

НЕРВНЫЕ БОЛЕЗНИ

УДК 616.832-004.2(470.333)

Обзор

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ОЦЕНКИ БИОРАДИКАЛЬНОГО ДИСБАЛАНСА БОЛЬНЫХ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ В ГОРОДЕ БРЯНСКЕ (ОКСИДАТИВНЫЙ СТРЕСС И РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ НА ПРИМЕРЕ БРЯНСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ)

Н.П. Грибова – ГОУ ВПО Смоленская ГМА Росздрава, заведующая кафедрой неврологии и психиатрии ФПК и ППС, доктор медицинских наук; **И.В. Худякова** – ГОУ ВПО Смоленская ГМА Росздрава, аспирант кафедры неврологии и психиатрии ФПК и ППС.

CURRENT ASPECTS OF ESTIMATION OF BIORADICAL IMBALANCE OF PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS IN THE CITY OF BRYANSK (OXIDANT STRESS AND MULTIPLE SCLEROSIS AS AN EXAMPLE OF THE BRYANSK POPULATION)

N.P. Gribova – Smolensk State Medical Academy, Head of Chair of Neurology and Psychiatry of Department of Qualification Perfection and Post-degree Education, Doctor of medical sciences; **I.V. Khudyakova** – Smolensk State Medical Academy, Head of Department of Neurology and Psychiatry FPK and PPS, Post-graduate.

Дата поступления – 30.09. 09 г.

Дата принятия в печать – 27.10.09 г.

Н.П. Грибова, И.В. Худякова. Современные аспекты оценки биорадикального дисбаланса больных рассеянным склерозом в городе брянске (оксидативный стресс и рассеянный склероз на примере брянской популяции). Саратовский научно-медицинский журнал, 2009, том 5, № 4, с. 584–587.

Статья посвящена изучению роли свободнорадикального окисления липидов и антиоксидантных систем в развитии и особенностях течения рассеянного склероза. Оксидативно-антирадикальный статус оценивался в проблемной научно-исследовательской лаборатории клинической биофизики и антиоксидантной терапии Смоленской государственной медицинской академии с использованием двух прямых методов контроля – хемолуминесценции и магнитной радиоспектроскопии и определением математического интегрального показателя биорадикального дисбаланса (коэффициента К).

Повышение степени EDSS проявлялось активацией процессов перекисного окисления липидов на фоне напряжения в системе антиоксидантной защиты, а также свободнорадикальным дисбалансом, который прогрессивно усиливался прямо пропорционально нарастанию прогрессирования течения и тяжестью клинических проявлений заболевания. Выявленные изменения детерминированы характером течения и тяжестью клинических проявлений заболевания. Определена прямая корреляционная зависимость выраженности процессов ПОЛ и АОА у больных РС в экологически неблагоприятных районах города Брянска.

Ключевые слова: рассеянный склероз, шкала EDSS, шкала FS, антиоксидантных систем, оксидативный стресс.

N.P. Gribova, I.V. Khudyakova. Current Aspects Of Estimation Of Bioradical Imbalance Of Patients With Multiple Sclerosis In The City Of Bryansk (Oxidant Stress And Multiple Sclerosis As An Example Of The Bryansk Population). Saratov Journal of Medical Scientific Research, 2009, vol. 5, № 4, p. 584–587.

Article examines the role of free-radical oxidation of lipids and antioxidant systems in the development and characteristics of MS disease course. Oxidant-antiradical status was assessed in problem research laboratory of Clinical Biophysics, and antioxidant therapy Smolensk State Medical Academy with two direct methods of control – hemoluminescence and radiospectroscopy and mathematical definition of the integral index of the bioradical imbalance (coefficient K). Increase of degree EDSS was shown by activation of lipid peroxidation against background of tension in the antioxidant defense system, as well as free radical imbalance, which progressively intensified in direct proportion to rise on disease progression and the gravity of clinical manifestations of disease. Detected changes was determined by disease course and gravity of clinical manifestations of disease. Determined a direct correlation intensity of lipid peroxidation et antioxidant activity processes in patients with MS in ecologically unfavorable areas of the city of Bryansk.

Key words: multiple sclerosis, EDSS scale, FS scale, antioxidant systems, oxidant stress.

На современном этапе существует общепринятое мнение, что рассеянный склероз (РС) – самое распространённое демиелинизирующее заболевание нервной системы с множественными очагами поражения, преимущественно в ЦНС, характеризующееся началом в молодом возрасте, протекающее с обострениями и ремиссиями или прогрессивно [1,2]. Его развитие обусловлено взаимодействием факторов внешней среды, наследственной предрасположенностью [3,4,5]. Это аутоиммунный процесс, инициируемый вирусом, который при определенных условиях (географических, социальных, диетических, токсических воздействий и др.)

оказывает цитопатическое действие, модулирует иммунные реакции и способствует срыву толерантности к антигенам мозга [6,7,8].

Рассеянный склероз (РС) является одной из наиболее социально значимых проблем современной неврологии. Повышенное внимание к проблемам РС во всех странах связано с тем, что страдают в большинстве своем молодые люди, ведущие активную трудовую деятельность и социальную жизнь, при этом часто страдают молодые семьи [9,10].

В литературе имеются данные, свидетельствующие о значении свободнорадикального окисления липидов (СРОЛ) и антиоксидантных систем (АОС) в развитии РС [11]. Однако они во многом противоречивы и не позволяют сделать какой-то однозначный вывод. Известно, что в очагах демиелинизации происходит повышенное образование супероксид-анион радикала в системе активированных макрофагов и

Ответственный автор: **Худякова Ирина Владимировна**
244019, г. Смоленск, ул. Крупской, 28,
Областная клиническая больница, кафедра неврологии и психиатрии ФПК и ППС,
тел. (84812) 55-39-74;
E-mail: ira.hudiakowa@yandex.ru

клеток микроглии с образованием пероксида водорода. Сами по себе O_2 и H_2O_2 малоактивны, но H_2O_2 способен легко проникать в миелин и олигодендроциты, образуя при этом еще более реакционноспособный гидроксильный радикал [12]. Скорость свободнорадикального окисления липидов зависит от степени ненасыщенности фосфолипидов, концентрации ионов некоторых металлов [13]. Изучение оксидант – антиоксидантных систем в развитии РС продолжается. Остаётся открытым вопрос о связи состояний фракций свободно-радикального окисления с клиническими формами и характером течения РС. В доступной нам литературе мы не нашли данных о состоянии активных форм кислорода, суммарной антиоксидантной активности, гидроперекиси липидов с экологическими факторами, в том числе в случаях РС [8, 11].

Основной целью явилось изучение лабораторно-биофизических параметров крови с помощью хемилюминесцентных (ХЛ) тестов с определением активных форм кислорода (АФК) и состояния суммарной антиоксидантной активности (АОА) и выявлением взаимосвязи результатов ХЛ тестов с особенностями клиники и экологическими факторами формирования РС.

Материалы и методы. Для проведения статистического анализа выявляющего связь показателей ГПЛ (гидроперекись липидов) и АОА на распространённость и течение РС было выбрано по 24 пациента из 4 районов города (общее число 96) и 42 – в качестве контрольной группы.

Тяжесть клинического состояния больных РС оценивали с помощью двух шкал. Первая шкала позволила оценить в баллах выраженность объективных неврологических симптомов по 7 системам, оценивали сумму баллов неврологического дефицита FS (Functional System scales). Вторая шкала позволила оценить трудоспособность больного, степень его адаптации к патологическим изменениям (EDSS – Expanded Disability Status Scale). Учитывали промышленный комплекс региона, включающий предприятия чёрной металлургии, машиностроения и металлообработки, химической, стекольной, электротехнической, деревообрабатывающей, пищевой и лёгкой промышленности. В пределах Брянска и Брянской области сформировались технические аномалии тяжёлых металлов во всех природных средах, кроме того, минеральных и органических соединений в поверхностных и подземных водах. Уровень загрязнения компонентами геологической среды изменяется от допустимого до чрезвычайно опасного [14, 15].

Оксидативно-антирадикальный статус оценивался в проблемной научно-исследовательской лаборатории клинической биофизики и антиоксидантной терапии Смоленской государственной медицинской академии с использованием двух прямых методов контроля – хемилюминесценции (ХЛ) и магнитной радиоспектроскопии (электронный парамагнитный резонанс ЭПР). ХЛ метод исследования ХЛ-ГПЛ и суммарной АОА использовали в клинической группе однократно. Данные параметры определяли в сыворотке крови, отражающей состояние оксидативно-антирадикального статуса всего организма [13,16]. Забор крови проводился утром натощак путем венопункции в количестве 2 мл, после тридцатиминутного инкубирования в термостате при 37°C ее центрифугировали в течение десяти минут при скорости 3000 оборотов/мин и получали сыворотку для исследования. Для математической оценки степени оксидативно-антиоксидантного дисбаланса исполь-

зовался коэффициент К (отражающий отношение средних значений ХЛ-АФК в % от нормы к средним значениям АОА в % от нормы). В норме коэффициент К не превышает 1. Выраженность дисбаланса – умеренная при значении К от 1,1 до 2,5, значительная – при $K \geq 2,5$.

Мы рассмотрели характеристику обследованных больных по районам; средние значения показателя ГПЛ у пациентов, проживающих в различных районах города; показатели АОА у пациентов, проживающих в различных районах города; характеристику обследованных контролей по районам; сравнение показателей ГПЛ больных и здоровых по районам города; сравнение показателей АОА больных и здоровых по районам города, дали оценку степени оксидативно-антиоксидантного дисбаланса с использованием коэффициента К. При этом использовали множественный корреляционно-регрессионный анализ [13].

Результаты. Анализ позволил получить следующие данные (табл. 1–8).

Для проверки гипотезы использовался метод проверки гипотезы о равенстве выборочных средних по критерию Стьюдента (t-критерий). При этом попарно сравнивались средние значения показателя ГПЛ каждой из четырех групп, соответствующих районам проживания пациентов, с остальными группами. Всего было проведено шесть сравнений.

Для проверки гипотезы использовался метод проверки гипотезы о равенстве выборочных средних по критерию Стьюдента (t-критерий). При этом попарно сравнивались средние значения показателя АОА каждой из четырех групп, соответствующих районам проживания пациентов, с остальными группами. Всего было проведено шесть сравнений.

Гипотеза проверялась отдельно для каждого из районов города. Для проверки гипотезы использовался метод проверки гипотезы о равенстве выборочных средних по критерию Стьюдента (t-критерий).

Гипотеза проверялась отдельно для каждого из районов города. Для проверки гипотезы использовался метод проверки гипотезы о равенстве выборочных средних по критерию Стьюдента (t-критерий).

Обсуждение. Выявлен свободнорадикальный дисбаланс, который прогрессивно усиливался прямо пропорционально нарастанию степени тяжести течения РС.

Математический интегральный показатель дисбаланса (коэффициент К) имеет умеренный дисбаланс при значении К от 1,1 до 2,5 – это Бежицкий, Фокинский район, и значительный – при $K \geq 2,5$, выявлен в Советском районе.

При обострении РС выявлено повышение степени EDSS с наблюдаемым свободнорадикальным дисбалансом, который прогрессивно усиливался прямо пропорционально нарастанию прогрессирования течения и тяжестью клинических проявлений заболевания. Следует отметить, что было выявлено значительное увеличение коэффициента К до 2,8. Развитие столь существенного дисбаланса обусловлено выраженным повышением уровня ХЛ-АФК относительно нормы и одновременным еще более резким снижением суммарной АОА сыворотки крови в данной клинической группе.

Заключение. Таким образом, повышение степени EDSS проявлялось активацией процессов ПОЛ на фоне напряжения в системе антиоксидантной защиты, а также свободнорадикальным дисбалансом, который прогрессивно усиливался прямо пропорционально нарастанию прогрессирования течения и

Таблица 1

Характеристика обследованных контролей по районам

Районы	Число контролей	ГПЛ	АОА
Советский	11	79,73±6,03	35,45±6,92
Володарский	10	63,50±6,08	34,20±6,18
Фокинский	11	63,09±5,59	35,82±4,62
Бежицкий	10	76,20±10,18	31,10±4,31

Таблица 2

Средние значения показателя ГПЛ у пациентов, проживающих в различных районах города

№	Район	M[x]	S[x]	t1	t2	t3	t4
1	Бежицкий	81,7±0,99	6,72	-	8,04	2,63	12,58
2	Фокинский	65,91±1,01	6,87	8,04	-	10,05	4,18
3	Советский	87,25±1,14	7,79	2,63	10,05	-	14,27
4	Володарский	57,91±0,93	6,36	12,58	4,18	14,27	-

Таблица 3

Средние значения показателя АОА у пациентов, проживающих в различных районах города

№	Район	M[x]	S[x]	t1	t2	t3	t4
1	Бежицкий	17,54±1,93	13,13	-	3,53	1,10	6,32
2	Фокинский	34,00±2,74	18,63	3,53	-	4,26	1,77
3	Советский	13,00±2,25	15,30	1,10	4,26	-	6,92
4	Володарский	42,50±2,08	14,16	6,32	1,77	6,92	-

Таблица 4

Сравнение показателей ГПЛ больных и здоровых по районам города

№	Район	M[x] здоров	S[x] здоров	M[x] больн	S[x] больн	t расч	t кр
1	Бежицкий	76,20±2,40	10,18	81,70±0,99	6,72	1,57	2,05
2	Фокинский	63,09±1,25	5,59	65,91±1,01	6,87	1,28	2,04
3	Советский	79,72±1,34	6,03	87,25±1,14	7,79	3,11	2,04
4	Володарский	63,50±1,60	6,80	57,91±0,93	6,36	2,22	2,03

Таблица 5

Сравнение показателей АОА больных и здоровых по районам города

№	Район	M[x] здоров	S[x] здоров	M[x] больн	S[x] больн	t расч	t кр
1	Бежицкий	31,10±1,01	4,30	17,54±1,93	13,13	4,50	2,09
2	Фокинский	35,81±0,95	4,26	34,00±2,74	18,63	0,45	2,10
3	Советский	35,45±1,54	6,91	13,00±2,25	15,30	5,97	2,06
4	Володарский	34,20±1,45	6,17	42,50±2,08	14,16	2,37	2,07

Таблица 6

Сравнение показателей ГПЛ M [x] больных и здоровых по районам города

№	Районы	M[x] контроли	M[x] больные	ГПЛ в % от нормы
1	Бежицкий	76,20± 10,18	81,7±0,99	107,2
2	Фокинский	63,09± 5,59	65,91±1,01	104,5
3	Советский	79,73± 6,03	87,25±1,14	109,4
4	Володарский	63,50± 6,08	57,91±0,93	91,2

Таблица 7

Сравнение показателей АОА М [х] больных и здоровых по районам города

№	Районы	М[х] контроли	М[х] больные	АОА в % от нормы
1	Бежицкий	31,10±4,31	17,54±1,93	56,3
2	Фокинский	35,82±4,62	34,00±2,74	94,9
3	Советский	35,45±6,92	13,00±2,25	36,6
4	Володарский	34,20±6,18	42,50±2,08	124

Таблица 8

Оценка степени оксидативно-антиоксидантного дисбаланса

№	Районы	ГПЛ в % от нормы	АОА в % от нормы	Коэф. К%
1	Бежицкий	107,2	56,3	1,09
2	Фокинский	104,5	94,9	1,1
3	Советский	109,4	36,6	2,8
4	Володарский	91,2	124	0,7

тяжестью клинических проявлений заболевания. Выявленные изменения детерминированы характером течения и тяжестью клинических проявлений заболевания. Прямая корреляционная зависимость выраженности процессов ПОЛ и АОА выявлена у больных РС в экологически неблагоприятных районах.

Полученные в настоящем исследовании результаты состояния оксидативно-антиоксидантного дисбаланса могут быть использованы для выявления активации процессов ГПЛ на фоне напряжения в системе АОА у больных РС, а также определения коэффициента К для выявления свободнорадикального дисбаланса, который прогрессивно усиливался прямо пропорционально нарастанию степени тяжести течения заболевания

Библиографический список

1. Гусев, Е.И. Эпидемиологические характеристики рассеянного склероза в России / Е.И. Гусев, И.А. Завалишин, А.Н.Бойко // Невр. и псих.- 2002.- Спец. выпуск «Рассеянный склероз». – С. 3-6.
2. Рейхет, Л.И. Состояние фосфолипидного и свободнорадикального окисления липидов в тромбоцитах больных рассеянным склерозом / Л.И. Рейхет, С.М. Быченко // Нейроиммунология: XII Всерос. конф. – СПб., 2003. – Т. 1. – № 2. – С. 126-127.
3. Влияние экологических факторов на заболеваемость и распространённость рассеянного склероза / Н.Н. Спириин, Д.А. Качура, А.Н. Качура, А.Н.Бойко // Неврология и психиатрия. – 2003. – Спец. выпуск «Рассеянный склероз». – № 2. – С. 111-113.
4. Boiko, A. N. Multiple sclerosis prevalence in Russia and other countries of the former USSR / A.N. Boiko // Multiple Sclerosis In Europe. An Epidemiological Update / Ed. by W. Fimhaber and K. Lauer, Leuchtturm – Verlag/LTV Press, 2003. – P. 219-230.
5. Подопригорова, В.Г. Оксидативный стресс и язвенная болезнь / В.Г. Подопригорова – М.: Медициан, 2004. – 176 с.

6. Столяров, И.Д. Рассеянный склероз / И.Д. Столяров, Б.А. Осетрова. – СПб., 2002. – 173 с.

7. Факторы риска развития рассеянного склероза в Московской популяции. Сочетание экзогенных и наследственных факторов / Е.И. Гусев, А.Н. Бойко, Т.Л. Демина и др. // Журн. неврол. и психиатр. – 1999. – № 6. – С. 47-52.

8. Агрохимическое и агроэкологическое состояние почв Брянской области / П.В. Прудников, С.В. Карпеченко, А.А. Новиков, Н.Г. Поликарпов. – Брянск: ГУП Клиновская городская типография, 2007. – 608 с.

9. Гусев, Е.И. Эпидемиологические исследования рассеянного склероза: метод. рекомендации МЗ РФ №2003/82 / Е.И. Гусев, А.Н. Бойко, И.А. Завалишин. – М., 2003. – С. 4-15.

10. Столяров, И.Д. Рассеянный склероз, диагностика, лечение, специалисты / И.Д. Столяров, А.Н. Бойко. – СПб.: Эльби-СПб, 2008. – 150 с.

11. Рыбальский, Н.Г. Природные ресурсы и окружающая среда субъектов Российской Федерации / Н.Г. Рыбальский, Е.Д. Самотёсова, А.Г. Митюкова. – М.: НИИ-Природа, 2007. – 1144 с.

12. Шмитд, Т.Е. Рассеянный склероз / Т.Е. Шмитд, Н.Н. Яхно. – М.: Медицина, 2003. – С. 9-12.

13. Boiko, A.N. Guidelines for a clinical database for case-control studies in multiple sclerosis research / A.N. Boiko // The epidemiologic study of exogenous factors in the etiology of multiple sclerosis. - Riise T, Wolfson C (eds.) Neurology. 2004, 49, 2 (Suppl.2). – P. 81.

14. Дудинена, Е.Е. Роль перекисного окисления липидов у больных с психическими нарушениями на разных стадиях окислительного стресса / Е.Е. Дудинена, С.В. Гавровская // Нейроиммунология: XII Всерос. конф. – СПб., 2003. – Т. 1. – № 2. – С. 47.

15. Фёрстер, Э. Методы корреляционного и регрессионного анализа: Руководство для экономистов / Э. Фёрстер, Б. Ренц; Пер. с нем. и предисл. В.М.Ивановой. – М.: Финансы и статистика, 1983. – С. 100-150.

16. Борисова, Н.А. Экологические ситуации и демиелинизирующие заболевания: Мат. Пленума Правления Российского общества неврологов / Н.А. Борисова, В.П. Качемаев. – Иркутск, 1992. – С. 37-38.