

Получена: 04 марта 2022 / Принята: 27 июля 2022 / Опубликовано online: 31 августа 2022

DOI 10.34689/SH.2022.24.4.013

УДК 616-092.9

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА И СОСТОЯНИЯ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ

**Альжан А. Баубек**<sup>1,3</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7197-4871>

**Ергали М. Меирбеков**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-7609-0300>

**Толеген Ж. Егембердиев**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6518-5825>

**Венера К. Исраилова**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7778-9618>

**Назарбек Б. Омаров**<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3262-1410>

<sup>1</sup> «Private Clinic Almaty», г. Алматы, Республика Казахстан;

<sup>2</sup> Национальный научный исследовательский центр хирургии имени А.Н. Сызганова, г. Алматы, Республика Казахстан;

<sup>3</sup> НАО «Казахский национальный медицинский университет имени Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан;

<sup>4</sup> НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

### Резюме

**Введение.** Оксидативный стресс – один из универсальных патофизиологических механизмов при ишемии и реперфузии. У пациентов с ишемическим инсультом большой интерес представляет его выраженность и состояние антиоксидантной системы непосредственно в ишемизированной зоне. Это может быть достигнуто при проведении инвазивного вмешательства на церебральных артериях.

**Цель.** Сравнительная характеристика и определение прогностической значимости выраженности оксидативного стресса и антиоксидантной системы при ишемическом инсульте.

**Материалы и методы.** Дизайн исследования – поперечное одноцентровое клиническое. В исследование включены 113 пациентов с острым ишемическим инсультом, госпитализированных в течение первых суток после его начала. Обследован 101 мужчина и 12 женщин, из них в возрасте 50-60 лет – 32, 61-70 лет – 64, 71-80 лет – 17. В первые сутки от развития инсульта производили забор венозной крови (5 мл). При осуществлении инвазивного вмешательства осуществляли забор крови непосредственно из сосудов мозга в объеме 2 мл.

Исследовано содержание диеновых конъюгатов, малонового диальдегида как продуктов липопероксидации, тиол-дисульфидное соотношение и активность супероксиддисмутазы – как параметры антиоксидантной системы.

**Результаты.** Определены закономерные изменения содержания продуктов липопероксидации и активности антиоксидантной системы. В ранние сроки после развития инсульта в периферической крови прослеживалось повышение главным образом содержания ДК (диеновые конъюгаты) и снижение ТДС, тогда как в крови из области инсульта выявлено увеличение вторичных продуктов липопероксидации и угнетение ферментативного звена антиоксидантной системы.

Выявлена большая степень связи показателей с размером инсульта и функциональными результатами при исследовании крови из области инсульта.

**Выводы:** 1. Изучение показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты при инсульте в крови, полученной из зоны церебральной ишемии, более соответствует размеру ишемического повреждения, чем в периферической крови.

2. Степень нарушения перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в крови, полученной из зоны церебральной ишемии, имеет большое прогностическое значение в отношении развития функциональной недостаточности в раннем периоде после инсульта.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, инвазивное лечение, перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита, прогноз.

### Abstract

## DETERMINATION OF THE PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF OXIDATIVE STRESS AND THE STATE OF THE ANTIOXIDANT SYSTEM IN ISCHEMIC STROKE

**Alzhan A. Baubekov**<sup>1,3</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7197-4871>

**Yergali M. Meirbekov**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-7609-0300>

**Tolegen J. Egemberdiev**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6518-5825>

**Venera K. Israilova**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7778-9618>

**Nazarbek B. Omarov**<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3262-1410>

1. "Private Clinic Almaty", Almaty, Republic of Kazakhstan;
2. National Scientific Research Center for Surgery named after A.N. Syzganov, Almaty, Republic of Kazakhstan;
3. NJSC "Kazakh National Medical University named after Asfendiyarov", Almaty, Republic of Kazakhstan;
4. NJSC "Semey Medical University", Semey, Republic of Kazakhstan.

**Introduction.** Oxidative stress is one of the universal pathophysiological mechanisms in ischemia and reperfusion. In patients with ischemic stroke, its severity and the state of the antioxidant system directly in the ischemic zone are of great interest. This can be achieved by performing an invasive intervention on the cerebral arteries.

**Research purpose.** Comparative characteristics and determination of the prognostic significance of the severity of oxidative stress and the antioxidant system in ischemic stroke.

**Materials and methods.** The design of the study was a cross-sectional single-center clinical study. The study included 113 patients with acute ischemic stroke, hospitalized during the first day after its start. 101 men and 12 women were examined, of which 32 were aged 50-60 years, 64 were 61-70 years old, and 17 were 71-80 years old. On the first day after the development of a stroke, venous blood was taken (5 ml). When performing an invasive intervention, blood was taken directly from the vessels of the brain in a volume of 2 ml.

The content of diene conjugates, malondic dialdehyde as lipid peroxidation products, thiol-disulfide ratio and superoxide dismutase activity as parameters of the antioxidant system were studied.

**Results.** Regular changes in the content of lipid peroxidation products and the activity of the antioxidant system were determined. In the early stages after the development of a stroke in the peripheral blood, there was an increase mainly in the content of DC and a decrease in TDR, while in the blood from the stroke area, an increase in the secondary products of lipid peroxidation and inhibition of the enzymatic link of the antioxidant system were detected.

A high degree of correlation of indicators with the size of the stroke and functional results in the study of blood from the stroke area was revealed.

#### **Conclusions:**

1. The study of indicators of lipid peroxidation and antioxidant protection in stroke in blood obtained from the area of cerebral ischemia is more consistent with the size of ischemic damage than in peripheral blood.
2. The degree of violation of lipid peroxidation and antioxidant protection in blood obtained from the area of cerebral ischemia has a great prognostic value in relation to the development of functional failure in the early period after a stroke.

**Keywords:** ischemic stroke, invasive treatment, lipid peroxidation, antioxidant protection, forecast.

Түйіндеме

## **ИШЕМИЯЛЫҚ ИНСУЛЬТТЕ ТОТЫҒУ СТРЕССИНІҢ БОЛЖАМДЫҚ МАҢЫЗЫН ЖӘНЕ АНТИОКСИДАНТТЫҚ ЖҮЙЕНІҢ ЖАҒДАЙЫН АНЫҚТАУ**

**Әлжан А. Баубеков**<sup>1,3</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7197-4871>

**Ерғали М. Меіірбеков**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-7609-0300>

**Төлеген Ж. Егембердиев**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6518-5825>

**Венера К. Исраилова**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7778-9618>

**Назарбек Б. Омаров**<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3262-1410>

<sup>1</sup> «Private Clinic Almaty», Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup> А.Н. Сызғанов атындағы Ұлттық ғылыми хирургия орталығы, Алматы, к., Қазақстан Республикасы;

<sup>3</sup> КЕАҚ, «Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті», Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>4</sup> КЕАҚ «Семей медицина университеті», Семей қ., Қазақстан Республикасы.

**Кіріспе.** Тотығу стрессі ишемиялар мен реперфузиядағы эмбебап патофизиологиялық механизмдердің бірі болып табылады. Ишемиялық инсультпен ауыратын науқастарда оның ауырлығы мен антиоксиданттық жүйенің тікелей ишемиялық аймақтағы күйі үлкен қызығушылық тудырады. Бұған церебралды артерияларға инвазивті араласуды орындау арқылы қол жеткізуге болады.

**Жұмыстың мақсаты.** Ишемиялық инсульт кезіндегі тотығу стрессінің және антиоксиданттық жүйенің ауырлығының салыстырмалы сипаттамасы және болжамдық маңызын анықтау.

**Материалдар мен тәсілдер.** Зерттеудің дизайны бір орталықтан тұратын көлденең қималық клиникалық зерттеу болды. Зерттеуге жедел ишемиялық инсультпен ауыратын, басталғаннан кейінгі бірінші тәулікте ауруханаға жатқызылған 113 науқас қатысты. 101 ер және 12 әйел тексерілді, оның 32-сі 50-60 жаста, 64-і 61-70 жаста, 17-сі 71-80 жаста. Инсульт дамығаннан кейін бірінші күні веноздық қан алынды. (5 мл). Инвазивті араласуды жүргізген кезде

қан тікелей мидың тамырларынан 2 мл көлемінде алынды. Диен конъюгаттарының құрамы, липидтердің асқын тотығу өнімдері ретіндегі малондальдегид, антиоксиданттық жүйенің параметрлері ретінде тиолдисульфид қатынасы және супероксид дисмутаза белсенділігі зерттелді.

**Нәтижелер.** Липидтердің асқын тотығу өнімдерінің құрамындағы тұрақты өзгерістер және антиоксиданттық жүйенің белсенділігі анықталды. Перифериялық қанда инсульт дамуының ерте кезеңдерінде негізінен тұрақты ДҚ диен қышқылдарының жоғарылауы және тотығу қышқылдарының құрамының төмендеуі байқалды, ал инсульт аймағындағы қанда липидтердің асқын тотығуының қайталама өнімдерінің жоғарылауы және антиоксиданттық жүйенің ферменттік байланысының тежелуі анықталды.

Көрсеткіштердің инсульт өлшемімен және инсульт аймағынан қанды зерттеудің функционалдық нәтижелерімен корреляциясының жоғары дәрежесі анықталды.

#### **Қорытынды:**

1. Церебральды ишемиялар аймағынан алынған қандағы инсульт кезінде липидтердің асқын тотығуы және антиоксиданттық қорғаныс көрсеткіштерін зерттеу шеткергі қанға қарағанда ишемиялық зақымдану мөлшеріне сәйкес келеді.

2. Мидың ишемиясы аймағынан алынған қандағы липидтердің асқын тотығуының және антиоксиданттық қорғаныстың бұзылу дәрежесі инсульттан кейінгі ерте кезеңде функционалдық жеткіліксіздіктің дамуына қатысты үлкен болжамдық мәнге ие.

**Түйінді сөздер:** ишемиялық инсульт, инвазивті емдеу, липидтердің асқын тотығуы, антиоксидантты қорғау, болжау.

#### **Библиографическая ссылка:**

Баубеков А.А., Меирбеков Е.М., Егембердиев Т.Ж., Исраилова В.К., Омаров Н.Б. Определение прогностической значимости оксидативного стресса и состояния антиоксидантной системы при ишемическом инсульте // Наука и Здравоохранение. 2022. 5(Т.24). С. 97-104. doi 10.34689/SH.2022.24.5.013

Baubekov A.A., Meirbekov Ye.M., Egemberdiev T.J., Israilova V.K., Omarov N.B. Determination of the prognostic significance of oxidative stress and the state of the antioxidant system in ischemic stroke // *Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]*. 2022, (Vol.24) 5, pp. 97-104. doi 10.34689/SH.2022.24.5.013

Баубеков Ә.А., Мейірбеков Е.М., Егембердиев Т.Ж., Исраилова В.К., Омаров Н.Б. Ишемиялық инсультте тотығу стрессінің болжамдық маңызын және антиоксиданттық жүйенің жағдайын анықтау // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2022. 5(Т.24). Б. 97-104. doi 10.34689/SH.2022.24.5.013

#### **Актуальность**

В настоящее время ишемический инсульт – наиболее распространенное нарушение церебрального кровообращения, сопровождающееся серьезными с медико-социальной точки зрения последствиями [24]. В большом числе случаев у лиц, перенесших ишемический инсульт, развиваются необратимые нарушения функции центральной нервной системы, а в случае их обратимости пациенты подлежат дорогостоящей реабилитации [9] и длительное время нетрудоспособны [19].

Экстренное оперативное лечение, заключающееся в восстановлении церебрального кровотока, в настоящее время менее распространено, чем ревааскуляризация в коронарной области. Это связано как с патогенетическими особенностями инфаркта миокарда и церебрального инсульта [16], так и с последовательностью разработки подходов к осуществлению инвазивных вмешательств [21].

Прогнозирование исходов ишемического инсульта в различных клинических ситуациях, в том числе при осуществлении инвазивных вмешательств – актуальное направление в разработке подходов к лечению [17,25].

Развитие окислительного стресса в зоне ишемии – один из важных патогенетических механизмов расширения зоны поражения тканей как при инфаркте миокарда [14], так и при инсульте [10]. Этот процесс сопровождается изменениями окислительно-восстановительного баланса как в зоне ишемии, так и

системными, что может быть определено с помощью лабораторных исследований [11].

В этом плане интерес представляет выраженность изменений именно в зоне ишемии, определяемая при инвазивных вмешательствах, поскольку системные изменения изучены гораздо лучше [23].

#### **Цель исследования**

Сравнительная характеристика и определение прогностической значимости выраженности оксидативного стресса и антиоксидантной системы при ишемическом инсульте.

#### **Материалы и методы исследования**

Дизайн исследования – поперечное одноцентровое клиническое.

Исследование проведено в 2019-2022 гг.

В исследование включены 113 пациентов с острым ишемическим инсультом, госпитализированных в течение первых суток после его начала. Обследованы 101 мужчина и 12 женщин, из них в возрасте 50-60 лет – 32, 61-70 лет – 64, 71-80 лет – 17.

Контрольная группа состояла из 40 клинически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту.

**Критерии включения в исследование:**

- инструментально верифицированный ишемический инсульт;
- полный объем обследования согласно Протоколу исследования;
- проведение инвазивного вмешательства у всех пациентов.

*Критерии исключения:*

- госпитализация более чем через 24 часа после начала инсульта;
- развитие инсульта вследствие травмы, опухоли, инфекционного процесса;
- наличие диагностированной опухоли головного мозга или злокачественного новообразования другой локализации,
- транзиторная ишемическая атака,
- эпидуральное, субдуральное или субарахноидальное кровоизлияние;
- травма головы или острый инфаркт миокарда в анамнезе в течение последних 3 месяцев.

К критериям оценки риска у обследованных относили возраст, пол, сопутствующие факторы сердечно-сосудистого риска, рентгенологические данные и результаты неврологического обследования.

Неврологические обследования регистрировали по шкале NIHSS. Оценка по шкале NIHSS была распределена по основным градациям: 0–1: норма, 2–7: легкая, 8–14: умеренная, 15 и выше: тяжелая [12].

В первые сутки от развития инсульта производили забор венозной крови (5 мл). При осуществлении инвазивного вмешательства осуществляли забор крови непосредственно из сосудов мозга в объеме 2 мл.

**Методы исследования**

Магнитно-резонансную томографию (МРТ) выполняли на МР-томографе (MAGNETOM Avanto; Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) напряженностью поля 1,5 Тл.

Объем поражения рассчитывали по толщине среза 5 мм в аксиальной плоскости и промежутку между поперечными сечениями 1.5 мм в диффузионно-взвешенных изображениях.

При выписке из стационара пациенты были разделены на две группы ограничения функций в соответствии с модифицированной шкалой Рэнкина: нормальная-легкая степень и от умеренной до тяжелой [2].

Интенсивность процессов перекисного окисления липидов у больных оценивали по концентрации

первичных (диеновые конъюгаты – ДК), вторичных (малоновый диальдегид – МДА) и конечных (основания Шиффа – ШО) продуктов ПОЛ.

Уровень ДК определяли в плазме крови по методу В.Б. Гаврилова и М.М. Мишкорудной [3]. МДА определяли путем реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой по модифицированному методу С.Г. Коноховой и соавт. [6]. Основания Шиффа определяли с помощью метода Fletcher et al. с использованием хлороформ-метанола на спектрофотометре СФ-26 при длине волны 233 нм [15].

В качестве показателей антиоксидантной системы определяли содержание тиоловых, дисульфидных групп и тиолдисульфидного соотношения прямым амперометрическим титрованием (первичные механизмы антиоксидантной защиты) [5] и активности супероксиддисмутазы СОД по Магин Д.В. и соавт. [8].

*Статистический анализ.*

Была использована программа SPSS 20. Для оценки данных применены описательные статистические методы (среднее значение, стандартное отклонение), критерий Фридмана для повторных измерений нескольких групп, критерий Крускала-Уоллиса для сравнения нескольких групп, U-критерий Манна-Уитни для сравнения двух групп, корреляционный критерий Спирмена и точный критерий  $\chi^2$  Пирсона для сравнения качественных данных. Граничным уровнем наличия статистической значимости принимали  $p < 0,05$  [19].

**Результаты исследования.**

Результаты исследования представлены для ишемического инсульта в целом – в сравнении с контрольной группой в отношении показателей периферической крови, далее, в плане анализа соотношений ПОЛ и антиоксидантной системы в различных образцах крови и далее – сравнение этих параметров для оценки исходов ишемического инсульта. Все полученные данные представлены в таблицах 1-6.

Таблица 1.

**Показатели липопероксидации и антиоксидантной защиты в периферической крови у больных ишемическим инсультом и в контрольной группе.**

(Table 1. Lipoperoxidation and antioxidant protection parameters in peripheral blood of ischemic stroke patients and controls).

Показатель	Контрольная группа, n=40	Больные ишемическим инсультом, n=113	P
ДК, усл. ед./мл	1,21±0,11	1,99±0,21	0,035
МДА, нМ на 1 мг ОЛ	0,25±0,02	0,31±0,04	0,076
ШО, усл. ед.	0,08±0,01	0,10±0,01	0,069
ТДС, усл. ед.	4,77±0,63	2,01±0,28	0,022
СОД, у.е./мл/мин	35,1±2,9	33,8±3,4	0,145

При анализе было определено только два параметра, значения которых у больных ишемическим инсультом отличались от контрольной группы. Это – концентрация первичных продуктов ПОЛ в крови (превышение на 64,5%) и величина ТДС (снижение на 57,9%).

В сравнении между источниками материала у пациентов с ишемическим инсультом были выявлены существенные различия. Так, содержание ДК было значимо выше в крови, полученной при инвазивном

лечении – на 88,4%. Также имелось и превышение по содержанию МДА, хотя оно не имело статистической значимости. Показатели антиоксидантной системы в мозговой ткани, напротив, были существенно снижены. Величина ТДС была значимо ниже, чем в периферической крови, на 52,7%, а активность СОД – на 36,9%.

Далее нами проведено сравнение исследованных показателей и их прогностической значимости при различных размерах инсульта и в отношении исходов.

Таблица 2.

**Показатели липопероксидации и антиоксидантной защиты у больных ишемическим инсультом в периферической крови и в пробах из мозговых сосудов.**

(Table 2. Lipoperoxidation and antioxidant protection indices in ischemic stroke patients in peripheral blood and in samples from cerebral vessels).

Показатель	Периферическая кровь	Кровь из мозговых сосудов	P
ДК, усл. ед./мл	1,99±0,21	3,75±0,40	0,032
МДА, нМ на 1 мг ОЛ	0,31±0,04	0,44±0,06	0,057
ТДС, усл.ед.	2,01±0,28	0,95±0,10	0,036
СОД, у.е./мл/мин	33,8±3,4	21,4±3,0	0,041

Таблица 3.

**Показатели липопероксидации и антиоксидантной защиты в периферической крови у больных в зависимости от размера инсульта.**

(Table 3: Lipoperoxidation and antioxidant defense parameters in peripheral blood in patients depending on stroke size).

Показатель	Контрольная группа, n=40	Малый инсульт n=47	Инсульт среднего размера n=38	Инсульт большого размера n=28
ДК, усл. ед./мл	1,21±0,11	1,47±0,12	2,12±0,19*	2,69±0,31*
МДА, нМ на 1 мг ОЛ	0,25±0,02	0,28±0,02	0,32±0,03	0,35±0,04*
ШО, усл. ед.	0,08±0,01	0,09±0,01	0,10±0,01	0,12±0,01*
ТДС, усл.ед.	4,77±0,63	3,02±0,35*	1,45±0,17*	1,07±0,13*
СОД, у.е./мл/мин	35,1±2,9	34,2±4,1	33,5±2,7	33,5±4,0

Примечание: \* - различия с контрольной группой значимы, p<0,05

Не было существенных различий между содержанием ДК в крови у лиц с малыми размерами инсульта с контрольной группой. При средних и больших размерах данный показатель значимо превосходил средние значения в контроле (на 75,2% и 122,3% соответственно). При этом также было определено значимое его превышение при среднем и большом инсультах над малым.

В отношении концентрации в периферической крови МДА была выявлена только одна особенность – значимое превышение над уровнем контрольной группы при инсульте больших размеров (на 38,7%). Различия между группами пациентов с инсультом были умеренными и не имели статистической значимости.

Содержание флюоресцирующих оснований Шиффа у больных изменялось в сторону повышения в

умеренной степени. Значимые различия были определены при инсульте большого размера с контрольной группой (46,0%).

В большей степени отклонения от уровня, характеризующего контрольную группу, имел показатель ТДС. Его снижение наблюдалось при инсульте всех размеров и составило при малом – 36,8%, при средних размерах – 69,6% и при больших размерах ишемического поражения – 77,6%. Различия между малым инсультом и средним и большим также были значимыми.

Напротив, показатель ферментативного звена антиоксидантной защиты в периферической крови не имел никаких отличий от уровня контрольной группы.

Таблица 4.

**Показатели липопероксидации и антиоксидантной защиты в крови из мозговых сосудов у больных в зависимости от размера инсульта.**

(Table 4. Lipoperoxidation and antioxidant defense parameters in blood from cerebral vessels in patients depending on stroke size).

Показатель	Средняя величина, n=113	Малый инсульт, n=47	Инсульт среднего размера, n=38	Инсульт большого размера, n=28
ДК, усл. ед./мл	3,75±0,40	2,90±0,21	3,61±0,32	5,38±0,48*
МДА, нМ на 1 мг ОЛ	0,44±0,06	0,33±0,02	0,41±0,04	0,67±0,06*
ТДС, усл.ед.	0,95±0,10	1,41±0,14*	0,88±0,09	0,27±0,02**
СОД, у.е./мл/мин	21,4±3,0	29,5±3,1*	18,6±2,2	11,6±1,1**

Примечание: \* - различия со средней величиной значимы, p<0,05, \*\* - p<0,01

При анализе исследованных показателей в крови из церебральных сосудов в качестве величины для сравнения использован средний показатель по всей группе. Видно, что к его величине приближались значения, определенные при инсультах среднего размера. Ни по одному из параметров не было определено значимых различий.

Напротив, средние величины, полученные при инсультах малых размеров, имели меньшие значения в области продуктов ПОЛ и более высокие – по

показателям антиоксидантной защиты. Значимые различия со средним уровнем по группе были в первом случае выявлены в отношении ТДС (превышение на 48,4%) и активности СОД (на 37,9%). При инсультах большого размера значимым оказалось как превышение обоих показателей продуктов липопероксидации (ДК – на 43,2%, МДА – на 51,0%), так и снижение – антиоксидантной системы (ТДС – на 71,2%, СОД – на 45,9%). В результате различия между всеми группами оказались очень значительными, в особенности –

между малым инсультом и инсультом больших размеров, что в периферической крови прослеживалось

в меньшей степени, а в отношении активности СОД – не выявлялось вовсе.

Таблица 5.

**Показатели липопероксидации и антиоксидантной защиты в периферической крови у больных в зависимости от ранних функциональных исходов инсульта.**

(Table 5. Lipoperoxidation and antioxidant protection parameters in peripheral blood of patients depending on early functional outcomes of stroke).

Показатель	Контрольная группа, n=40	Функциональная недостаточность		
		Нет или легкая, n=70	Умеренная, n=31	Тяжелая, n=12
ДК, усл. ед./мл	1,21±0,11	1,52±0,17	2,46±0,23*	3,52±0,41*
МДА, нМ на 1 мг ОЛ	0,25±0,02	0,29±0,03	0,33±0,04	0,38±0,05*
ШО, усл. ед.	0,08±0,01	0,10±0,01	0,10±0,01	0,10±0,01
ТДС, усл. ед.	4,77±0,63	2,37±0,25*	1,45±0,16*	1,36±0,14**
СОД, у.е./мл/мин	35,1±2,9	34,0±2,97	33,8±3,03	32,6±3,17

Примечание: \* - различия с контрольной группой значимы, p<0,05, \*\* - p<0,01

При оценке связи функциональной недостаточности по методике Рэнкина с показателями содержания продуктов липопероксидации и показателями антиоксидантной защиты в периферической крови была выявлена закономерная тенденция к повышению содержания первых и снижению активности неферментативного звена антиоксидантной системы при ухудшении функциональных результатов лечения. Наиболее значимые различия, как с контрольной группой, так и между группами были выявлены по содержанию ДК и величине ТДС.

По первому показателю определены значимое превышение в ряду отсутствия или легкой

симптоматики – умеренной – тяжелой симптоматики (превышение на 23,6% - 76,8%, p<0,05; p<0,01).

Отмечено также превышение над уровнем контрольной группы показателя содержания МДА только при тяжелой функциональной недостаточности.

ТДС было закономерно снижено, максимальные различия с контролем выявлены у пациентов с последующим наличием тяжелой функциональной недостаточности, показатель в этой категории пациентов также имел значимые различия с категорией отсутствия или легкой симптоматики (32,5%, p<0,05). В то же время, показатели неферментативного звена антиоксидантной системы не имели особенностей во всех выделенных категориях пациентов.

Таблица 6.

**Показатели липопероксидации и антиоксидантной защиты в крови из мозговых сосудов у больных в зависимости от ранних функциональных исходов инсульта.**

(Table 6. Lipoperoxidation and antioxidant protection parameters in blood from cerebral vessels in patients depending on early functional outcomes of stroke).

Показатель	Средняя величина, n=113	Функциональная недостаточность		
		Нет или легкая, n=70	Умеренная, n=31	Тяжелая, n=12
ДК, усл. ед./мл	3,75±0,40	2,17±0,24*	4,07±0,38	12,14±1,18**
МДА, нМ на 1 мг ОЛ	0,44±0,06	0,40±0,04	0,46±0,06	0,62±0,07*
ТДС, усл. ед.	0,95±0,10	1,03±0,10	0,92±0,09	0,56±0,05*
СОД, у.е./мл/мин	21,4±3,0	22,5±2,4	20,7±2,3	16,8±1,4*

Примечание: \* - различия со средней величиной значимы, p<0,05, \*\* - p<0,01

Несколько иная ситуация была определена при исследовании взаимосвязи функциональных исходов инсульта и показателей липопероксидации и антиоксидантной защиты в крови из мозговых сосудов. Были выявлены куда более резкие различия между категориями больных по всем исследованным показателям. При отсутствии или легкой функциональной недостаточности содержание ДК было на 42,1% ниже, чем в среднем по группе, Зато в категории тяжелой функциональной недостаточности данный показатель более чем втрое превышал средний (p<0,01). Было определено также превышение содержания МДА в данной категории пациентов.

ТДС в ней же было почти вдвое меньше, чем в среднем и в категории отсутствия или легкой функциональной недостаточности. Следует отметить также наличие различий по активности СОД,

составляющих 21,5% со средним показателем и 27,8% - с категорией отсутствия или легкой функциональной недостаточности. Заметно, что последние параметры в большей степени связаны с размером инсульта, чем с функциональными результатами.

#### Обсуждение

Непосредственное определение наличия специфических маркеров повреждения или состояния ткани при патологии обычно ассоциируется со взятием биопсийного материала. Однако в ряде случаев современные технологии позволяют получить необходимые материалы без повреждения тканей. В нашем исследовании проведено сравнение показателей выраженности оксидативного стресса и активности антиоксидантной системы в мозговой ткани при ишемическом инсульте и периферической крови с использованием возможности непосредственного

получения крови из мозговых сосудов при инвазивном лечении инсульта.

Данный подход определяет возможность более точной оценки потенциального влияния оксидативного стресса на состояние тканей мозга.

В процессе ишемии-реперфузии выраженность повреждения не обязательно совпадает с системными показателями превышения содержания продуктов липопероксидации, которые можно выявить в периферической крови [20]. Во-первых, при резком подавлении кровообращения в ишемизированной области и на ее периферии (зона «полутени») выход указанных продуктов в системный кровоток ограничен [13]. Во-вторых, наиболее токсичные продукты подвергаются преобразованию до момента выхода из зоны ишемии, но присутствуют в сосудах. В-третьих, состояние компонентов антиоксидантной системы может быть существенно различным непосредственно в зоне ишемии и в остальном организме [18].

Поэтому мы осуществили исследование, основанное на сравнении показателей липопероксидации и антиоксидантной активности в ранние сроки ишемического инсульта, при заборе крови из сосудов мозга и периферических вен.

Главным образом это сравнение было направлено на доказательство зависимости поздних результатов от выраженности нарушений липопероксидации и антиоксидантной защиты, определенных при инвазивном вмешательстве, поэтому наибольший интерес представляли «первые эшелоны» развития оксидативного стресса и реакции защитных механизмов [22].

Так, при анализе показателей в периферической крови было выявлено только значимое повышение содержания первичных продуктов липопероксидации и снижение мощности неферментативного звена антиоксидантной системы. Данные особенности имеют вполне корректное патогенетическое объяснение – в ранние сроки после ишемии в системный кровоток не успевают поступить (и не успевают образоваться) более поздние продукты, а неферментативное звено является первичным и его емкость может быть недостаточной для погашения оксидативного стресса [7, 1].

В то же время, изменения показателей в крови, полученной непосредственно из зоны ишемического инсульта, были более выраженными в численном отношении (в сравнении с периферической кровью контрольной группы) и более четко отражали как характеристики поражения, так и прогноз развития функциональной недостаточности после лечения.

#### Выводы

Исследование показателей липопероксидации и антиоксидантной защиты при инсульте в крови, полученной из зоны ишемии головного мозга, в большей степени соответствует размерам ишемического повреждения, чем в периферической крови.

Степень нарушения показателей липопероксидации и антиоксидантной защиты в крови, полученной из зоны ишемии головного мозга, имеет большую прогностическую значимость в отношении развития функциональной недостаточности в раннем периоде после инсульта.

**Конфликт интересов:** Авторы декларируют отсутствие конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Финансирование:** При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами.

**Сведения о публикации:** Авторы заявляют, что данный материал не был заявлен ранее для публикации в других изданиях и не был частично или полностью скопирован из других источников.

#### Литература:

1. Беленичев И.Ф., Черный В.И., Нагорная Е.А., Павлов С.В., Черный Т.В., Бухтиярова Н.В., Андропова И.А., Кучеренко Л.И., Горчакова Н.А. Нейропротекция и нейропластичность. Монография. К.: ООО «Полиграф плюс», 2014. 512 с.
2. Белова А.Н. Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии. М.: Изд-во «Самарский дом печати», 2004. С. 224-225.
3. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лаб. дело. 1983. № 3. С.33-35.
4. Гланц С. Медико-биологическая статистика. McGraw-Hill, 1994; М.: Практика, 1998. — 459 с.
5. Кабанов А.В. Методы определения тиол-дисульфидного равновесия и концентрации глутатиона в биологических жидкостях // Медицина: теория и практика. 2019. Т.4. С.237.
6. Конюхова С.Г., Маркин С.Г., Конюхова А.А., и др. Перекисное окисление липидов и методы определения продуктов липопероксидации в биологических средах // Лабораторное дело. 1989. No 9. С. 40-46.
7. Луцкий М.А., Земсков А.М., Смелянец М.А., Лушников Ю.П. Формирование окислительного стресса, одного из звеньев сложного патогенеза социально значимых заболеваний нервной системы – инсульта и рассеянного склероза // Фундаментальные исследования. 2014. №10 (часть 5). С. 924-929.
8. Магин Д.В., Левин Г., Попов И.Н. Простой метод измерения активности супероксиддисмутазы с помощью фотосенсибилизированной хемилюминесценции // Вопр. мед. химии. 1999. Т.45: 1. С.70-79.
9. Berlet R., Anthony S., Brooks B., Wang Z.J., Sadanandan N., Shear A., Cozene B., Gonzales-Portillo B., Parsons B., Salazar F.E., Lezama Toledo A.R., Monroy G.R., Gonzales-Portillo J.V., Borlongan C.V. Combination of Stem Cells and Rehabilitation Therapies for Ischemic Stroke // Biomolecules. 2021 Sep 6;11(9):1316. doi: 10.3390/biom11091316.
10. Chen H., He Y., Chen S., Qi S., Shen J. Therapeutic targets of oxidative/nitrosative stress and neuroinflammation in ischemic stroke: Applications for natural product efficacy with omics and systemic biology // Pharmacol Res. 2020 Aug;158:104877. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104877.
11. Ghezzi P., Bonetto V., Fratelli M. Thiol-disulfide balance: from the concept of oxidative stress to that of redox regulation // Antioxidants & Redox Signaling 7, 7&8, 2005. P. 964–972.
12. DeGraba T.J., Hallenbeck J.M., Pettigrew K.D., Dutka A.J., Kelly B.J. progression in acute stroke. Value of

the initial NIH stroke scale score on patients stratification in future Trials // *Stroke* 1999; 30:1208-1212.

13. Duan J., Gao S., Tu S., Lenahan C., Shao A., Sheng J. Pathophysiology and Therapeutic Potential of NADPH Oxidases in Ischemic Stroke-Induced Oxidative Stress // *Oxid Med Cell Longev*. 2021 Mar 9; 2021: 6631805. doi: 10.1155/2021/6631805.

14. Dubois-Deruy E., Peugnet V., Turkieh A., Pinet F. Oxidative Stress in Cardiovascular Diseases // *Antioxidants* (Basel). 2020 Sep 14;9(9):864. doi: 10.3390/antiox9090864.

15. Fletcher B.L., Dillard C.L., Tappel A.L. Fluorescent products of lipid peroxidation of mitochondria and microsomes // *Anal Biochem*. 1973 Mar;52(1):1-9. doi: 10.1016/0003-2697(73)90327-8.

16. George B., Misumida N., Ziada K.M. Revascularization Strategies for Non-ST-Elevation Myocardial Infarction // *Curr Cardiol Rep*. 2019 Apr 10;21(5):39. doi: 10.1007/s11886-019-1125-9.

17. Herpich F., Rincon F. Management of Acute Ischemic Stroke // *Crit Care Med*. 2020 Nov;48(11):1654-1663. doi: 10.1097/CCM.0000000000004597.

18. Jurcau A., Ardelean A.I. Oxidative Stress in Ischemia/Reperfusion Injuries following Acute Ischemic Stroke // *Biomedicines*. 2022 Mar 1; 10(3) :574. doi: 10.3390/biomedicines10030574.

19. Katan M., Luft A. Global Burden of Stroke // *Semin Neurol*. 2018 Apr;38(2):208-211. doi: 10.1055/s-0038-1649503.

20. Koutsaliaris I.K., Moschonas I.C., Pechlivani L.M., Tsouka A.N., Tselepis A.D. Inflammation, Oxidative Stress, Vascular Aging and Atherosclerotic Ischemic Stroke // *Curr Med Chem*. 2022; 29(34): 5496-5509. doi: 10.2174/0929867328666210921161711.

21. Mendelson S.J., Prabhakaran S. Diagnosis and Management of Transient Ischemic Attack and Acute Ischemic Stroke: A Review // *JAMA*. 2021 Mar 16;325(11):1088-1098. doi: 10.1001/jama.2020.26867.

22. Orellana-Urzúa S., Rojas I., Libano L., Rodrigo R. Pathophysiology of Ischemic Stroke: Role of Oxidative Stress // *Curr Pharm Des*. 2020;26(34):4246-4260. doi: 10.2174/1381612826666200708133912.

23. Ren J.X., Li C., Yan X.L., Qu Y., Yang Y., Guo Z.N. Crosstalk between Oxidative Stress and Ferroptosis/Oxytosis in Ischemic Stroke: Possible Targets and Molecular Mechanisms // *Oxid Med Cell Longev*. 2021 May 11;2021:6643382. doi: 10.1155/2021/6643382.

24. Roth G.A., Mensah G.A., Johnson C.O., Addolorato G., Ammirati E. et al. GBD-NHLBI-JACC Global Burden of Cardiovascular Diseases Writing Group. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study // *J Am Coll Cardiol*. 2020 Dec 22;76(25):2982-3021. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.010.

25. Silva G.S., Nogueira R.G. Endovascular Treatment of Acute Ischemic Stroke // *Continuum (Minneapolis)*. 2020 Apr; 26(2):310-331. doi: 10.1212/CON.0000000000000852.

#### References: [1-8]

1. Belenichev I.F., Chernii V.I., Nagornaya E.A., Pavlov S.V., Chernii T.V., Bukhtiyarova N.V., Andronova I.A., Kucherenko L.I., Gorchakova N.A. *Neuroproteksiya i neuroplastichnost'. Monografiya* [Neuroprotection and neuroplasticity. Monography]. K.: OOO «Poligraf plyus», 2014. 512 p. [in Russian]

2. Belova A.N. *Shkaly, testy i oprosniki v nevrologii i neirokhirurgii* [Scales, tests and questionnaires in neurology and neurosurgery]. M.: Izd-vo «Samarskii dom pečhati», 2004. pp. 224-225. [in Russian]

3. Gavrilo V.B., Mishkorudnaya M.I. Spektrofotometricheskoe opredelenie sodержaniya gidroperekisei lipidov v plazme krovi [Spectrophotometric determination of the content of lipid hydroperoxides in blood plasma]. *Laboratornoe delo* [laboratory work]. 1983. № 3. pp.33-35. [in Russian]

4. Glants S. *Mediko-biologicheskaya statistika* [Medico-biological statistics]. McGraw-Hill, 1994; M.: Praktika, 1998. — 459 p.

5. Kabanov A.V. Metody opredeleniya tiol-disulfidnogo ravovesiya i kontsentratsii glutationa v biologicheskikh zhidkostyakh [Methods for determining thiol-disulfide balance and glutathione concentration in biological fluids]. *Meditsina: teoriya i praktika* [Medicine: theory and practice]. 2019. T.4. pp.237. [in Russian]

6. Konyukhova S.G., Markin S.G., Konyukhova A.A., i dr. Perekisnoe okislenie lipidov i metody opredeleniya produktov lipoperoksidatsii v biologicheskikh sredakh [Lipid peroxidation and methods for determining lipid peroxidation products in biological media]. *Laboratornoe delo* [laboratory work]. 1989. No 9. pp. 40-46. [in Russian]

7. Lutskii M.A., Zemskov A.M., Smelyanets M.A., Lushnikova Yu.P. Formirovanie oksilitel'nogo stressa, odnogo iz zven'ev slozhnogo patogeneza sotsial'no znachimykh zabozevanii nervnoi sistemy – insul'ta i rasseyanogo skleroza [Formation of oxidative stress, one of the links in the complex pathogenesis of socially significant diseases of the nervous system - stroke and multiple sclerosis]. [Fundamental'nye issledovaniya Fundamental research]. 2014. №10 (chast' 5). pp. 924-929. [in Russian]

8. Magin D.V., Levin G., Popov I.N. Prostoi metod izmereniya aktivnosti superoksid-dismutazy s pomoshch'yu fotosensibilizirovannoi khemilyuminestsentsii [A simple method for measuring superoxide dismutase activity using photosensitized chemiluminescence]. *Vopr. med. khimii*. [Issues of medicinal chemistry]. 1999. T.45: 1. pp.70-79. [in Russian]

#### Контактная информация:

**Баубеков Альжан Алькешевич** - заведующий отделением сосудистой хирургии «Private Clinic Almaty», г. Алматы, Республика Казахстан.

**Почтовый адрес:** Республика Казахстан, 050000, г. Алматы, мкр. Мирас, 45.

**E-mail:** baubekov81@mail.ru

**Телефон:** +8 701 730 00 80