

А. В. Демченко¹, І. Ф. Бєленічев¹, В. І. Боброва²

Фармакологічна корекція стану системи глутатіону крові хворих на хронічну ішемію мозку

¹Запорізький державний медичний університет²Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ

Ключові слова: хронічна ішемія мозку, глутатіон, глутатіонзалежні ферменти, цитиколін (цераксон)

Сьогодні одним з найперспективніших методів лікування хронічної ішемії мозку (ХІМ) є нейропротективна терапія, яка спрямована на метаболічний захист нейрону. Впровадження в практику нових класів фармакологічних засобів, які здатні вплинути на різні ланки патогенезу та оптимізувати церебральний метаболізм, дозволить призупинити прогресування цереброваскулярного захворювання [1]. Тому особливо актуальним є застосування нейропротекторів, які поєднують в собі антиоксидантні, протиішемічні та ноотропні властивості [1].

У цьому напрямі є важливим вивчення стану антиоксидантної системи крові, у функціонуванні якої провідну роль відіграють низькомолекулярні та високомолекулярні тіолові сполуки. Тіолові сполуки – це молекули, які мають в своєму складі SH-групи та широко представлені в клітині у вигляді трипептиду глутатіону й численних білків [2]. Система глутатіону відіграє важливу роль у життєдіяльності клітин та організму в цілому, забезпечуючи толерантність нейронів до ішемії [2, 3], та представлена відновленим глутатіоном (ВГ) і ферментами його метаболізму: глутатіонтрансферазою (ГТ), глутатіонредуктазою (ГР) та глутатіонпероксидазою (ГПО). Глутатіон є ключовим внутрішньоклітинним антиоксидантом [3]. За умов ішемії та інгібування глутатіон-залежних ферментів відбувається окиснювальна модифікація низькомолекулярних тіолів з утворенням гомоцистеїну й, як наслідок, порушення транспорту оксиду азоту та утворення його цитотоксичних дериватів, які

ще більше посилюють окиснення тіолів. Наявність у нейроні активної тіолової антиоксидантної системи, здатної регулювати транспорт оксиду азоту, забезпечує стійкість клітини до нітрозуючого стресу як раннього нейродеструктивного механізму за умов ішемії [4]. Відомо, що саме зміни з боку тіолової ланки антиоксидантної системи, які проявляються зниженням відновлених та підвищенням окиснених форм, є одними з ранніх ознак ішемії мозку [5].

Таким чином, перспективним завданням сучасної фармакології є розробка методів терапевтичної корекції порушень антиоксидантного статусу при ХІМ з урахуванням метаболізму глутатіонового ланцюга тіол-дисульфідної системи. Серед сучасних нейропротекторів виділяють препарат, що активує холінергічну трансмісію – цитиколін. Цитиколін (цераксон) – цитидин-5'-дифосфохолін – складна органічна молекула, яка є проміжним продуктом біосинтезу клітинних мембран і попередником холіну [6, 7]. Фосфоліпіди – важливі структурні складові клітини всіх живих організмів. Підтримка безперервного синтезу фосфоліпідів з високою швидкістю забезпечує збереження та швидку репарацію клітинних мембран [8]. Крім цього, цитиколін має виражений нейрорепаративний ефект, стимулюючи процеси нейро- й ангиогенезу [9]. Препарат не тільки відновлює пошкоджені нейрональні мембрани, але також є джерелом холіну для синтезу ацетилхоліну – нейромедіатора, відповідального за навчання, пам'ять та інші функції нервової системи.

У доклінічних дослідженнях показано ефективність цитиколіну в гальмуванні основних механізмів вторин-

ного ураження головного мозку в разі ХІМ-оксидативного та нітрузуючого стресів [10, 11], що дає змогу забезпечити стійкість мозкової тканини до церебральної ішемії. Так, за результатами експериментального дослідження призначення цитиколіну (цераксону) упродовж 21 доби білим щурам з модельованою ХІМ призвело до підвищення активності ферментів глутатиового ланцюга тіол-дисульфідної системи – ГР, ГПО та ГТ, а також до підвищення кількості SH-груп і відновленого глутатіону [10]. За даними інших авторів, призначення цитиколіну після транзиторної церебральної ішемії монгольським піщанкам призвело до значимого підвищення загального глутатіону та активності ГР [12]. У наукових роботах відмічено здатність цераксону покращувати процес запам'ятовування в експериментальних тварин як з модельованою ХІМ [10], так і з гострим порушенням мозкового кровообігу [11, 13]. Крім того, експериментальними дослідженнями на моделях ішемічного та геморагічного інсультів доведено, що цитиколін покращує неврологічні функції після інсульту та зменшує обсяг вогнища ураження [13–19]. У багатьох клінічних дослідженнях показана ефективність цитиколіну щодо позитивного впливу препарату на стан когнітивних функцій у хворих з гострими та хронічними формами порушення мозкового кровообігу [19–24], а також щодо зменшення вираженості неврологічного дефіциту та вогнища ураження (за даними методів нейровізуалізації) після мозкового інсульту [19]. Але в доступній нам літературі не знайдено даних щодо впливу цитиколіну на стан антиоксидантної системи глутатіону в хворих на ХІМ, за винятком результатів дослідження С. М. Віничука і співавт., 2009 р. [19] щодо впливу цитиколіну на головний небілковий тіол клітини – відновлений глутатіон у хворих з внутрішньомозковими крововиливами. Саме тому актуальним сьогодні є вивчення антиоксидантних властивостей цитиколіну щодо впливу його на стан системи глутатіону крові у хворих на ХІМ.

Мета дослідження – вивчення впливу цитиколіну на стан системи глутатіону крові в хворих на ХІМ.

Матеріали та методи. Обстежено 60 пацієнтів з ХІМ (36 жінок і 24 чоловіки) у віці від 40 до 73 років (середній вік – $(55,08 \pm 7,13)$ років) і 50 клінічно здорових осіб (28 жінок та 22 чоловіки) без ознак цереброваскулярного захворювання (середній вік – $(53,14 \pm 9,17)$ років). Етіологічними чинниками ХІМ були атеросклероз церебральних судин та його поєднання з артеріальною гіпертензією. Діагноз формували відповідно до класифікації судинних уражень головного мозку МКХ-X та підтверджували даними інструментального та лабораторного обстеження (КТ/МРТ головного мозку, дуплексне сканування брахіоцефальних судин, обстеження очного дна, ліпідний профіль, коагулограма). Дослідження було затверджене локальною комісією з питань біомедичної етики (протокол від 16 грудня 2013 р. № 10) і проведене відповідно до Етичного Кодексу Всесвітньої медичної асоціації (Хельсінська декларація), а його учасники були ознайомлені з протоколом та дали інформовану згоду на участь.

Для проведення лабораторних досліджень забір крові проводили з ліктьової вени з 8.00 до 9.00 год ранку натщесерце після 12-год утримування від їжі. Концентрацію ВГ у плазмі та гемолізаті еритроцитів обстежених осіб основної та контрольної груп визначали флюорометрично в реакції з ортофталевим ангідридом [25]. Уміст SH-груп та активність глутатіонзалежних ферментів: ГТ, ГР і ГПО у плазмі та гемолізаті еритроцитів хворих визначали спектрофотометрично [25]. Активність усіх досліджуваних ферментів у плазмі перераховували на 1 г білка, а в гемолізаті еритроцитів – на 1 г гемоглобіну (Hb).

Хворі на ХІМ залежно від схеми лікування були розділені на 2 групи: основну ($n = 30$) та контрольну ($n = 30$). Групи пацієнтів були порівняні за віком, статтю, освітою, тривалістю захворювання. Пацієнти основної групи на фоні базисної терапії застосовували цитиколін (Цераксон виробництва Фер-

пер Інтернаціональ, С.А., Іспанія) у дозі 1000 мг внутрішньовенно впродовж 10 днів, потім 2 мл (200 мг) тричі на один день перорально протягом 1 місяця; хворі контрольної групи приймали лікування згідно з клінічним протоколом, але без застосування цити-коліну. Пацієнти основної та контрольної груп були обстежені тричі – на початку лікування (1-й візит), через 10 днів (2-й візит) та через 1 місяць (3-й візит).

Результати дослідження оброблені за застосуванням статистичного пакета ліцензійної програми «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc., США, № AXXR712D833214FAN5), а також «Microsoft Excel 2010». Нормальність розподілу показників встановлювали за критерієм Шапіро-Уїлка. Дані описової статистики подано у вигляді медіани та міжквартильного інтервалу – Me (Q1-Q3) залежно від розподілу ознаки. Попарне порівняння показників двох незв'язаних вибірок проводили за допомогою непараметричного критерію Манна-Уїтні, а зв'язаних вибірок – за допомогою непараметричного метода Фрідмана для трьох зв'язаних вибірок (у динаміці лікування) з подальшим

використанням Т-критерія Вілкоксона.

Відмінності вважали значимими при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. У результаті проведеного дослідження встановлено достовірне зниження активності ГПО та підвищення активності ГТ та ГР у плазмі крові хворих на ХІМ порівняно з цими показниками в здорових осіб (табл. 1).

Іншими авторами [5, 26] відмічені аналогічні зміни лише за активністю ГТ та ГПО, а активність ГР залишалась майже без змін. Крім того, встановлено достовірне підвищення вмісту ВГ у плазмі хворих на ХІМ, що узгоджується з даними літератури [5, 26].

У гемолізаті еритроцитів хворих на ХІМ (табл. 2) встановлено достовірне підвищення активності ГТ та зниження активності ГПО і концентрації ВГ порівняно з аналогічними показниками у здорових осіб, що також узгоджується з даними літератури [5].

ГТ – це фермент, який виконує антиоксидантну функцію та використовує глутатіон для кон'югації з метаболітами перекисного окиснення [2]. Тому зареєстроване нами підвищення активності ГТ як у плазмі, так і в ери-

Таблиця 1

Показники системи глутатіону в плазмі хворих на хронічну ішемію мозку та здорових осіб

Показник	Хворі на ХІМ (n = 60)	Здорові особи (n = 50)	P
ГТ, мкмоль/(хв · г білка)	1,90 (1,50–2,21)	1,35 (1,10–1,55)	< 0,0001
ГР, мкмоль/(хв · г білка)	0,48 (0,39–0,63)	0,37 (0,31–0,48)	0,001
ГПО, ммоль/(хв · г білка)	2,02 (1,75–2,23)	2,44 (2,10–2,69)	< 0,0001
SH-групи, мкмоль/г білка	19,43 (15,52–22,66)	17,19 (15,74–20,05)	> 0,05
ВГ, мкмоль/л	27,30 (22,25–29,65)	20,65 (18,50–22,30)	< 0,0001

Таблиця 2

Показники системи глутатіону в гемолізаті еритроцитів хворих на хронічну ішемію мозку та здорових осіб

Показник	Хворі на ХІМ (n = 60)	Здорові особи (n = 50)	P
ГТ, мкмоль/(хв · г Hb)	3,56 (2,17–5,13)	2,36 (1,66–3,59)	< 0,0001
ГР, мкмоль/(хв · г Hb)	1,69 (1,28–2,00)	1,93 (1,54–2,41)	> 0,05
ГПО, ммоль/(хв · г Hb)	16,81 (13,74–20,13)	21,67 (18,21–23,90)	< 0,0001
ВГ, ммоль/л	1,90 (1,70–2,20)	2,50 (2,30–2,70)	< 0,0001

троцитах можна розцінювати як захисну реакцію. Звертає на себе увагу зниження активності ГПО в плазмі та еритроцитах, що свідчить про зниження компенсаторних можливостей глутатіонової антиоксидантної системи за умов ішемії. Вказані процеси протікали на фоні протилежно спрямованих змін вмісту ВГ – зниження в еритроцитах та підвищення його в плазмі крові. Зниження вмісту ВГ в еритроцитах є результатом його активного використання для знешкодження вільних радикалів за умов розгортання реакцій оксидативного стресу в разі ішемії. Зміщення тіол-дисульфідної рівноваги в еритроцитах у бік окиснених компонентів призводить до накопичення окисно пошкоджених макромолекул, у першу чергу, білків і ліпідів у клітині. Наслідком таких біохімічних процесів є окиснення ліпопротеїдів клітинних мембран та порушення їхньої цілісності. Зареєстроване нами зростання вмісту відновленої форми глутатіону в плазмі крові хворих на ХІМ може бути наслідком збільшення проникності мембрани еритроцитів, порушення її структури та виходу еритроцитарного глутатіону в плазму, а також наслідком порушення цілісності нейронів та виходу з них ендogenous глутатіону в кровотік у разі ішемічного ураження мозку [27].

Таким чином, зниження ВГ у еритроцитах є наслідком не лише його використання як ендogenous антиоксиданту, а й виходом у плазму через пошкоджену мембрану. Можна припустити, що ступінь зниження рівня ВГ у еритроцитах та накопичення його в плазмі може бути маркером інтенсивності процесів вільно-радикального окиснення в крові хворих на ХІМ.

У динаміці лікування цитиколіном хворих на ХІМ (через 10 днів) достовірно підвищилися активності ГР і ГПО у плазмі крові (табл. 3) та знизилась активність ГТ і вміст SH-груп, ВГ. Достовірні зміни щодо підвищення активностей ГР і ГПО та зниження вмісту SH-груп і ВГ спостерігали й протягом наступного місяця перорального прийому цитиколіну.

Позитивний лікувальний вплив цитиколіну на зміни показників системи глутатіону встановлено також і в гемолізаті еритроцитів у хворих на ХІМ (табл. 4). Так, виявлено достовірне зниження активності ГТ та достовірне підвищення активностей ГР, ГПО і вмісту ВГ. Більш виражені позитивні зміни досліджуваних показників спостерігали після парентерального введення препарату.

Після лікування цитиколіном встановлено збільшення вмісту ВГ у гемолізаті еритроцитів, що свідчить про обмеження реакцій оксидативного стресу та призводить до стабілізації й цілісності мембран клітини з попередженням виходу ВГ у плазму, що й підтверджено результатами проведеного дослідження (зниження вмісту ВГ у плазмі крові після лікування). Зміни концентрації ВГ та активності глутатіонзалежних ферментів у плазмі та гемолізаті еритроцитів мали різне спрямування, що підтверджує заключення про існування в крові двох різних систем глутатіону – в еритроцитах та плазмі [2].

Відомо, що глутатіон є не тільки донором тіолових сполук і кофактором деяких антиоксидантних ферментних систем, а й відіграє ключову роль у відновленні функції клітин після оксидативного стресу [2]. Тому, за нашими даними, підвищення активності функціонування системи глутатіону в результаті лікування хворих на ХІМ цитиколіном (цераксоном), а також пов'язаних з його обміном активностей глутатіонзалежних антиоксидантних ферментів (ГПО і ГР), відіграють ключову роль в обмеженні реакцій оксидативного стресу та покращанні редокс-регуляції, що сприяє захисту головного мозку від активних форм кисню та продуктів пероксидації внаслідок ішемії [1, 27].

При лікуванні цитиколіном (цераксоном) у хворих на ХІМ не було зареєстровано побічних ефектів або небажаних явищ.

Таким чином, курсове застосування цитиколіну значно вплинуло на стан системи глутатіону як у плазмі хворих, так і в гемолізаті еритроцитів. Позитивні зміни в активності глутатіон-

Показники системи глутаміону в плазмі крові у хворих на хронічну ішемію мозку в процесі лікування

Показник	1-й візит	2-й візит	3-й візит	P	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
Основна група (n = 30)							
ГТ, мкмоль/ (хв • г білка)	1,88 (1,47–2,27)	1,43 (1,14–1,94)	1,50 (0,99–2,25)	< 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
ГР, мкмоль/ (хв • г білка)	0,52 (0,36–0,62)	0,68 (0,54–0,90)	0,74 (0,65–0,88)	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,05
ГПО, ммоль/ (хв • г білка)	2,02 (1,73–2,18)	2,27 (1,99–2,44)	2,31 (2,19–2,42)	< 0,0001	< 0,001	< 0,001	< 0,05
SH-групи, мкмоль/ г білка	19,81 (16,15–23,17)	17,96 (16,16–20,12)	17,18 (16,30–17,62)	> 0,05	< 0,05	< 0,05	> 0,05
ВГ, мкмоль/л	27,45 (23,40–30,70)	24,30 (22,60–27,30)	22,75 (21,80–25,40)	< 0,0001	> 0,05	< 0,01	< 0,0001
Контрольна група (n=30)							
ГТ, мкмоль/ (хв • г білка)	1,94 (1,68–2,19)	1,79 (1,45–2,11)	1,74 (1,61–2,02)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
ГР, мкмоль/ (хв • г білка)	0,48 (0,40–0,65)	0,65 (0,41–0,77)	0,56 (0,44–0,66)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
ГПО, ммоль/ (хв • г білка)	2,03 (1,76–2,28)	2,19 (1,88–2,39)	2,10 (1,93–2,31)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
SH-групи, мкмоль/ г білка	19,05 (14,77–22,61)	20,69 (18,73–23,27)	20,17 (17,36–23,20)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
ВГ, мкмоль/л	26,05 (21,50–29,40)	24,60 (21,70–26,70)	23,45 (21,50–27,40)	> 0,05	< 0,05	> 0,05	> 0,05

Примітка. Тут і в табл. 4: p – вірогідність відмінностей за Фрідманом; p₁₋₃ – вірогідність відмінностей за Вількосоном (1-й – 3-й візити); p₁₋₂ – вірогідність відмінностей за Вількосоном (1-й – 2-й візити); p₁₋₃ – вірогідність відмінностей за Вількосоном (1-й – 3-й візити); p₂₋₃ – вірогідність відмінностей за Вількосоном (2-й – 3-й візити).

Показники системи глутаміону в гемолізаті еритроцитів у хворих на хронічну ішемію мозку в процесі лікування

Показник	1-й візит	2-й візит	3-й візит	P	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
Основна група (n = 30)							
ГТ, мкмоль/ (хв • г Нв)	3,86 (2,82–4,90)	2,98 (2,18–3,51)	2,64 (1,95–3,13)	< 0,001	< 0,001	< 0,01	> 0,05
ГР, мкмоль/ (хв • г Нв)	1,74 (1,55–2,17)	2,15 (1,97–2,46)	2,28 (1,96–2,42)	< 0,001	< 0,001	< 0,001	> 0,05
ГПО, ммоль/ (хв • г Нв)	16,36 (14,62–18,74)	20,12 (17,39–23,07)	23,25 (19,39–26,31)	< 0,01	< 0,01	< 0,001	< 0,05
ВГ, ммоль/л	1,90 (1,80–2,20)	2,15 (1,90–2,30)	2,25 (2,10–2,40)	< 0,001	< 0,05	< 0,01	< 0,001
Контрольна група (n=30)							
ГТ, мкмоль/ (хв • г Нв)	3,38 (2,49–5,34)	3,18 (2,29–4,25)	3,22 (2,26–4,37)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
ГР, мкмоль/ (хв • г Нв)	1,77 (1,68–1,96)	1,97 (1,55–2,28)	1,87 (1,61–2,53)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
ГПО, ммоль/ (хв • г Нв)	17,11 (14,94–20,13)	18,61 (14,35–22,06)	18,35 (15,82–22,09)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
ВГ, ммоль/л	1,90 (1,70–2,10)	2,00 (1,90–2,20)	2,00 (1,80–2,20)	0,02	> 0,05	> 0,05	> 0,05

залежних ферментів та рівня ВГ у плазмі крові та гемолізаті еритроцитів спостерігали як після парентерального, так і перорального прийому препарату.

Висновки

1. У результаті проведеного дослідження встановлено достовірне зниження активності ГПО та підвищення активностей ГТ і ГР у плазмі крові хворих на ХІМ. Також виявлено достовірне підвищення активності ГТ, зниження активності ГПО та концентрації ВГ у гемолізаті еритроцитів хворих на ХІМ порівняно з аналогічними показниками у здорових осіб.

2. У динаміці лікування цитиколіном хворих на ХІМ достовірно підвищились активності ГР і ГПО в плазмі крові та знизилась активність ГТ і вміст SH-груп, ВГ.

3. Після лікування цитиколіном виявлено достовірне зниження активності ГТ та підвищення активності ГР, ГПО і вмісту ВГ у гемолізаті еритроцитів хворих на ХІМ.

4. Результати проведеного дослідження свідчать про патогенетично обґрунтоване застосування цитиколіну в хворих на ХІМ у зв'язку з його позитивним впливом на стан антиоксидантної системи – системи глутатіону в плазмі крові та гемолізаті еритроцитів, спрямованих на гальмування основних механізмів оксидативного стресу.

1. Нейропротекция и нейропластичность / [И. Ф. Беленичев, В. И. Черный, Е. А. Нагорная и др.]. – Киев : Логос, 2015. – 512 с.
2. Кулинский В. И. Глутатион ядра клетки и его функции / В. И. Кулинский, Л. С. Колесниченко // Биомедицинская химия. – 2010. – Т. 56, Вып. 6. – С. 657–662.
3. Glutathione metabolism during aging and in Alzheimer disease / H. Liu, H. Wang, S. Shenvi [et al.] // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2004. – V. 1019. – P. 346–349.
4. Dhar-Masareño M. Hypoxia-reoxygenation induced mitochondrial damage and apoptosis in human endothelial cells are inhibited by vitamin C / M. Dhar-Masareño, J. M. Carcamo, D. W. Golde // Free Radic Biol Med. – 2005. – № 38. – P. 1311–1322.
5. Верлан Н. В. Фармакологическая коррекция мексидолом свободно-радикальных процессов у больных дисциркуляторной энцефалопатией // Н. В. Верлан, Т. В. Бараховская, Л. С. Колесниченко // Вестник Бурятского государственного университета. – 2010. – № 12. – С. 11–14.
6. Шавловская О. А. Цитиколін – новые терапевтические возможности / О. А. Шавловская // Лечащий врач. – 2014. – № 10.
7. Grieb P. Neuroprotective properties of citicoline: facts, doubts and unresolved issues / P. Grieb // CNS Drugs. – 2014. – V. 28, № 3. – P. 185–193.
8. Ключников С. А. Нейропротективные и нейрорепаративные эффекты цитиколина: обзор экспериментальных и клинических исследований / С. А. Ключников // Нервные болезни. – 2012. – № 3. – С. 13–20.
9. Citicoline induces angiogenesis improving survival of vascular/human brain microvessel endothelial cells through pathways involving ERK1/2 and insulin receptor substrate-1 / J. Krupinski, M. Abudawood, S. Matou-Nasri [et al.] // Vasc. Cell. – 2012. – V. 4, № 20. – doi: 10.1186/2045-824X-4-20.
10. Демченко А. В. Стан глутатіонового ланцюга тиол-дисульфідної системи мозку білих щурів після корекції цераксоном модельованої хронічної ішемії / А. В. Демченко, І. Ф. Беленичев // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2015. – № 3 (44). – С. 28–34.
11. Álvarez-Sabín J. The Role of Citicoline in Neuroprotection and Neurorepair in Ischemic Stroke / J. Álvarez-Sabín, G. C. Román // Brain Sci. – 2013. – V. 3. – P. 1395–1414.
12. Adibhatla R. M. Effect of citicoline on phospholipids and glutathione levels in transient cerebral ischemia / R. M. Adibhatla, J. F. Hatcher, R. J. Dempsey // Stroke. – 2001. – № 32. – P. 2376–2381.
13. Saver J. L. Citicoline: Update on a promising and widely available agent for neuroprotection and neurorepaer / J. L. Saver // Rev. in neurology disease. – 2008. – V. 5, № 4. – P. 167–177.
14. Effect of combined therapy with thrombolysis and citicoline in a rat model of embolic stroke / M. Alonso de Lecinana, M. Gutierrez, J. M. Roda [et al.] // J. Neurol Sci. – 2006. – № 247. – P. 121–129.
15. Citicoline in pre-clinical animal models of stroke: a meta-analysis shows the optimal neuroprotective profile and the missing steps for jumping into a stroke clinical trial / A. Bustamante, D. Giralt, L. Garcia-Bonilla [et al.] // J. Neurochem. – 2012. – № 123. – P. 217–225.
16. Effect of combined therapy with thrombolysis and citicoline in a rat model of ischemic stroke / A. M. de Lecinana, M. Gutierrez, J. M. Roda [et al.] // J. Neurol Sci. 2006. – № 247 (2). – P. 121–129.
17. Secades J. J. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2010 update / J. J. Secades // Revista de Neurología. – 2011. – V. 52, Suppl. 2. – 63 p.

18. Neuroprotective effects of citidine-5-diphosphocholine on impaired spatial memory in a rat model of cerebrovascular dementia / K. Takasaki, K. Uchida, R. Fujikawa [et al.] // J. Pharmacol Sci. – 2011. – № 116. – P. 232–237.
19. Внутримозгове кровоизливання і геморагічна трансформація ішемічного інсульту: обнадешиваючі результати лікування / С. М. Виничук, А. А. Волосовец, Л. Н. Трепет [и др.] // Международный неврологический журнал. – 2009. – № 6 (28). – С. 40 – 51.
20. Зозуля І. С. Нейропротекторна терапія Цераксоном у гострому періоді ішемічного інсульту / І. С. Зозуля // Український медичний часопис. – 2008. – № 5 (1). – С. 47–50.
21. Левин О. С. Диагностика и лечение постинсультных когнитивных нарушений / О. С. Левин, М. А. Дударова, Н. И. Усольцева // Consilium Medicum. – 2010. – Т. 12, № 2. – С. 5–12.
22. Опыт применения препарата «Цераксон» у пациентов с хронической ишемией головного мозга / Е. А. Салина, Е. Б. Кузнецова, Е. И. Шоломова, И. И. Шоломов // Бюллетень медицинских Интернет-конференций (ISSN 2224-6150). – 2014. – Т. 4, № 2. – С. 119.
23. Gareri P. The role of citicoline in cognitive impairment: pharmacological characteristics, possible advantages, and doubts for an old drug with new perspectives / P. Gareri, A. Castagna, A. M. Cotroneo // Clin Interv Aging. – 2015. – № 10. – P. 1421–1429.
24. Клінічна ефективність цераксону у хворих на хронічну церебральну ішемію / А. В. Демченко, А. В. Ревенько, А. О. Волік, С. В. Яркова // Международный неврологический журнал. – 2010. – № 7 (37). – С. 29–34.
25. Доклиническое изучение специфической активности потенциальных лекарственных средств первичной и вторичной нейропротекции. Методические рекомендации / [И. С. Чекман, И. Ф. Беленичев, Е. А. Нагорная и др.]. – Киев : ООО «Издательство «Юстон», 2016. – 82 с.
26. Система глутатиона и ее коррекция у больных хронической ишемией мозга и сахарным диабетом второго типа легкой и средней степени тяжести / Е. Х. Лемешко, Л. С. Колесниченко, Н. В. Верлан [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2010. – № 6. – С. 72–74.
27. Система эритроцитов и плазмы крови при инсультах и дисциркуляторной энцефалопатии / Л. С. Колесниченко, В. И. Кулинский, В. В. Шпрах [и др.] // Биомедицинская химия. – 2007. – Т. 53, Вып. 4. – С. 454–460.

А. В. Демченко, І. Ф. Беленічев, В. І. Боброва

Фармакологічна корекція стану системи глутатіону крові хворих на хронічну ішемію мозку

Мета дослідження – вивчення впливу цитиколіну на стан системи глутатіону крові у хворих на хронічну ішемію мозку (ХІМ).

Обстежено 60 пацієнтів на ХІМ (36 жінок та 24 чоловіки) у віці від 40 до 73 років (середній вік – (55,08 ± 7,13) років) і 50 клінічно здорових осіб (28 жінок та 22 чоловіки) без ознак цереброваскулярного захворювання (середній вік – (53,14 ± 9,17) років). Концентрацію відновленого глутатіону (ВГ) у плазмі та гемолізаті еритроцитів обстежених осіб визначали флюориметрично. Уміст SH-груп та активність глутатіонзалежних ферментів: (глутатіонтрансферази (ГТ), глутатіонредуктази (ГР) і глутатіонпероксидази (ГПО) у плазмі та гемолізаті еритроцитів хворих визначали спектрофотометрично. Активність усіх досліджуваних ферментів у плазмі перераховували на 1 г білка, а в гемолізаті еритроцитів – на 1 г гемоглобіну.

Хворі на ХІМ залежно від схеми лікування були розподілені на 2 групи: основну (n = 30) та контрольну (n = 30). Пацієнти основної групи на фоні базисної терапії застосовували цитиколін (цераксон) у дозі 1000 мг внутрішньовенно впродовж 10 днів, потім 2 мл (200 мг) тричі на день перорально протягом 1 міс.; хворі контрольної групи приймали лікування згідно з клінічним протоколом, але без застосування цитиколіну. Пацієнти основної та контрольної груп були обстежені тричі – на початку лікування, через 10 днів та через 1 міс.

У динаміці лікування цитиколіном (через 10 днів), у плазмі крові хворих на ХІМ достовірно підвищились активності ГР і ГПО та знизилась активності ГТ і вміст SH-груп, ВГ. Достовірні зміни активності ГР і ГПО та вмісту SH-груп, ВГ спостерігались і протягом наступного місяця перорального прийому цитиколіну. Позитивний лікувальний вплив цитиколіну на зміни показників системи глутатіону крові встановлені також і в гемолізаті еритроцитів у хворих на ХІМ. Так, виявлено достовірне зниження активностей ГТ та достовірне підвищення активностей ГР і ГПО, вмісту ВГ. Більш виражені зміни досліджуваних показників спостерігали після парентерального введення препарату.

Ключові слова: хронічна ішемія мозку, глутатіон, глутатіонзалежні ферменти, цитиколін (цераксон)

А. В. Демченко, І. Ф. Беленічев, В. І. Боброва

Фармакологическая коррекция состояния системы глутатиона крови у больных с хронической ишемией мозга

Цель исследования – изучение влияния цитиколина на состояние системы глутатиона крови у больных с хронической ишемией мозга (ХИМ).

Обследовано 60 пациентов с ХИМ (36 женщин и 24 мужчины) в возрасте от 40 до 73 лет (средний возраст – $(55,08 \pm 7,13)$ лет) и 50 клинически здоровых людей (28 женщин и 22 мужчины) без признаков цереброваскулярного заболевания (средний возраст – $(53,14 \pm 9,17)$ лет). Концентрацию восстановленного глутатиона (ВГ) в плазме и гемолизате эритроцитов обследованных лиц определяли флуорометрически. Содержание SH-групп и активность глутатионзависимых ферментов: (глутатион-трансферазы (ГТ), глутатионредуктазы (ГР) и глутатионпероксидазы (ГПО) в плазме и гемолизате эритроцитов больных определяли спектрофотометрически. Активность всех исследуемых ферментов в плазме пересчитывали на 1 г белка, а в гемолизате эритроцитов – на 1 г гемоглобина.

Больные с ХИМ в зависимости от схемы лечения были разделены на 2 группы: основную ($n = 30$) и контрольную ($n = 30$). Пациенты основной группы на фоне базисной терапии принимали цитиколин (цераксон) в дозе 1000 мг внутривенно в течение 10 дней, затем по 2 мл (200 мг) перорально трижды в день в течение 1 мес.; больные контрольной группы принимали лечение согласно клиническому протоколу, но без использования цитиколина. Пациенты основной и контрольной групп были обследованы трижды – в начале лечения, через 10 дней и через 1 мес.

В динамике лечения цитиколином (через 10 дней), в плазме крови больных с ХИМ достоверно увеличились активности ГР и ГПО и снизились активность ГТ и содержание SH-групп, ВГ. Достоверные изменения активности ГР, ГПО и содержания SH-групп, ВГ наблюдались и в течение следующего месяца перорального приема цитиколина. Позитивное влияние цитиколина на изменение показателей системы глутатиона установлены также и в гемолизате эритроцитов у больных с ХИМ. Так, выявлено достоверное снижение активности ГТ и достоверное повышение активностей ГР и ГПО, содержания ВГ. Более выраженные изменения исследуемых показателей наблюдались после парентерального введения препарата.

Ключевые слова: хроническая ишемия мозга, глутатион, глутатионзависимые ферменты, цераксон (цитиколин)

A. V. Demchenko, I. F. Belenichev, V. I. Bobrova
Pharmacological correction of glutathione system state in the patients with chronic cerebral ischemia

The purpose of investigation is to study citicolinum's effect on glutathione system state in the patients with chronic cerebral ischemia (CCI).

It was examined 60 patients with CCI (36 women and 24 men) at the ages from 40 to 73 years (average age – $(55,08 \pm 7,13)$ years) and 50 healthy people (28 women and 22 men) without any signs of cerebrovascular disease (average age – $(53,14 \pm 9,17)$ years). The concentration of reduced glutathione (RG) in plasma and hemolysate of red blood cells of investigated patients of main and control group were determined fluorometrically. The content of SH-groups and activity of glutathione-dependent enzymes (glutathione transferase (GT), glutathione reductase (GR) and glutathione peroxidase (GPO)) in plasma and hemolysate of red blood cells of patients were determined spectrophotometrically. The activity of all investigated enzymes in the plasma was transferred per gram of protein, and in hemolysate of erythrocytes – per gram of hemoglobin (Hb).

Patients, depending on treatment regimen, were divided into 2 groups: main group ($n = 30$) and control group ($n = 30$). Patients of main group on the background of basic therapy used citicolinum (ceraxon) in a dose 1000 mg intravenously during 10 days, after that they used 2 ml (200mg) of ceraxon three times per day during 1 month; patients of control group received treatment under a clinical protocol, but without the use of ceraxon. The patients of main and control group were investigated three times – at the beginning of treatment, after 10 days and after 1 month of treatment.

After ceraxon treatment (during 10 days) in plasma of patients with CCI activity of GR and GPO have been increased significantly and activity of GT, content of SH-groups and RG have been decreased. Significant changes in GR and GPO activity, SH-groups and RG contents were observed during the next month of oral citicolinum usage. Positive influence of citicolinum on the changes of glutathione system state is also established in hemolysate of red blood cells in the patients with CCI. Thus, it has been revealed a significant decrease of GT activity and significant increase of GR, GPO activity and content of RG. The most evident changes of the investigated parameters were observed after parenteral injections of citicolinum.

Keywords: chronic cerebral ischemia, glutathione, glutathione-dependent enzymes, citicolinum (ceraxon)

Надійшла: 28 серпня 2016 р.

Контактна особа: Демченко Аліна Вікторівна, кандидат медичних наук, Університетська клініка, Запорізький державний медичний університет, буд. 83, вул. Академіка Амосова, м. Запоріжжя, 69063. Тел.: + 38 0 98 258 99 63. Електронна пошта: alina.dem@mail.ru