

А.В. Демченко^{1,2}, С.В. Горбачова^{1,2}, А.В. Ревенько¹,
С.В. Яркова¹, Н.О. Нікуліна², Є.С. Якименко²

¹Запорізький державний медичний університет

²Університетська клініка Запорізького державного медичного університету

Корекція стану системи «відновлені тіоли — оксид азоту» як важливий фактор лікування при хронічній ішемії головного мозку

Проведено дослідження клініко-біохімічної ефективності поєднаного застосування препаратів Тівомакс-Дарниця та Метамакс у 40 пацієнтів із хронічною ішемією мозку. Результати проведеного дослідження свідчать, що поєднане застосування Тівомакс-Дарниця та Метамаксу підвищує ефективність лікування пацієнтів із цефалгічним, вестибулярним, астеничним і тривожним синдромом, сприяє підвищенню фізичної та розумової працездатності, покращенню якості сну у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію I та II стадії. Після лікування препаратами Тівомакс-Дарниця та Метамакс достовірно підвищилися вміст оксиду азоту та L-аргініну, активність NO-синтази у плазмі крові хворих на дисциркуляторну енцефалопатію. Відзначено їх модулювальний вплив на тіол-дисульфідну рівновагу, що дозволяє запобігти подальшому прогресуванню ендотеліальної дисфункції при хронічній ішемії мозку. Доведено патогенетичну обґрунтованість включення препаратів Тівомакс-Дарниця та Метамакс у комплексну терапію пацієнтів із хронічною ішемією мозку.

Ключові слова: дисциркуляторна енцефалопатія, тіол-дисульфідна система, оксид азоту, Тівомакс-Дарниця, Метамакс.

Вступ

Цереброваскулярні захворювання (ЦВЗ) займають провідне місце серед основних причин смертності та інвалідності населення (Яхно Н.Н., 2006; Зозуля І.С., Зозуля А.І., 2011; Мищенко Т.С. і соавт., 2015). В Україні ЦВЗ займають 2-ге–3-тє місце за частотою виявлення, поширеності серед населення, а також смертністю в цьому класі хвороб. За період 2000–2010 рр. кількість ЦВЗ в Україні збільшилася з 3,4 до 4,5% (Зозуля І.С., Зозуля А.І., 2011). Їх поширеність спричинена збільшенням хронічних повільно прогресуючих форм ЦВЗ, яким у вітчизняній літературі та клінічній практиці відповідає термін «дисциркуляторна енцефалопатія» (ДЕ).

ДЕ — синдром багатоголишевого (дифузного) ураження головного мозку, який спричинений хронічною судинною мозковою недостатністю і/чи повторними епізодами гострих порушень мозкового кровообігу (дисгемія, транзиторна ішемічна атака, інсульт) та характеризується повільним прогресуючим перебігом із розвитком поступово наростаючих дефектів функцій мозку (Шмидт Е.В., 1985). За даними багатьох авторів, емоційні розлади різного генезу відзначають у 60–90% пацієнтів із хронічною ішемією мозку (ХІМ) і, поряд із когнітивними розладами, є одними з перших проявів ЦВЗ та в подальшому призводять до зниження працездатності та якості життя пацієнтів (Яхно Н.Н., 2006).

Сьогодні для науковців актуальним є вивчення молекулярно-біохімічних аспектів розвитку церебральної ішемії та розроблення ефективної фармакологічної корекції цієї патології (Беленичев І.Ф. і соавт., 2015). У дослідженнях останнього десятиріччя розкрита роль активних форм кисню та азоту в ініціації апоптозу і некрозу нейронів при ряді

нейродеструктивних захворювань (Луцкий М.А. і соавт., 2007). Відомо, що нейродеструкція ішемічного генезу супроводжується розвитком складних патобіохімічних каскадів у нейроні, а саме порушенням енергетичного метаболізму, розвитком трансмітерного аутокоїдозу, гіперпродукцією активних форм кисню та оксиду азоту (NO), інтенсифікацією процесів вільнорадикального окиснення, дисбалансом тіол-дисульфідної системи (ТДС) (Беленичев І.Ф. і соавт., 2015). Гіперпродукція активних форм кисню в умовах антиоксидантної недостатності призводить до розвитку оксидативного стресу. В умовах ішемії відбувається окисна модифікація низькомолекулярних тіолів, утворення гомоцистеїну і в результаті — порушення транспорту NO, з утворенням його цитотоксичних дериватів, які ще більше підсилюють окиснення тіолів. У розширенні уявлень про механізми цитотоксичності NO і загибелі нейронів на особливу увагу заслуговує ТДС. Інтермедіати цієї системи виявляють транспортні властивості відносно NO, утворюючи нітрозотіоли (S–N), тим самим підвищуючи його біодоступність. Багато тіолів (глутатіон, цистеїн, метіонін) здатні значно обмежувати цитотоксичність активних дериватів NO, що підвищує шанси нейрона вижити при ішемії (Di Matteo M.A. et al., 1997). Наявність у нейроні достатньо активної тіольної антиоксидантної системи, яка здатна регулювати транспорт NO і забезпечує стійкість клітини до нітрозативного стресу — найбільш ранній нейродеструктивний механізм в умовах ішемії (Dhar-Masarego M. et al., 2005). Вивчення ролі нітрозативного стресу в ішемічному ураженні головного мозку підвищило інтерес нейрофармакологів до модуляторів системи NO (Беленичев І.Ф. і соавт., 2015).

У цьому напрямку важливе вивчення стану антиоксидантної системи, у функціонуванні якої провідну роль відіграють низькомолекулярні та високомолекулярні тіолові сполуки. Роль тіолових сполук у життєдіяльності клітини надзвичайно важлива і вже давно привертає значну увагу дослідників (Гончарова Л.Л., 2003). Ці сполуки наявні у клітині у двох станах: відновленому (–SH) та окисненому (–S–S–). В.В. Соколовський ще у 1976 р. висунув припущення, що оскільки тіоли існують у клітині у двох формах, вони становлять собою єдину ТДС, а в неспецифічній адаптивній реакції велике значення має їх взаємне перетворення ($2\text{-SH} \leftrightarrow \text{S-S} + 2\text{H}^+$). Встановлено, що на будь-який вплив внутрішнього чи зовнішнього характеру ТДС реагує зміною свого окисно-відновного стану, який можна характеризувати співвідношенням концентрації –SH та –S–S– груп, або тіол-дисульфідним співвідношенням. Зміни тіол-дисульфідної рівноваги мають різноспрямований характер і залежать від сили і тривалості діючого чинника. ТДС може служити інтегральним показником адаптивних можливостей організму або показником його неспецифічної резистентності (Гончарова Л.Л., 2003; Беленичев І.Ф. і соавт., 2015). За даними даними саме стан ТДС в умовах ішемії головного мозку є визначальним фактором у розвитку мітохондріальної дисфункції та як наслідок — загибелі клітини (Mari M. et al., 2013).

Крім того, розвиток гіпоксії та ішемії мозку — головні чинники розвитку ендотеліальної дисфункції (ЕД), яка патогенетично пов'язана з оксидативним стресом (Суслина З.А. і соавт., 2008; Жилік В.І., Мамчур В.І., 2013). Оксидативний стрес, у свою чергу, підсилює запальні процеси, спотворює характер NO-залежної регуляції, модифікує білки та ліпіди, що легко окиснюються,

впливаючи на їх функціональну активність. Відомо, що саме зміни з боку тілової ланки антиоксидантної системи, які проявляються у зменшенні відновлених та збільшенні окиснених форм, є одним із ранніх ознак ішемії мозку (Горожанський Э.Г. і соавт., 2002).

Згідно з сучасними уявленнями, ЕД визначають як аномальну, переважно вазоконстрикторну, аутопаракринну реакцію судинної стінки у відповідь на вплив різних за своїм походженням потенційно вазодилативних механічних і гуморальних факторів (Hirata Y. et al., 2010). Встановлено, що ЕД має велике прогностичне значення щодо ризику загальної смерті та серйозних судинних ускладнень для широкої категорії пацієнтів, включаючи осіб із відносно низьким ризиком, незалежно від їх віку, статі, відношення до тютюнопаління та зловживання алкоголем, а своєчасна фармакологічна корекція ЕД може сприяти зниженню ризику та уповільненню розвитку судинних захворювань (Vgупper H. et al., 2005; Березин А.Е., 2015).

Результати наукових досліджень свідчать, що ключову роль у формуванні ЕД відіграє зниження утворення та біодоступності NO (Бувацьцев В.И., 2001; Беленичев И.Ф. і соавт., 2015; Березин А.Е., 2015; Горбачова С.В. і соавт., 2015). У хворих на ДЕ функціональний стан ендотелію характеризується порушенням рівноваги в системі NO в бік деградації останнього в міру прогресування захворювання. Це призводить до активації реакцій перекисного окиснення макромолекул і розгортання оксидативного стресу в ендотеліоцитах. Одним із сучасних способів корекції ЕД є застосування препаратів, які модулюють синтез NO в ендотелії та підвищують його біодоступність до молекулярних мішеней (Бувацьцев В.И., 2001; Березин А.Е., 2015). Однак різноманітні донори NO, які використовують для відновлення його рівня, мають ряд побічних ефектів, перш за все — за рахунок збільшення утворення у тканинах пероксинітриду, який виявляє виражену цитотоксичність. Саме тому не лише недостача NO, а й його надмірний синтез лежить в основі багатьох патологічних станів.

Встановлено, що позитивний ефект на функцію судинного ендотелію мають поліненасичені жирні кислоти, вітаміни-антиоксиданти, а також L-аргінін, який є донатором NO. Відомо, що NO в організмі людини синтезується з амінокислоти L-аргініну під впливом ізоферментів NO-синтаз (NOS). L-аргінін може зменшувати вираженість проявів ЕД за рахунок відновлення активності NOS, підвищувати біодоступність NO за допомогою прямої антиоксидантної активності (Lin C.C. et al., 2008). Виявлено, що застосування L-аргініну позитивно впливає на функцію судинного ендотелію, покращує ендотеліальну вазодилатацію та здійснює регулювальний вплив на ключові біологічно активні речовини (нітриди та ендотелін-1), які беруть участь у регуляції судинного тонуусу (Трещинская М.А. і соавт., 2014).

Крім того, існують можливості відновлення ендотелію із застосуванням мельдонію (Lierpsh E. et al., 2009). За своєю хімічною структурою мельдоній — 3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіонат дигідрат — є структурним аналогом безпосереднього попередника

карнітину — γ -бутиробетайну. Специфічна активність мельдонію зумовлена його здатністю гальмувати карнітинзалежне окиснення жирних кислот, знижуючи вміст карнітину та його метаболічно активної фракції (ацилкарнітину) (Чекман И.С. і соавт., 2009). У результаті цього препарат має такий механізм дії: зниження інтенсивності окиснення жирних кислот в умовах ішемії, активація гліколізу для забезпечення енергією, фармакологічне тренування (вмикання компенсаторних механізмів — тренування шляхом пригнічення синтезу карнітину), індукція біосинтезу NO, вазоактивний ефект шляхом зниження опору периферичних судин, антиагрегаційний ефект за рахунок впливу на тромбоцити (Головач І.Ю., Авраменко О.М., 2011). Механізм дії мельдонію визначає широкий спектр його фармакологічних ефектів (Чекман И.С. і соавт., 2009; Михин В.П., Хлебодаров Ф.Е., 2010). Він сприяє підвищенню працездатності, зменшує вираженість симптомів емоційного та фізичного перенапруження.

Вивчення патобіохімічних механізмів, які індукуються ішемією/гіпоксією головного мозку та є основою вторинного ураження речовини головного мозку з розвитком когнітивного та неврологічного дефіциту, має не лише теоретичний інтерес, а й практичну значимість, визначаючи нові напрямки профілактики та патогенетичної терапії ішемічних уражень головного мозку. Можливості нейрометаболічної терапії у хворих на ДЕ можуть бути розширені за рахунок застосування L-аргініну як донатора NO в поєднанні із мельдонієм.

Саме тому перспективним напрямком сучасної фармакологічної корекції ЕД є включення у комплексну терапію ХІМ препаратів, які здатні виконувати фармакологічну регуляцію сполученої системи «відновлені тіоли — NO».

Мета дослідження — вивчити клініко-біохімічну ефективність поєданого застосування препаратів Тівомакс-Дарниця (L-аргініну) та Метамакс (мельдоній) при їх застосуванні із базисною терапією у пацієнтів із ХІМ.

Об'єкт і методи дослідження

У дослідженні взяли участь 40 хворих (29 жінок та 11 чоловіків) на ДЕ I та II стадії, яка розвинулася на тлі артеріальної гіпертензії та/чи атеросклерозу церебральних судин, віком 46–74 років (середній вік — 56,85±8,09 року) (основна група). Діагностику ДЕ та основного судинного захворювання проводили згідно з вимогами клінічного протоколу медичної допомоги хворим на ДЕ, затвердженого наказом МОЗ України від 17.08.2007 р. № 487 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Неврологія». Пацієнтам із ДЕ на фоні базисної терапії, яку отримували відповідно до саме цього клінічного протоколу, застосовували Тівомакс-Дарниця 100 мл внутрішньовенно крапельно в поєднанні з препаратом Метамакс у дозі 10 мл (1000 мг) внутрішньовенно протягом 10 днів. Контрольну групу становили 20 клінічно здорових осіб (12 жінок та 8 чоловіків) без ознак ЦВЗ, які за статтю і віком були зіставні з основною групою (середній вік — 56,06±7,24 року).

Клінічну ефективність лікування оцінювали за динамікою скарг пацієнтів, показниками їх психоемоційного стану за тестом тривожності Спілберґера та шкалою астеничного стану, шкалою загальної клінічної враженості (Clinical Global Impression Scale — CGIS), де –3 означало значне погіршення, –2 — помірне погіршення, –1 — мінімальне погіршення, 0 — без змін, +1 — мінімальне покращення, +2 — помірне покращення, +3 — значне покращення.

Визначення вмісту відновлених тіолових (–SH) груп, стабільних метаболітів NO (NO_x), L-аргініну та активності загальної NOS у плазмі крові хворих на ХІМ проводили на початку спостереження та наприкінці лікування препаратами Тівомакс-Дарниця та Метамакс (10 днів).

Визначення NO_x проводили за методом Грісса, вміст SH-груп та активність загальної NOS — спектрофотометричним методом, L-аргініну — методом тонкошарової хроматографії у системі пропанол/аміак.

Результати дослідження проаналізовані із застосуванням статистичного пакета ліцензійної програми «STATISTICA® for Windows 6.0», а також «Microsoft Excel 2010». Нормальність розподілу показників встановлювали за критерієм Шапіро — Уїлка. Дані описової статистики наведено у вигляді середнього арифметичного та стандартного відхилення (M±SD) або медіани та міжквартильного інтервалу — Me (Q₁–Q₃), залежно від розподілу ознаки. Парне порівняння показників двох зв'язаних вибірок проводили за допомогою непараметричного методу з використанням Т-критерію Вілкоксона. Для аналізу якісних показників застосовували критерій Мак-Немара. Відмінності вважали значимими при p<0,05.

Результати та їх обговорення

У пацієнтів із ХІМ на початку лікування відзначали скарги на головний біль, запаморочення, похитування при ходьбі, швидку стомлюваність, зниження працездатності, тривожність, дратівливість, порушення сну, зниження концентрації уваги та пам'яті. Клінічна картина хворих на ДЕ була представлена синдромами: цефалгічним, вестибулярним, атактичним, синдромом пірамідної недостатності, астеничним і тривожним.

Після лікування із поєднаним застосуванням препаратів Тівомакс-Дарниця та Метамакс (табл. 1) достовірно зменшилася кількість скарг на головний біль, запаморочення, похитування при ходьбі, тривожність, дратівливість, зросла концентрація уваги та поліпшилася пам'ять.

Тобто поєдане застосування препаратів Тівомакс-Дарниця та Метамакс підвищує ефективність лікування у пацієнтів із цефалгічним, вестибулярним, астеничним і тривожним синдромом, сприяє підвищенню фізичної та розумової працездатності, покращує сон у хворих на ДЕ.

У результаті лікування препаратами Тівомакс-Дарниця та Метамакс у 82,5% хворих на ДЕ значно покращився їх психоемоційний стан. Так, достовірно зменшилися (p<0,001) прояви астенії за шкалою астеничного стану і вираженість реактивної та осо-

бистрої тривожності за результатами тесту Спілбергера (табл. 2).

Проведено вивчення вмісту SH-груп, NO_x, L-аргініну та активність загальної NOS у динаміці лікування у плазмі хворих на ДЕ та здорових осіб (табл. 3). Так, у хворих на ДЕ значно (p<0,0001) нижчими були показники вмісту NO_x, L-аргініну та NOS у плазмі крові. Навпаки, вміст SH-груп у плазмі хворих не відрізнявся від їх вмісту у здорових осіб. У результаті парентерального лікування препаратами Тівомакс-Дарниця та Метамакс у пацієнтів із ДЕ суттєво підвищився вміст вивчених біохімічних показників (NO_x, L-аргініну та NOS) у плазмі крові, за винятком вмісту SH-груп.

Динаміка вмісту SH-груп під впливом лікування мала різноспрямований характер (табл. 4): зі зниженням їх вмісту у 40% пацієнтів, та з підвищенням вмісту SH-груп у більшості (60%) пацієнтів. Однак відзначено, що початково нижчі значення вмісту NO_x та гальмування активності NOS у плазмі крові виявлено у пацієнтів, у яких після лікування спостерігали підвищення вмісту SH-груп.

Таким чином, активація синтезу NO при введенні субстрату для NOS проявля-

лася підвищенням рівня загальних NO_x у плазмі крові пацієнтів. У функціонуванні поєднаної з NO ТДС простежувалися деякі закономірності. При зниженні вмісту загальних SH-груп плазми крові спостерігали більш високий базовий рівень NO_x — 9,00 (7,50–10,17) мкмоль/л, що свідчить про утворення S–N і формування ендогенного депозиту NO_x. При підвищенні рівня загальних SH-груп спостерігали також підвищення рівня NO_x, однак із більш низьких початкових його значень — 6,20 (5,17–7,84) мкмоль/л — до субнормальних.

Активізація утворення реактивних форм NO в умовах дефіциту кисню та накопичення супероксид-радикалу, що спостерігається при ЕД, сприяє розвитку нітрозативного стресу. Це, у свою чергу, призводить до посиленого утворення пероксинітриду — найбільш цитотоксичної активної форми NO. Запобігання накопиченню пероксинітриду досягається шляхом нормалізації окисно-відновного (редокс) статусу плазми крові та зниження рівня супероксид-радикалу. У низці робіт доведено ключову роль загальних відновлених тіолів у регуляції та підтримці на належному рівні редокс-гомеос-

тазу клітини (Калинина Е.В. і соавт., 2014; Горбачова С.В. і соавт., 2015) Отже, підвищення вмісту SH-груп і відновлення тіол-дисульфідної рівноваги плазми крові, яке відзначали при введенні препаратів, відіграє ключову роль в обмеженні реакції оксидативного стресу, накопиченні пероксинітриду та запобіганні загибелі ендотеліоцитів. Таким чином, отримані дані підтверджують доцільність поєднаного застосування препаратів Тівомакс-Дарниця та Метамакс (препаратів-донаторів NO) у пацієнтів із ДЕ і ЕД. Стан тіол-дисульфідної рівноваги, яка характеризується рівнем відновлених та окиснених груп, є важливим фактором регуляції біодоступності та синтезу NO в ендотеліоцитах, зумовлює модулювальний ефект щодо системи NO, запобігає загибелі ендотеліоцитів і подальшому прогресуванню ЕД у пацієнтів.

Проведено оцінку ефективності поєднаного застосування препаратів Тівомакс-Дарниця та Метамакс за шкалою CGIS: у 23 (57,5%) хворих виявлено значне, у 12 (30,0%) — помірне, у 4 (10,0%) — мінімальне поліпшення загального стану та у 1 (2,5%) — відсутність змін у результаті застосування зазначених препаратів. При лікуванні препаратами Тівомакс-Дарниця та Метамакс виявлено безпеку їхнього застосування: за весь час спостереження не відзначено жодних побічних явищ, за відсутності несприятливої взаємодії з іншими лікарськими засобами (антигіпертензивними препаратами, статинами та дезагрегантами).

Висновки

1. Поєднане застосування препаратів Тівомакс-Дарниця та Метамакс підвищує ефективність лікування у пацієнтів із цефалгічним, вестибулярним, астеничним і тривожним синдромом, сприяє підвищенню фізичної та розумової працездатності, покращує сон у хворих на ДЕ I та II стадії.

2. Виявлено модулювальний вплив препаратів Тівомакс-Дарниця та Метамакс на функціонування сполученої системи «відновлені тіоли — NO» у плазмі крові пацієнтів із ХІМ, який проявляється обмеженням нітрозативного стресу, підвищенням біодоступності NO та дозволяє запобігати подальшому прогресуванню ЕД.

3. Результати проведеного дослідження свідчать про патогенетичну обґрунтованість включення препаратів Тівомакс-Дарниця та Метамакс у комплексну терапію пацієнтів із ХІМ.

Список використаної літератури

- Беленьчев І.Ф., Черний В.И., Нагорна Е.А. и др. (2015) Нейропротекция и нейропластичность. Логос, Киев, 512 с.
- Березин А.Е. (2015) Роль эндотелиальной дисфункции в развитии кардиоваскулярных заболеваний: перспективы фармакологической коррекции донаторами оксида азота. Укр. мед. часопис, 5(109): 50–54 (<http://www.umj.com.ua/article/89966>).
- Бувацьцев В.И. (2001) Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Междунар. мед. журн., 3: 12–15.
- Головач І.Ю., Авраменко О.М. (2011) Використання коректорів метаболізму на основі мільдо-

Таблиця 1 Динаміка скарг у пацієнтів з ДЕ при лікуванні препаратами Тівомакс-Дарниця та Метамакс

Скарга	Частка пацієнтів, %		p
	до лікування	після лікування	
Головний біль	76,7	30,0	$\chi^2=9,09$; 0,003
Запаморочення	70,0	26,7	$\chi^2=6,13$; 0,013
Похитування при ходьбі	63,3	30,0	$\chi^2=7,11$; 0,008
Швидка втомлюваність	56,7	23,3	$\chi^2=12,07$; 0,001
Зниження працездатності	76,7	26,7	$\chi^2=9,60$; 0,002
Тривожність	66,7	43,4	$\chi^2=4,92$; 0,027
Дратівливість	50	32,5	$\chi^2=5,14$; 0,023
Порушення сну	63,3	23,3	$\chi^2=9,09$; 0,003
Зниження концентрації уваги та пам'яті	84,0	52,0	$\chi^2=8,10$; 0,004

Таблиця 2 Динаміка змін показників нейропсихологічного тестування при лікуванні препаратами Тівомакс-Дарниця та Метамакс (балів), p<0,001

Критерій	До лікування,	Після лікування,
	Me (Q ₁ –Q ₃),	Me (Q ₁ –Q ₃),
Реактивна тривожність	42,5 (38,0–49,0)	40,0 (37,0–45,0)
Особистісна тривожність	47,5 (42,0–53,0)	44,0 (42,0–53,0)
Шкала астеничного стану	65,0 (56,5–79,0)	56,0 (48,0–66,0)

Таблиця 3 Динаміка активності біохімічних показників за результатом лікування препаратами Тівомакс-Дарниця та Метамакс

Показник	Контрольна група Me (Q ₁ –Q ₃), (n=20)	Основна група Me (Q ₁ –Q ₃), (n=40)	
		До лікування	Після лікування
		SH-групи, мкмоль/г білка	17,66 (15,45–21,09)
NO _x , мкмоль/л	15,34 (11,84–18,17)	7,34* (6,00–9,17)	13,52* (11,84–15,00)
L-аргінін, мкмоль/л	129,15 (125,40–135,15)	81,79* (74,95–88,59)	108,50* (103,25–117,30)
NOS, нмоль/г білка · хв	4,84 (4,45–5,30)	2,72* (1,94–3,73)	4,40** (3,78–4,89)

*p<0,001 в динаміці лікування пацієнтів з ДЕ; **p<0,0001 порівняно з контрольною групою; *p<0,01 порівняно з контрольною групою.

Таблиця 4 Активність біохімічних показників залежно від динаміки вмісту SH-груп у плазмі крові пацієнтів із ДЕ при лікуванні препаратами Тівомакс-Дарниця та Метамакс

Показник	Пацієнти із ДЕ (n=40)		p
	До лікування Me (Q ₁ –Q ₃)	Після лікування Me (Q ₁ –Q ₃)	
Зі зниженням вмісту SH-груп (n=16)			
SH-групи, мкмоль/г білка	19,84 (18,55–23,09)	16,98 (14,55–18,93)	<0,001
NO _x , мкмоль/л	9,00 (7,50–10,17)	14,56 (13,67–15,84)	<0,001
L-аргінін, мкмоль/л	81,79 (76,04–84,70)	115,75 (103,15–124,80)	<0,001
NOS, нмоль/г білка · хв	3,14 (1,95–4,05)	4,44 (3,76–5,01)	<0,01
З підвищенням вмісту SH-груп (n=24)			
SH-групи, мкмоль/г білка	14,77 (13,42–16,72)	18,67 (17,14–21,19)	<0,0001
NO _x , мкмоль/л	6,20 (5,17–7,84)	13,15 (11,01–14,52)	<0,0001
L-аргінін, мкмоль/л	81,28 (74,95–90,80)	107,15 (103,25–111,15)	<0,0001
NOS, нмоль/г білка · хв	2,34 (1,92–3,19)	4,36 (3,80–4,84)	<0,0001

нію дигідрату; сучасний підхід у комбінованій терапії ішемічних захворювань серця. Ліки України, 8(154): 68–72.

Гончарова Л.Л. (2003) Тиолдисульфидная система в клинической практике. TERRA MEDICA nova, Лабора́т. діагностика 2(2): 3–6.

Горбачова С.В., Беленічев І.Ф., Абрамов А.В. (2015) Влияние тиоловых антиоксидантов на прояви ендотеліальної дисфункції в судинах головного мозку щурів з порушенням мозкового кровообігу. Мед. та клін. хімія, 2(17): 9–13.

Горожанская Э.Г., Ларионова В.Б., Зубрихина Г.Н. (2002) Содержание глутатиона и активность глутатион-S-трансферазы как фактор прогноза эффективности лекарственной терапии больных раком яичников. Рос. онкол. журн. 5: 29–32.

Жилук В.И., Мамчур В.И. (2013) Роль эндотелия в механизмах нейропротективного действия ноотропных средств в условиях гипергликемии. Журн. НАМН України, 2(19): 184–193.

Зозуля І.С., Зозуля А.І. (2011) Епідеміологія цереброваскулярних захворювань в Україні. Укр. мед. часопис, 5(85): 38–41 (<http://www.umj.com.ua/article/19153>).

Калинина Е.В., Чернов Н.Н., Новичкова М.Д. (2014) Роль глутатиона, глутатионтрансферазы и глутаредоксина в регуляции редоксзависимых процессов. Успехи биол. наук, 54: 299–348.

Луцкий М.А., Есауленко Н.Э., Тонких Р.В., Анибал А.П. (2007) Окислительный стресс в патогенезе инсульта. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 21: 37–42.

Михин В.П., Хлебодаров Ф.Е. (2010) Перспективы применения милдроната у больных сердечно-сосудистой патологией. Рос. кардиол. журн., 4(84): 158–168.

Мищенко Т.С., Здесенко И.В., Мищенко В.Н. (2015) Новые возможности в лечении больных с дисциркуляторной энцефалопатией. Міжнар. неврол. журн., 5(75): 55–64.

Міністерство охорони здоров'я України (2007) Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 17.08.2007 р. № 487 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Неврологія» (http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20070817_487.html).

Суслина З.А., Танащян М.М., Домашенко М.А. и др. (2008) Дисфункция эндотелия при ишемических нарушениях мозгового кровообращения. Анналы клин. и эксперим. неврологии, 2(1): 4–11.

Трещинская М.А., Головченко Ю.И., Игрунова К.Н. и др. (2014) Патогенетически обоснованный подход к превентивной терапии при цереброваскулярной патологии. Укр. мед. часопис, 4(102): 77–81 (<http://www.umj.com.ua/article/78496>).

Чекман И.С., Горчакова Н.А., Французова С.Б., Нагорная Е.А. (2009) Метаболитные и метаболитотропные препараты в системе кардио- и органопротекции. Полиграфплюс, Киев, 155 с.

Шмидт Е.В. (1985) Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга. Журн. невропатол. психиатр., 85(9): 1281–1288.

Яхно Н.Н. (2006) Когнитивные расстройства в неврологической клинике. Невролог. журн., 11(Приложение 1): 4–13.

Brunner H., Cockcroft J.R., Deanfield J. et al.; Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension

(2005) Endothelial function and dysfunction. Part II: Association with cardiovascular risk factors and diseases. A statement by the Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. J. Hypertens., 23(2): 233–246.

Dhar-Masareño M., Cárcamo J.M., Golde D.W. (2005) Hypoxia-reoxygenation-induced mitochondrial damage and apoptosis in human endothelial cells are inhibited by vitamin C. Free Radic. Biol. Med., 38(10): 1311–1322.

Di Matteo M.A., Loweth A.C., Thomas S. et al. (1997) Superoxide, nitric oxide, peroxynitrite and cytokine combinations all cause functional impairment and morphological changes in rat islets of Langerhans and insulin secreting cell lines, but dictate cell death by different mechanisms. Apoptosis, 2(2): 164–177.

Hirata Y., Nagata D., Suzuki E. et al. (2010) Diagnosis and treatment of endothelial dysfunction in cardiovascular disease. Int. Heart J., 51(1): 1–6.

Liepinš E., Vilskersts R., Zvejniece L. et al. (2009) Protective effects of mildronate in an experimental model of type 2 diabetes in Goto-Kakizaki rats. Br. J. Pharmacol., 157(8): 1549–1556.

Lin C.C., Tsai W.C., Chen J.Y. et al. (2008) Supplements of L-arginine attenuate the effects of high-fat meal on endothelial function and oxidative stress. Int. J. Cardiol., 127(3): 337–341.

Mari M., Morales A., Colell A. et al. (2013) Mitochondrial glutathione: features, regulation and role in disease. Biochim. Biophys. Acta, 1830(5): 3317–3328.

Коррекция состояния системы «восстановленные тиолы — оксид азота» как важный фактор лечения при хронической ишемии головного мозга

А.В. Демченко, С.В. Горбачева, А.В. Ревенько, С.В. Яркова, Н.А. Никулина, Е.С. Якименко

Резюме. Проведено исследование клинико-биохимической эффективности сочетанного применения препаратов Тивомакс-Дарница и Метамакс у 40 больных с хронической ишемией мозга. Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что сочетанное применение Тивомакс-Дарница и Метамакса повышает эффективность лечения пациентов с цефалгическим, вестибулярным, астеническим и тревожным синдромом, способствует повышению физической и умственной работоспособности, улучшению качества сна у больных дисциркуляторной энцефалопатией I и II стадий. После лечения препаратами Тивомакс-Дарница и Метамакс достоверно повысились содержание оксида азота и L-аргинина, активность NO-синтазы в плазме крови

больных дисциркуляторной энцефалопатией. Отмечено их модулирующее влияние на тиол-дисульфидное равновесие, что позволяет предупредить дальнейшее прогрессирование эндотелиальной дисфункции при хронической ишемии мозга. Доказана патогенетическая обоснованность включения препаратов Тивомакс-Дарница и Метамакс в комплексную терапию больных хронической ишемией мозга.

Ключевые слова: дисциркуляторная энцефалопатия, тиол-дисульфидная система, оксид азота, Тивомакс-Дарница, Метамакс.

Correction of system «restored thiols — nitric oxide» as an important factor in the treatment of chronic cerebral ischemia

A.V. Demchenko, S.V. Gorbacheva, A.V. Revenko, S.V. Yarkova, N.O. Nikulina, E.S. Yakimenko

Summary. A study of clinical and biochemical efficacy of combined use Tivomax-Darnitsa and Metamax in 40 patients with chronic cerebral ischemia was conducted. Results of the study showed that combined use of Tivomax-Darnitsa and Metamax improves the effectiveness of treatment of cephalgic, vestibular, asthenic and anxiety syndromes, improves physical and mental performance and quality of sleep in patients with I and II stages of discirculatory encephalopathy. After treatment with Tivomax-Darnitsa and Metamax the levels of nitric oxide and L-arginine and the activity of NO-synthase in plasma of patients with discirculatory encephalopathy were significantly increased. Their modulating effect on thiol-disulfide balance that prevents further progression of endothelial dysfunction in chronic cerebral ischemia was noted. Pathogenetic validity of the inclusion of drugs Tivomax-Darnitsa and Metamax in the complex therapy of patients with chronic cerebral ischemia was proved.

Key words: discirculatory encephalopathy, thiol-disulfide system, nitric oxide, Tivomax-Darnitsa, Metamax.

Адреса для листування:

Демченко Аліна Вікторівна
69063, Запоріжжя,
вул. Академіка Амосова, 83
Університетська клініка
Запорізького державного
медичного університету

Одержано 28.04.2016

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників

Тивомакс-Дарница

Р.п. UA/13827/01/01 від 01.12.2014 р.

Склад. 1 мл розчину містить аргініну гідрохлориду — 42 мг. **Лікарська форма.** Розчин для інфузій. **Фармакотерапевтична група.** Кровозамінники та перфузійні розчини. Додаткові Розчини для внутрішньовенного введення. Амінокислоти. Аргініну гідрохлорид. **Код АТС.** B05X B01. **Показання.** Атеросклероз судин серця і головного мозку; атеросклероз периферичних судин, у тому числі з проявами переміжної кульгавості. Діабетична ангіопатія. Ішемічна хвороба серця. Стенокардія. Стани після перенесених гострого інфаркту міокарда та гострого порушення мозкового кровообігу. Хронічна серцева недостатність. Артеріальна гіпертензія. Гіперхолестеринемія. Хронічне обструктивне захворювання легень. Інтерстиціальна пневмонія. Ідіопатична легенева гіпертензія. Хронічна постемболічна легенева гіпертензія. Плексичні стани. Гострі та хронічні гепатити різної етіології. Пеперамоніемія. Астенічні стани в процесі реконвалесценції, в тому числі після інфекційних захворювань та оперативних втручань. Зниження функції вилочкової залози. Затримка розвитку плода. Преєклампсія. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до препарату. Алергічні реакції в анамнезі. Тяжкі порушення функції нирок, гіпохлоремічний ацидоз. Застосування калійзберігаючих діуретиків, спіронолактону.

З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування.

