

doi: 10.17116/jnevro201611641?-

## Системное стресслимитирующее действие мексидола при хронической ишемии головного мозга

Е.А. АНТИПЕНКО<sup>1\*</sup>, А.В. ДЕРЮГИНА<sup>2</sup>, А.В. ГУСТОВ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» МЗ России, Нижний Новгород; <sup>2</sup>Национальный исследовательский университет «Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского», Нижний Новгород

**Цель исследования.** Уточнить механизмы антистрессового действия антиоксидантного препарата (мексидол) у пациентов с хронической ишемией головного мозга (ХИМ). **Материал и методы.** Наблюдали 67 пациентов с ХИМ, 48 женщин и 19 мужчин, средний возраст 48,2 года. Для оценки состояния многоуровневой стрессовой системы исследовали: уровень тревоги и депрессии, степень вегетативного дисбаланса, адаптивные реакции и функциональные свойства мембран эритроцитов, уровень молекул средней массы в плазме крови. Терапевтические комплексы включали стандартную терапию и мексидол по 500 мг (10 мл) внутривенно капельно на 200 мл физиологического раствора 1 раз в сутки ежедневно в течение 10 дней с последующим переходом на пероральный прием препарата по 1 таблетке (125 мг) 3 раза в день в течение 3 мес. **Результаты и заключение.** В группе больных, получавших мексидол, отмечено более выраженное и продолжительное позитивное влияние на клинические симптомы ХИМ. У этих больных имелось стойкое снижение уровня тревоги, уменьшение вегетативного дисбаланса. Динамика адаптивных реакций крови свидетельствовала об активации функции коры надпочечников. Наблюдалось уменьшение содержания уровня молекул средней массы и восстановление сорбционной емкости эритроцитов. Полученные результаты свидетельствуют о многокомпонентном многоуровневом стресслимитирующем действии мексидола у пациентов с хронической ишемией мозга.

**Ключевые слова:** мексидол, хроническая ишемия головного мозга, лечение, стресс.

## The system stress-limiting action of mexidol in chronic cerebral ischemia

E.A. ANTIPENKO, A.V. DERUGINA, A.V. GUSTOV

Nizhny Novgorod State Medical Academy of the Ministry of Public Health, Nizhny Novgorod; Lobachevsky Nizhny Novgorod State University, Nizhny Novgorod

**Objective.** To clarify the mechanisms of the action of anti-stress antioxidant agent (mexidol) in patients with chronic cerebral ischemia. **Material and methods.** Sixty-seven patients with chronic cerebral ischemia (TE stage II), 48 women and 19 men, mean age 48.2 years, were examined. To assess the state of multilevel stress system, the level of anxiety and depression, degree of autonomic imbalance, adaptive reactions of the blood and functional properties of erythrocyte membranes, level of average weight molecules in the blood plasma were studied. Therapeutic complexes consisted of standard therapy (vinpocetine and piracetam) and mexidol (10 ml intravenous drip 200 ml of physiological solution once a day every day for 10 days with subsequent transition to the oral ingestion of the drug (1 tablet (125 mg) 3 times a day for three months). **Results and conclusion.** In group 1 treated with additional antioxidant mexidol, the more pronounced and prolonged positive effect on the clinical symptoms of TE was observed. There were the persistent decrease in the level of anxiety and reduction of autonomic imbalance in the main group. The dynamics of adaptive reactions of blood indicated the activation of the adrenal cortex. There was a decrease in the content of average weight molecules and recovery of the sorption capacity of red blood cells. The results indicate the multi-component multi-level stress-limiting effect of mexidol in patients with chronic cerebral ischemia stage II.

**Keywords:** mexidol, chronic cerebral ischemia, treatment, stress.

На сегодняшний день не вызывает сомнения тесная связь хронической цереброваскулярной недостаточности и стресса как в психологическом, так и в физиологическом аспектах [1, 2]. Стресс выступает в качестве дополнительного фактора риска возникновения и прогрессирования хронической недостаточности мозгового кровообращения [3]. В экспериментальных исследованиях было показано, что особи, обладающие высокой стрессоустойчивостью, в меньшей степени подвержены развитию цереброваскулярной патологии. В то же время снижение

эффективности центральных механизмов регуляции артериального давления и коллатерального церебрального кровотока, обусловленное эмоциональным стрессом, приводит к неблагоприятному исходу последующего ишемического инсульта [4].

Сложное многоуровневое взаимодействие стрессреализующей и стресслимитирующей систем определяет реактивность организма, выработку и поддержание компенсаторно-приспособительных механизмов и может оказывать влияние на патокинез.

Функционирование головного мозга в условиях хронической недостаточности кровоснабжения неизбежно влияет на деятельность центральных регуляторных механизмов стрессовой реакции. Происходит снижение компенсаторных возможностей вследствие длительного воздействия ишемии, ослабляется неспецифическая стрессоустойчивость индивидуума, что способствует дальнейшему усугублению патологического процесса [5].

Окислительный стресс является одним из значимых компонентов системной стрессовой реакции при любом повреждающем воздействии на организм [6], что определяет широту терапевтических показаний к применению препаратов антиоксидантного действия. Так, было продемонстрировано корректирующее влияние отечественного антиоксидантного препарата мексидол не только на уровень окислительных процессов, но и на ряд показателей вегетативной и иммунной систем [7], на уровень тревоги и депрессии [8]. Подобная плеiotропность препарата позволяет предполагать возможность системного стресслимитирующего действия при его применении у пациентов с хронической ишемией головного мозга (ХИМ).

Цель настоящего исследования — уточнить механизмы антистрессового действия мексидола на уровне целостного организма у пациентов с ХИМ.

## Материал и методы

Под наблюдением находились 67 пациентов, 48 женщин и 19 мужчин с ХИМ, степень выраженности которой соответствовала дисциркуляторной энцефалопатии II стадии по отечественной классификации сосудистых заболеваний головного мозга. Средний возраст пациентов составил 48,2 года [36; 54]. Исследование было выполнено на базе Областной клинической больницы им. Н.А. Семашко (Нижний Новгород).

Клиническое исследование носило характер проспективного открытого сравнительного рандомизированного. Рандомизация проводилась с использованием таблицы случайных чисел. В исследование не включались пациенты с декомпенсированной соматической патологией, перенесшие инсульт в течение 6 мес перед включением в исследование, пациенты с гемодинамически значимым стенозом артерий мозга, острым психозом, тяжелой деменцией, а также с выраженной афазией, агнозией и апраксией, не позволяющими выполнить необходимые тесты, больные с сахарным диабетом, а также пациенты, принимавшие препараты антистрессового и адаптогенного действия менее чем за 3 мес до начала исследования.

Диагностика ХИМ проводилась на основании изучения анамнеза, соматического и неврологического статуса, КТ или МРТ головного мозга, ультразвукового исследования экстракраниальных артерий, нейроофтальмологического и нейропсихологического обследования. Нейропсихологическое исследование включало краткую шкалу исследования психического статуса (MMSE) и Монреальскую шкалу оценки когнитивных функций (MoCa), тесты запоминания 10 слов и рисования часов.

Для удобства представления показателей объективной и субъективной симптоматики использовался суммарный балл тяжести клинических проявлений, включавшей оценку основных синдромов в баллах от 0 — отсутствие симптоматики до 4 — тяжелые проявления. При

этом максимальная суммарная оценка, отражающая тяжесть субъективных признаков заболевания и неврологических нарушений соответствовала 32 баллам, отсутствие симптомов — 0 баллов.

Для оценки состояния многоуровневой стрессовой системы исследовали следующие параметры: уровень тревоги и депрессии по госпитальной шкале тревоги и депрессии, степень вегетативного дисбаланса (вегетативный индекс Кердо и пробы с произвольной задержкой дыхания Штанге и Генча), адаптивные реакции крови и функциональные свойства мембран эритроцитов, а также уровень молекул средней массы (МСМ) в плазме крови. Адаптивные реакции крови определяли при исследовании лейкоцитарной формулы (Л.Х. Гаркави) и электрофоретической подвижности эритроцитов (ЭФПЭ) методом С.С. Харамоненко и А.А. Ракитянской [9]. Сорбционная емкость эритроцитов (СЕЭ) исследовалась по методу А.А. Тойгабаева в модификации Т.В. Копытовой [10]. Уровень МСМ в плазме крови определяли по методу М.Я. Малаховой [11]. Используемые маркеры отражали состояние психологической, вегетативной, гуморальной и клеточной регуляции стрессовой реакции организма.

Также оценивали динамику неврологического и когнитивного статусов при применении терапевтических комплексов. Все пациенты получали стандартную терапию, включавшую винпоцетин по 4 мл (20 мг) внутривенно капельно на 200 мл физиологического раствора 1 раз в сутки и пираретам по 5 мл (1000 мг) внутривенно струйно на 10 мл физиологического раствора ежедневно в течение 10 дней. В основную, 1-ю группу вошли 37 пациентов, которые дополнительно к стандартной терапии получали мексидол по 500 мг (10 мл) внутривенно капельно на 200 мл физиологического раствора 1 раз в сутки ежедневно в течение 10 дней с последующим переходом на пероральный прием препарата по 1 таблетке (125 мг) 3 раза в день в течение 3 мес. Пациенты группы сравнения (2-я) (30 больных) получали только стандартную терапию. В обеих группах больные в течение исследования продолжали прием стабильных дозировок антигипертензивных, антиагрегантных и коронаролитических препаратов при наличии артериальной гипертензии и/или ишемической болезни сердца.

Неврологическое, нейропсихологическое исследование и оценка показателей стрессовой системы проводились перед включением в исследование, на 14-й день терапии и через 3,5 мес от начала лечения.

Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом при Областной клинической больнице им. Н.А. Семашко. Все пациенты подписали информированное согласие на проведение диагностических и лечебных мероприятий.

Для статистической обработки полученных данных использовали пакет прикладных программ Statistica 6.0. Данные представлены в формате  $M \pm s$  (где  $M$  — среднее арифметическое,  $s$  — среднееквадратичное отклонение) при нормальном распределении, и в виде медианы с указанием 25 и 75 перцентилей ( $Me$  (25%;75%)) при распределении, отличном от нормального. Сравнение групп при двух измерениях на протяжении периода наблюдения проводилось с использованием критерия Вилкоксона. Различия, полученные при сравнительном анализе, считались статистически значимыми при  $p < 0,05$  [12].

Таблица 1. Динамика тяжести клинической симптоматики и когнитивных показателей

Показатель, баллы	1-я группа			2-я группа		
	до лечения	через 14 дней	через 3,5 мес	до лечения	через 14 дней	через 3,5 мес
Суммарный балл тяжести клинических проявлений	17,6 [16,1; 19,1]	8,5 [6,9; 9,6]*#	8,0 [6,5; 10, 6]*#	17,7 [16,0; 19,8]	12,2 [10,7; 14,3]*	15,2 [10,7; 19,0]*
Шкала MMSE	26,1 [24,9; 27,4]	28,8 [28,1; 29,0]*	27,6 [26,5; 28,9]	26,0 [24,8; 27,6]	29,2 [28,8; 29,32]*	26,0 [24,8; 27,3]
Шкала MoCa	23,54 [23,0; 23,8]	25,46 [25,13; 25,9]*	25,16 [24,8; 25,4]*#	23,6 [23,2; 24,0]	25,2 [25,0; 25,6]*	23,8 [23,5; 24,1]
Тест рисования часов	8,4 [7,5; 9,3]	9,6** [8,6; 10,5]	8,7 [7,5; 9,9]	8,5 [7,3; 9,6]	9,2 [8,3; 10,3]	8,7 [7,5; 9,7]
Тест запоминания 10 слов	6,2 [5,3; 7,0]	8,4* [7,6; 9,2]	8,3* [7,4; 9,2]	6,5 [5,3; 7,5]	8,3* [7,5; 9,5]	7,0 [5,8; 8,5]

Примечание. Здесь и в табл. 2: \* —  $p < 0,05$  по сравнению с показателем до лечения; # —  $p < 0,05$  по сравнению со 2-й группой, получавшей базисную терапию.

Таблица 2. Динамика показателей стрессовой системы

Показатель	1-я группа			2-я группа		
	до лечения	через 14 дней	через 3,5 мес	до лечения	через 14 дней	через 3,5 мес
Уровень тревоги, баллы	6,7±0,1	6,0±0,1**	5,5±0,5**	6,7±0,2	6,3±0,1*	6,4±0,2
Уровень депрессии, баллы	7,2±0,2	7,1±0,2	7,0±0,2	7,3±0,2	7,2±	7,2±0,3
Вегетативный индекс Кердо, %	17,1±1,1	15,6±1,1*	15,0±0,5*	17,2±1,1	16,7±1,2	18,0±1,3
Проба Штанге, с	24,2±3,8	30,0±2,7**	30,3±3,2**	24,4±4,0	26,1±3,4	24,0±3,2
Проба Генча, с	17,7±3,1	25,0±3,5**	26,1±3,8	17,5±3,2	24,0±3,1	18,7±4,0
ЭФПЭ, Мкм·смВ <sup>-1</sup> ·с <sup>-1</sup> )	1,33±0,02	2,5±0,07**	1,9±0,08**	1,33±0,02	2,01±0,08	1,32±0,05
СЕЭ, %	22,03±2,2	14,22±1,7**	18,4±1,8**	22,9±2,3	19,7±2,8	24,1±3,0
Уровень МСМ, у.е.	16,8±1,1	13,2±1,3**	14,2±1,2**	17,0±1,2	15,7±1,3	20,4±2,5

## Результаты и обсуждение

Динамика тяжести неврологической симптоматики и когнитивных показателей в обеих группах представлена в табл. 1.

В основной группе, получавшей дополнительно мексидол, отмечено более выраженное и продолжительное позитивное влияние на клинические симптомы ХИМ. В большей степени это относилось к астеноневротическому, вестибуло-атакическому синдромам и когнитивным нарушениям, что соотносится с данными других авторов о клинических эффектах антиоксидантной терапии [13, 14].

При анализе динамики маркеров состояния стрессовой системы (табл. 2) обнаружено корригирующее влияние мексидола на показатели эмоциональной, вегетативной и метаболической регуляции стрессовой реакции. Имелось стойкое снижение уровня тревоги в основной группе, сохраняющееся при продолженном наблюдении. В этой группе зафиксировано уменьшение вегетативного дисбаланса (индекс Кердо). Увеличение времени произвольной задержки дыхания в пробах Штанге и Генча свидетельствовало о снижении вегетативной реактивности и повышении устойчивости к гипоксии, что способствует повышению стрессоустойчивости.

Динамика адаптивных реакций крови свидетельствовала об активации функции коры надпочечников, что отражалось в повышении ЭФПЭ. Поскольку активация гуморального звена регуляции стрессовой реакции сочеталась со снижением вегетативного дисбаланса и уменьшением выраженности клинических симптомов, следует

считать ее адаптивным механизмом у пациентов данной категории.

ЭФПЭ характеризует морфофункциональное состояние мембран и является маркером гомеостаза в целом. Снижение ЭФПЭ, отличающееся при различных заболеваниях, расценивается как закономерный ответ на длительно действующий стрессовый фактор и свидетельствует о снижении адаптивных возможностей организма [15—17].

Одним из патогенетических звеньев долговременного нарушения пластического обеспечения эндотелия капилляров и нейрональной ткани мозга является избыточное накопление продуктов метаболизма, обладающих собственной биологической активностью, что свидетельствует о развитии синдрома эндогенной интоксикации, который является универсальным патофизиологическим процессом и опосредован накоплением МСМ [18]. Основную роль в дезинтоксикации МСМ играет эритроцитарная мембрана, способная адсорбировать на своей поверхности многие продукты биохимических реакций, что может приводить к ее нарушениям и активации процессов перекисного окисления липидов и нарушению белок-липидных компонентов мембраны [19].

Повышенный уровень МСМ в плазме больных свидетельствует о развитии синдрома эндогенной интоксикации на фоне ХИМ. Таким образом, можно предположить, что повышенная относительно физиологической нормы СЕЭ, выявленная у больных при поступлении, опосредована накоплением в крови МСМ. После курса лечения у больных основной группы наблюдалось уменьшение со-

держания МСМ и восстановление СЕЭ, свидетельствующее о снижении эндогенной интоксикации.

Полученные результаты свидетельствуют о многокомпонентном многоуровневом стресслимитирующем действии мексидола у пациентов с ХИМ.

Адаптогенное действие препарата наиболее полностью раскрывается при проведении курса, включающего вну-

тривенное его введение на фоне базисной терапии с дальнейшим переходом на пероральный прием в течение 3 мес, что подтверждается динамикой показателей стрессовой системы при продолженном наблюдении через 3,5 мес от начала лечения. Результаты проведенного исследования подтверждают необходимость комплексной непрерывной нейропротекции у пациентов с ХИМ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Григорьева В.Н. *Психосоматические аспекты нейрореабилитации. Хронические боли*. Нижний Новгород: Изд-во НижГМА; 2004.
2. Трошин В.Д., Густов А.В., Смирнов А.А. *Сосудистые заболевания нервной системы: руководство*. Нижний Новгород: Изд-во НижГМА; 2006.
3. Калыков А.С., Шапаронова Н.В. Лечение и профилактика хронических сосудистых заболеваний головного мозга. *Consilium Medicum*. 2007;2:4-12.
4. Ганнушкина И.В., Коплик Е.В., Антелава А.Л., Покровский В.И. Особенности мозгового кровотока у крыс с различной устойчивостью к эмоциональному стрессу. *Руководство по реабилитации лиц, подвергшихся стрессорным нагрузкам*. М.: Медицина; 2004.
5. Антипенко Е.А., Трошин В.В., Дерюгина А.В., Крылов В.Н., Густов А.В. Неспецифическая резистентность организма при хронической ишемии головного мозга. *Медицинский альманах*. 2011;1(14): 60-62.
6. Соловьева Э.Ю., Чипова Д.Т. От концепции окислительного стресса к модуляции клеточной сигнализации. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115:8:105-111. doi: 1017116/jnevro20111581105-111.
7. Тепаев Д.В. Исследование возможности фармакологической коррекции мексидолом вегетативных и иммунных нарушений у лиц с признаками вегетативных изменений. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины (приложение 1)*. 2006;86-90.
8. Воронина Т.А. *Отечественный препарат нового поколения мексидол, основные эффекты, механизм действия, применение*. М. 2003.
9. Харамоненко С.С., Ракитянская А.А. *Электрофорез клеток крови в норме и патологии*. Минск: Беларусь; 1974.
10. Копытова Т.В. Исследование сорбционной емкости мембран эритроцитов для оценки характера эндогенной интоксикации при дерматозах. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2006;1:18-19.
11. Малахова М.Я. *Метод регистрации эндогенной интоксикации: Методические рекомендации*. СПб. 1995.
12. Реброва О.Ю. *Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistika*. 3-е изд. М.: Медиа Сфера; 2006.
13. Румянцева С.А., Силина Е.В. *Энергокоррекция и качество жизни при хронической ишемии мозга*. М.: Медицинская книга; 2007.
14. Смирнова И.Н., Федорова Т.Н., Танащян М.М., Суслина З.А. Клиническая эффективность и антиоксидантная активность мексидола при хронических цереброваскулярных заболеваниях. *Атмосфера. Нервные болезни*. 2006;6:33-36.
15. Антипенко Е.А., Дерюгина А.В. Значение метода электрофоретической подвижности эритроцитов для обоснования комплексного лечения хронической ишемии головного мозга с применением антистрессовой терапии. *Вестник биотехнологии и физико-химической биологии им. Ю.А. Овчинникова*. 2014;10:2:23-27.
16. Новицкий В.В., Рязанцева Н.В., Степовая Е.А. Молекулярные нарушения мембраны эритроцитов при патологии разного генеза являются типовой реакцией организма: контуры проблемы. *Бюллетень сибирской медицины*. 2006;2:62-69.
17. Крылов В.Н., Дерюгина А.В., Гришина А.А. Изменение электрофоретической подвижности эритроцитов и липидного спектра их мембран при различных стрессовых воздействиях. *Гематология и трансфузиология*. 2010;3:40-44.
18. Никольская В.А., Данильченко Ю.Д., Меметова З.Н. Биохимический аспект рассмотрения роли молекул средней массы в организме. *Ученые записки Таврического национального университета им. В.И. Вернадского*. 2013;26(1):139-145.
19. Парахонский А.П., Цыганок С.С. Исследование сорбционной емкости мембран эритроцитов для оценки характера эндогенной интоксикации при дерматозах. *Успехи современного естествознания*. 2006;10:86-87.