное снижение уровня NO при всех подтипах ИИ: при АТИ – на 34,7% ($14,46 \pm 0,39$ мкмоль/л; $p < 0,001$), при ЛИ – на 36,8% ($14,00 \pm 0,35$ мкмоль/л; $p < 0,001$), при КЭИ – на 40,4% ($13,20 \pm 1,02$ мкмоль/л; $p < 0,001$) (таблица).

В острейший и острый периоды ИИ отмечалось также снижение содержания АХЭ в крови больных основной группы на 24% ($76,73 \pm 1,61$ ммоль/(ч.л), $p < 0,002$) по сравнению с контролем ($100,1 \pm 1,76$ ммоль/(ч.л)). Этот факт может свидетельствовать о дефиците холинэргической системы при ИИ. В зависимости от патогенетических подтипов ИИ было выявлено значительное снижение уровня АХЭ при КЭИ на 31,5%, тогда как при ЛИ и АТИ отмечалось менее выраженное его снижение на 20,3% и 18% соответственно (таблица).

При сопоставлении результатов исследования уровня АХЭ и продуктов NO выявлена прямая корреляционная связь. Было установлено, что пониженное содержание АХЭ прямо пропорционально коррелирует с уровнем эндотелиального NO, что свидетельствует о сниженной стимуляции выработки ЭФР при ИИ (таблица).

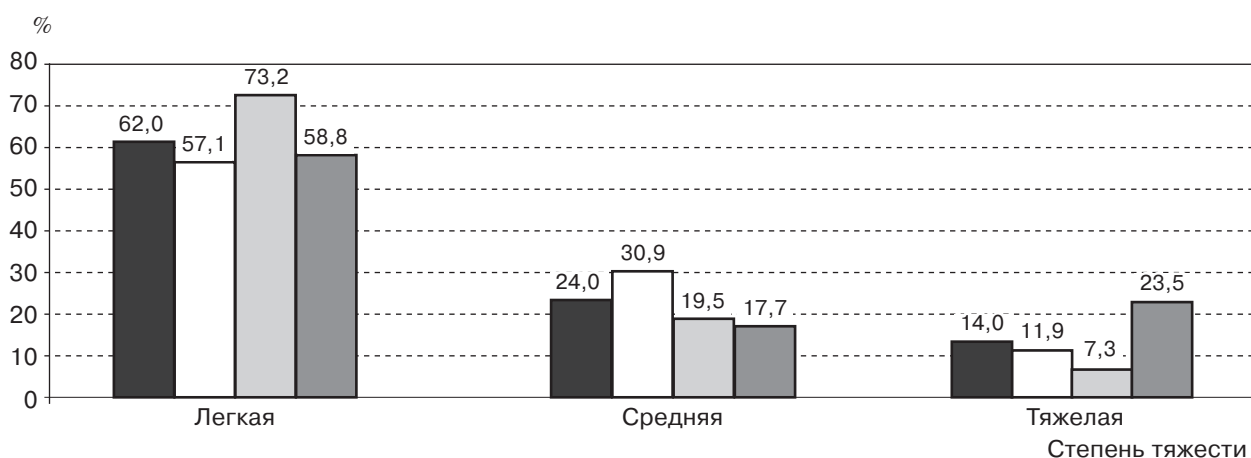


Рис. 1. Распределение больных с различными подтипами ИИ в зависимости от степени тяжести состояния:

■ – общее число; □ – АТИ; ▒ – ЛИ; ▓ – КЭИ

Содержание NO и АХЭ в сыворотке крови больных ИИ в зависимости от их патогенетических подтипов (M±m)

Подтип ИИ	NO, мкмоль/л	p	АХЭ, ммоль/(ч.л)	p	r
АТИ, $n = 31$	$14,46 \pm 0,39$	$< 0,001$	$82,0 \pm 1,22$	$< 0,002$	0,68
ЛИ, $n = 29$	$14,00 \pm 0,35$	$< 0,001$	$79,69 \pm 1,34$	$< 0,01$	0,72
КЭИ, $n = 10$	$13,20 \pm 1,02$	$< 0,001$	$68,5 \pm 2,26$	$< 0,002$	0,79
Контроль, $n = 20$	$22,14 \pm 0,61$		$100,1 \pm 1,76$		0,025

Примечание. p – результаты достоверны по сравнению с контролем; r – коэффициент корреляции.

В ходе исследования степени тяжести каждого подтипа ИИ было выявлено, что снижение NO и АХЭ у больных в зависимости от степени тяжести ИИ при всех подтипах носит односторонний характер: чем тяжелее инсульт, тем ниже уровни NO и АХЭ. **Причем наиболее выраженная эндотелиальная дисфункция и дефицит холинэргической нейромедиации ассоциировались с наличием СД, артериальной гипертензии и гиперхолестеринемии, особенно у женщин.** Таким образом, при каждом подтипе ИИ можно выделить группу с тяжелым течением, при котором наблюдаются наиболее грубые изменения в NO-холинэргической системе. Дальнейшее снижение NO и АХЭ у таких больных может стать прогностически неблагоприятным симптомом.

В исследованиях последних лет было показано, что NO может оказывать как защитное, так и повреждающее действие в зависимости от изоформы NO-синтазы (NOS), типа клетки, продуцирующей NO, и стадии инсульта. Немедленно после ишемии мозга NO продуцируется eNOS и оказывает защитное действие в основном за счет обеспечения вазодилатации, однако на последующих стадиях NO образуется путем активации pNOS и позднее путем выработки iNOS de novo, участвуя в повреждении мозга [11, 12, 18, 19]. Выявленные изменения позволяют сделать заключение, что при ИИ в острейшем и остром периоде и в зависимости от подтипов выраженное снижение уровня NO свидетельствует об участии эндотелийзависимых процессов в патогенезе ИИ.

Изменения содержания АХЭ, по которым оценивается состояние холинэргической системы при ИИ в острейшем и остром периодах, позволяют предполагать, что при ИИ содержание АХ может увеличиваться и действовать в качестве возбуждающего нейромедиатора, или изначально быть сниженным, что, в конечном итоге, приводит к низкому содержанию его метаболитов, в основном холина. Холин превращается в метаболически активную форму — фосфорилхолин, способный проникать через гематоэнцефалический барьер и активировать биосинтез АХ в пресинаптических мембранах холинэргических нейронов. Дефицит АХ, в свою очередь, обуславливает выраженный вазоспазм, парезы и параличи, а также изменение мышечного тонуса при ИИ [25, 28].

Таким образом, проведенное нами исследование показывает, что содержание продуктов NO и АХЭ, свидетельствующее о снижении продукции эндотелиальной NO и дефиците холинэргической системы, подвержено значительным изменениям при ИИ в зависимости от их патогенетической гетерогенности. Полученные результаты исследований и данные корреляционного анализа свидетельствуют о том, что в развитии ИИ важная роль принадлежит дисфункции эндотелия сосудов и нарушению холинэргической трансмиссии, особенно на фоне артериальной гипертензии и сердечной патологии.

По данным литературы, для систематизации сложных реакций ишемического патобиохимического каскада предложена условная и упрощенная схема его последовательных этапов: 1 — снижение мозгового кровотока; 2 — иммунные сдвиги и локальные воспалительные реакции головного мозга; 3 — глутаматная эксайтотоксичность; 4 — внутриклеточное накопление кальция; 5 — активация внутриклеточных ферментов; 6 — повышение синтеза NO и развитие оксидантного стресса; 7 — экспрессия генов раннего реагирования; 8 — отдаленные последствия ишемии; 9 — апоптоз [33–35].

Обобщив данные литературы и результаты собственных исследований, мы впервые разработали схему патобиохимического каскада в остром периоде ИИ с включением холинэргической системы (рис. 2). В результате острой фокальной ишемии головного мозга происходит дефицит холинэргической трансмиссии с дальнейшей дисфункцией эндотелия за счет снижения eNO в остром периоде ИИ. При этом возможное чрезмерное увеличение АХ в постсинаптическом пространстве, которое может оказывать дополнительное нейротоксическое действие, или же его снижение в результате полного дефицита холинэргической системы, приводящее к вазоконстрикции и дальнейшим реперфузионным нарушениям с блоком синаптической передачи. Данный факт свидетельствует о снижении защитного действия NO/eNOS и холина как реактиваторов eNO и АХ, обеспечивающих вазодилатацию. Эндотелиальная дисфункция и нарушение выработки ЭФР, в свою очередь, снижают уровень цГМФ, участвующего в регуляции нейрогуморальных процессов. Прямо или опосредованно через нарушение ионного K^+ - Na^+ гомеостаза возникает лактоацидоз, усугубляющий ишемическое повреждение мозга и увеличивающий размеры функционально неактивной зоны, окружающей зону ишемической полутени. Дальнейшее избыточное высвобождение возбуждающего нейротрансмиттера глутамата с последующим резким повышением концентрации Ca_2^+ внутри клетки способствует образованию NO путем активации pNOS и позднее путем выработки iNOS de novo, приводя к свободнорадикальному окислению липидов (оксидантному стрессу) и разрушению фосфолипидных структур мембран. Последующая активация ферментов (протеаз, фосфолипаз, эндонуклеаз) способствует нарушению синтеза белка, ДНК, РНК, высвобождению свободных жирных кислот. Под влиянием фосфолипазы A2 освобождается арахидоновая кислота, окисление которой приводит к накоплению простагландинов, тромбоксана и лейкотриенов, увеличивающих проницаемость гематоэнцефалического барьера для макромолекул и воды, что способствует развитию отека мозга, а также агрегации тромбоцитов и усугублению нарушений микроциркуляции. Усугубление патобиохимического каскада при остром ИИ приводит в течение нескольких минут к необратимым изменениям в головном мозге — его инфаркту.

Схему последовательных этапов ишемического каскада можно представить следующим образом: снижение мозгового кровотока → дефицит холинэргической трансмиссии → эндотелиальная дисфункция → внутриклеточное накопление кальция → повышение синтеза iNO и развитие оксидантного стресса → активация внутриклеточных ферментов → локальная воспалительная реакция, микроциркуляторные нарушения, повреждения гематоэнцефалитного барьера → апоптоз → инфаркт головного мозга (рис. 2).

Вполне обоснованными представляются работы, направленные на реперфузию и создание способов коррекции имеющихся метаболических нарушений, включающих защиту мозга от ишемии и гипоксии при его остром поражении (нейропротективная терапия), стимуляцию репаративных процессов в последующем, восполнение дефицита нейротрансмиттеров, снятие синдрома «эксайтоксичности», трофического обеспечения тканей.

Результаты проведенного исследования позволяют сделать выводы:

гетерогенность течения различных подтипов ИИ зависит от тяжести и длительности фоновой

и сопутствующей патологий. Наиболее тяжелое течение ИИ характерно для КЭИ, средней тяжести — для АТИ и наиболее легкое (чаще по типу малого инсульта) — для ЛИ;

в развитии ИИ важная роль принадлежит дисфункции эндотелия сосудов, выраженной в снижении эндотелиального NO, и дефициту холинэргической нейромедиации, представленным снижением уровня АХЭ в сыворотке крови в **острейшем и остром периодах болезни, особенно на фоне артериальной гипертензии и сердечной патологии;**

снижение эндотелиального NO и АХЭ при ИИ, возможно, играет двойственную роль, оказывая в начале заболевания протекторное действие, с нарушением защитной эндотелиальной функции вазодилатации, а также синтеза АХ и холина, а в последующем — нейротоксический эффект, приводя к апоптозу и некрозу клеток. Дальнейшее снижение эндотелиального NO и АХЭ при ИИ может свидетельствовать о тяжелом его течении и **неблагоприятном прогнозе, особенно в зависимости от тяжести течения фоновой и сопутствующей патологий;**

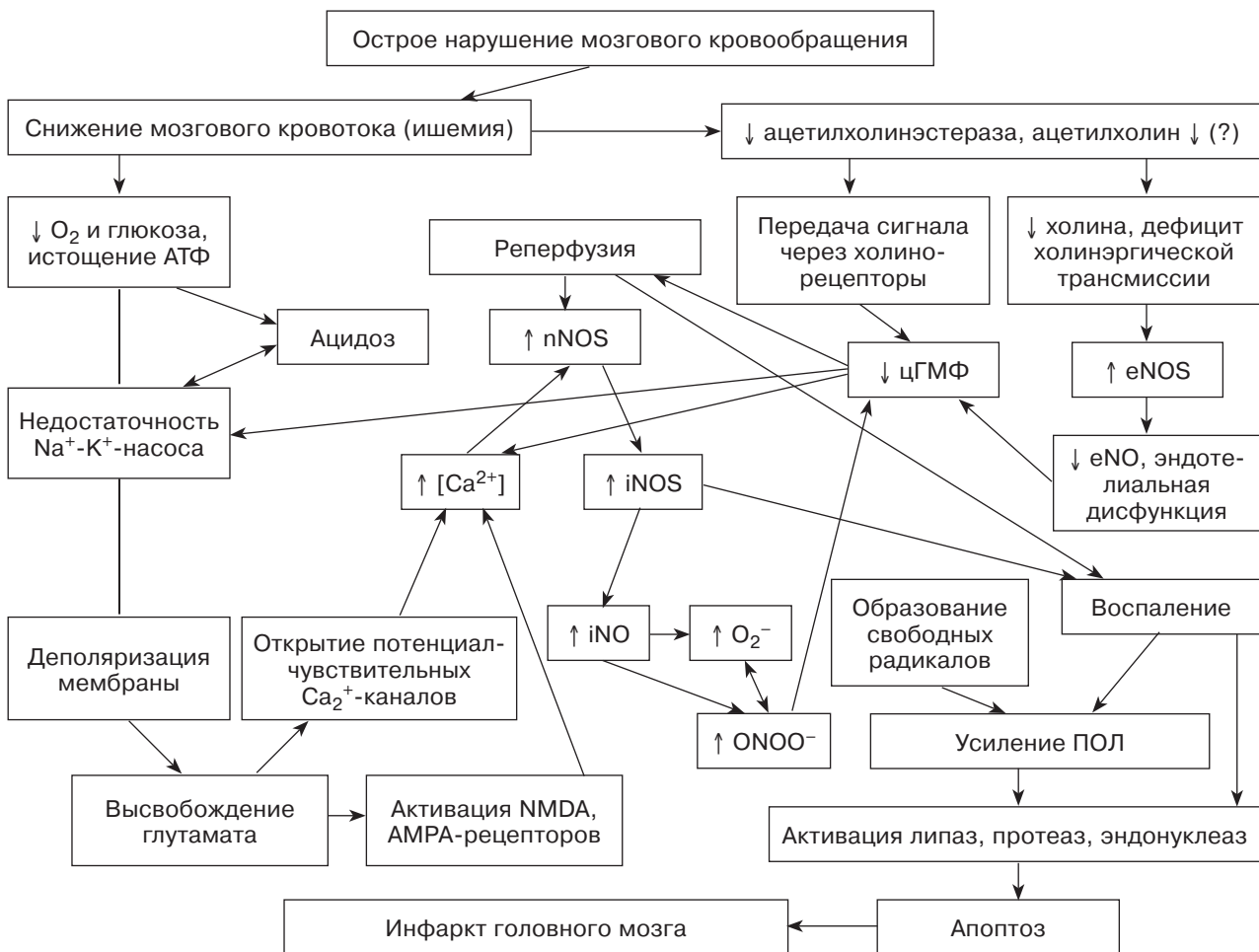


Рис. 2. Патобиохимический каскад в остром периоде ИИ

www.imj.kh.ua

изучение патогенеза, гетерогенности и нейрохимической природы ИИ позволит разработать новые направления их диагностики и более эффективного лечения. При патогенетическом лечении ИИ следует учитывать схему патофизиохимического

каскада ИИ и корректировать холинэргическую нейротрансмиссию и эндотелиальную дисфункцию путем раннего включения в комплексную терапию холинолитиков (цитиколина, холина альфосцерата и др.).

Список литературы

1. Гафуров Б. Г. Современные принципы лечения острого мозгового инсульта / Б. Г. Гафуров // Неврология.— 2008.— № 3–4.— С. 50.
2. Верещагин Н. В. Гетерогенность инсульта: взгляд с позиций клинициста / Н. В. Верещагин // Журн. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова.— 2003.— № 9.— С. 8–9.
3. Суслина З. А. Сосудистые заболевания головного мозга: эпидемиология, патогенетические механизмы, профилактика / З. А. Суслина, Ю. А. Варакин, Н. В. Верещагин.— 2-е изд., доп. и перераб.— М.: Медпресс-информ, 2009.— 352 с.
4. Домашенко М. А. Дисфункция эндотелия в остром периоде ишемического инсульта: автореф. дис. ... канд. мед. наук / М. А. Домашенко.— М., 2006.— 31 с.
5. Измайлова Н. А. Плазмин и его ингибиторы в крови больных инфарктом мозга и дисциркуляторной энцефалопатией: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н. А. Измайлова.— Пермь: ГОУ ВПО ПГМА, 2008.— 23 с.
6. Moncada S. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology / S. Moncada, R. M. J. Palmer, E. A. Higgs // Pharmacol. Rev.— 1991.— Vol. 43, № 2.— P. 109–142.
7. Testing of cerebral endothelium function with L-arginine after stroke / B. Zvan, M. Zaletel [et al.] // Int. Angiol.— 2002.— Vol. 21, № 3.— P. 256–259.
8. Ванин А. Ф. Оксид азота в биомедицинских исследованиях / А. Ф. Ванин // Вестн. РАМН.— 2000.— № 4.— С. 3–5.
9. Ивашкин В. Т. Оксид азота в регуляции функциональной активности физиологических систем / В. Т. Ивашкин, О. М. Драпкина // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол.— 2000.— № 4.— С. 16–21.
10. Иноятова Ф. X. К биологической роли оксида азота / Ф. X. Иноятова, М. X. Каримова, М. Т. Мухамедова // Патология.— 2001.— № 2.— С. 3–10.
11. Moro M. A. Role of Nitric Oxide after brain ischaemia / M. A. Moro, A. Cardenas // Cell Calcium.— 2004.— Vol. 36, № 3–4.— P. 265–275.
12. Neurotransmitters, Calcium signalling and neuronal communication / J. G. Eguagaray, J. Egea, J. J. Bravo-Cordero, A. G. Garcia // Neurocirugia (Astur).— 2004.— Vol. 15, № 2.— P. 109–118.
13. Каменский А. А. Оксид азота и поведение / А. А. Каменский, К. В. Савельева.— М.: Изд-во НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2002.— 156 с.
14. Комарин А. С. Патофизиология обмена монооксида азота: метод. рекомендации / А. С. Комарин, Р. К. Азимов.— Ташкент, 2005.— 29 с.
15. Nitric Oxide and effect of a radical scavenger N-tert-butyl-alpha-phenylnitron on stroke in a rat model / K. Saito, M. Ikeda, H. Yoshika, T. Tomita // Pharmacology.— 2005.— Vol. 73, № 2.— P. 76–80.
16. Асадуллаев М. М. Значение нейроактивных аминокислот и окиси азота в патогенезе острых мозговых инсультов / М. М. Асадуллаев, X. А. Расулова, X. М. Даминава // Журн. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова.— 2003.— № 9.— С. 143.
17. Малахов В. О. Система оксида азота при церебральном ишемическом инсульте: некоторые патогенетические аспекты / В. О. Малахов, А. М. Завгородня // Укр. мед. часопис.— 2007.— № 58 (2).— С. 97–100.
18. Endothelial nitric oxide synthase gene interactions and the risk of ischaemic stroke / Z. Szolnoki, V. Havasi, J. Bene [et al.] // Acta. Neurol. Scand.— 2005.— Vol. 111, № 1.— P. 29–33.
19. Pluto R. M. Delayed cerebral vasospasm and nitric oxide: review, new hypothesis, and proposed treatment / R. M. Pluto // Pharmacol. Ther.— 2005.— Vol. 105, № 1.— P. 23–56.
20. Гипоксия и оксид азота / И. Ю. Малышев, Е. А. Монастырская, Б. И. Шмырин, Е. Б. Манухина // Бюллетень РАМН.— 2000.— № 9.— С. 44–48.
21. Zhao X. L-arginine increases ischemic injury in wild-type mice but not in iNOS-deficient mice / X. Zhao, M. E. Ross, C. Iadecola // Brain Res.— 2003.— Vol. 966, № 2.— P. 308–311.
22. Афанасьев В. В. Ноотропы в остром периоде черепно-мозговой травмы: да или нет? Взгляд с позиций клинического фармаколога / В. В. Афанасьев // Матер. VII Всерос. съезда анестезиологов и реаниматологов.— СПб., 2000.— С. 15.
23. Одинак М. М. Современные средства лечения ишемического инсульта / М. М. Одинак, И. А. Вознюк // Терра Медика.— 1999.— № 2.— С. 50–51.
24. Одинак М. М. Новое в терапии при острой и хронической патологии нервной системы (нейрометаболическая терапия при патологии нервной системы) / М. М. Одинак, И. А. Вознюк.— СПб.: ВМедА, 2001.— 63 с.
25. Fibiger H. C. Cholinergic mechanisms in learning, memory and dementia: a review of recent evidence / H. C. Fibiger // Trends Neurosci.— 1991.— № 14.— P. 220–223.
26. Krasnoperova M. G. Use of cholinomimetics in the treatment of endogenous autism in children / M. G. Krasnoperova, N. V. Simashkova, V. M. Bashina // Zh. Nevrol. Psikiatr. Im. S. S. Korsakova.— 2004.— Vol. 104, № 6.— P. 35–39.
27. Furchgott R. W. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine / R. W. Furchgott, J. V. Zawadzki // Nature.— 1980.— Vol. 288.— P. 373–376.

28. Adibhatla R. J. Citicoline: neuroprotective mechanisms in cerebral ischemia / R. J. Adibhatla, J. R. Hatcher, R. J. Dempsey // J. Neurochem.— 2002.— Vol. 80.— P. 12–23.
29. Moreno M. Cognitive improvement in mild to moderate Alzheimer's dementia after treatment with the acetylcholine precursor choline alfoscerate: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial / M. Moreno // Clin. Ther.— 2003.— Vol. 25, № 1.— P. 178–193.
30. Саиджанов К. С. Методы исследования эндотелиальной дисфункции периферических артерий / К. С. Саиджанов, Д. Х. Саиджанова // Неврология.— 2007.— № 2.— С. 58–60.
31. Определение вероятностей подтипов ишемического инсульта; под ред. Н. В. Верещагина, З. А. Суслиной, 2004 [Электронный ресурс].— Режим доступа: www.stroke-center.ru.
32. Камышников В. С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике: в 2 т. / В. С. Камышников.— Минск: Беларусь, 2002.— Т. 1.— С. 466–476.
33. Механизмы повреждения ткани мозга на фоне острой фокальной ишемии / Е. И. Гусев, В. И. Скворцова [и др.] // Журн. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова.— 1999.— № 5.— С. 55.
34. Федин А. И. Интенсивная терапия ишемического инсульта / А. И. Федин, С. А. Румянцева.— М.: Мед. книга, 2004.— 284 с.
35. Mechanisms of secondary brain injury / E. J. Roth, L. Lovell, B. K. Siesjo, P. Siesjo // Eur. J. Anaesthesiol.— 1996.— Vol. 3, № 13.— P. 247–425.

ДЕЯКІ МОЛЕКУЛЯРНІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ

Х. А. РАСУЛОВА

Показано, що в патогенезі ішемічного інсульту (ІІ) важлива роль належить дисфункції ендотелію судин, вираженій у зниженні ендотеліального оксиду азоту, та дефіцит холінергічної нейромедіації, що представлено зниженням рівня ацетилхолінестерази у сироватці крові у найгострішому і гострому періодах хвороби, особливо на тлі артеріальної гіпертензії і серцевої патології. Запропоновано схему патобіохімічного каскаду ІІ, що дозволяє розширити уявлення про патогенез, нейрохімічну природу ІІ та розробити нові напрями діагностики і більш ефективного лікування.

Ключові слова: ішемічний інсульт, патогенез, оксид азоту, холінергічна нейромедіація, патобіохімічний каскад.

SOME MOLECULAR MECHANISMS OF ISCHEMIC STROKE DEVELOPMENT

H. A. RASULOVA

It is shown that an important role in the pathogenesis of ischemic stroke (IS) is played by endothelial dysfunction manifested by reduction of endothelial nitrous oxide and deficiency of cholinergic neuromediation presented by reduction of the level of acetylcholine esterase in the blood serum in the most acute and acute periods of the disease especially against a background of arterial hypertension and heart pathology. A scheme of pathobiochemical cascade of IS allowing expanding the idea about the pathogenesis and neurochemical nature of IS and developing new directions in the diagnosis and effective treatment was suggested.

Key words: ischemic stroke, pathogenesis, nitrous oxide, cholinergic neuromediation, pathobiochemical cascade.

Поступила 19.04.2013