

УДК 616.831:616-001.28

ДИСМЕТАБОЛІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ СУДИННОЇ ПАТОЛОГІЇ ГОЛОВНОГО МОЗКУ В УЧАСНИКІВ ЛІКВІДАЦІЇ НАСЛІДКІВ ЧОРНОБИЛЬСЬКОЇ АВАРІЇ

**Л. М. Овсяннікова, А. А. Чумак, О. В. Носач,
С. М. Альохіна, А. В. Кубашко, С. А. Чумак**

ДУ “Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України”, м. Київ

Ключові слова: порушення метаболізму, судинна патологія мозку, Чорнобильська аварія.

Хвороби центральної нервової системи (ЦНС) належать до числа непухлинних форм хронічних захворювань, які зробили основний внесок в погіршення стану здоров'я учасників ліквідації наслідків аварії (УЛНА) на Чорнобильській атомній електростанції (ЧАЕС).

В оцінці медичних наслідків аварії на ЧАЕС актуальним є вивчення негативного впливу факторів аварії на здоров'я постраждалих у віддаленому періоді, зважаючи на значне його погіршення [1, 2]. Був виявлений зв'язок вираженості нейропсихічних розладів та нейропсихофізіологічних порушень з поглинутою дозою іонізуючого випромінювання [3, 4]; при цьому ризик розвитку цереброваскулярної патології вище у опромінених осіб з дозами 0,5–1,0 Гр порівняно з опроміненими у дозах менших за 0,1 Гр [5, 6].

В результаті тривалих досліджень встановлено, що пошкодження головного мозку при дії іонізуючого випромінювання має багатофакторний патогенез із розвитком дисметаболічних, імунопатологічних і дисциркуляторних порушень. Дифузне органічне ураження головного мозку з клінічними ознаками хронічної прогресивної енцефалопатії виникає на тлі розвитку ендогенної інтоксикації, яка має важливе значення у формуванні її тяжких форм. Тривалі значні зміни клінічного стану та основних ланок гомеостазу у віддаленому періоді після аварії на ЧАЕС свідчать про порушення узгодженої взаємодії між основними гомеостатичними системами, що сприяє розвитку стійких регуляторних змін на тлі поступового виснаження резервів адаптації з формуванням “регуляторної” патології [7]. При цьому порушення прооксидантно-антиоксидантної рівноваги є одним із найважливіших факторів роз-

витку ендогенної інтоксикації та поглиблення патологічних змін в ЦНС [8, 9].

Отже, наявність якісно нових патобіохімічних станів організму, що сформувались у третьому десятиріччі після аварії, потребує урахування особливостей проявів дисметаболічних порушень у постраждалих, що є актуальним для підвищення ефективності діагностичних підходів та лікувально-профілактичних заходів щодо попередження виникнення та прогресування захворювань ЦНС.

Метою роботи було встановлення особливостей перебігу окислювального стресу (ОС) та розвитку ендотоксикозу у хворих з судинною патологією головного мозку, які зазнали впливу факторів аварії на ЧАЕС.

Матеріал та методи дослідження. На першому етапі дослідження було проаналізовано результати 15-річного (1992–2006 рр.) спостереження за 108 особами з судинною патологією ЦНС (дисциркуляторна енцефалопатія (ДЕП) та хронічна недостатність мозкового кровообігу (ХНМК), які зазнали дії іонізуючого випромінювання внаслідок аварії на ЧАЕС, з них 51 особа була обстежена у динаміці в різні роки: 22 — двічі, 21 — тричі, 6 — чотири рази, п'ять і сім разів — по 1 особі. Таким чином, проаналізовано результати обстеження 200 хворих (94% чоловічої статі) віком ($49,0 \pm 0,7$) років на час обстеження. Поглинута доза опромінення 83 осіб, яка визначалася за маршрутними листами або за даними цитогенетичного дослідження проб крові (за хромосомними абераціями), становила ($1,66 \pm 0,15$) Гр.

На другому етапі протягом 2010–2011 рр. обстежено 23 УЛНА (основна група) чоловічої статі віком ($50,4 \pm 1,9$) років з судинними захворюваннями мозку, які зазнали дії іонізуючого випромінювання внаслідок аварії на ЧАЕС у межах 0,50–1,80 Гр. Всі хворі знаходилися на стаціонарному лікуванні в Інституті клінічної радіології ДУ “НЦРМ НАМНУ”.

Формування контрольних груп проводилося відповідно до вимог Міжнародної федерації клінічної хімії (IFCC) [10]. В контрольні групи були включені 87 та 23 особи, відповідно для першого та другого етапів дослідження, які не мали достовірної різниці за віком і статтю з основними групами та при клінічному й лабораторному обстеженні у яких не виявлено ознак патологічного процесу. Останні не брали участі у ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС і не мешкали на контрольованих територіях.

Відповідно до методичних рекомендацій Л.М. Овсяннікової та співавт. [11] для характеристики процесів ПОЛ визначали вміст сполук з ізольованими подвійними зв'язками (СІПЗ), дієнових (ДК) та оксодієнових (ОДК) кон'югатів і продуктів, що реагують з 2-тіобар-

бітурою кислотою (ТБК-АП). Стан АОС оцінювали за активністю супероксиддисмутази (СОД, КФ 1.15.1.1), каталази (КАТ, КФ 1.11.1.6), глутатіонпероксидази (ГПО, КФ 1.11.1.9) еритроцитів, вмістом відновленого глутатіону (ГВ) та церулоплазміну. Для інтегральної характеристики АОС розраховували фактор антиоксидантного стану (ФАОС). Показники окисної модифікації білків (ОМБ) сироватки крові (2,4-динітрофенілгідрозони нейтрального та основного характеру) визначали за модифікованим методом R.L. Levine et al. [12]. Для характеристики ендогенної інтоксикації організму проводили аналіз вмісту олігопептидів і сполук з середньою та низькою молекулярною масою — тирозинзалежних пептидів [13].

Статистичну обробку результатів досліджень здійснювали за допомогою статистичного пакету SPSS (v. 16.0 for Windows). Проводили описовий аналіз кожної вибірки з розрахунком середнього значення (M) та стандартної похибки (m). Для порівняльного аналізу двох незалежних вибірок використовували U — test Mann — Whitney.

Результати дослідження та їх обговорення. На сьогодні накопичені чисельні дані щодо значущості реакцій вільнорадикального окислення (ВРО) у перебігу фізіологічних процесів, а також їх участі в патогенезі багатьох захворювань, у т. ч. нервової системи. Відомо, що у низьких концентраціях активні форми кисню є нормальними компонентами клітини, які відіграють сигнальну роль у якості вторинних месенджерів при зовнішніх впливах, розгортанні реакцій, пов'язаних з активацією факторів транскрипції та індукцією експресії генів тощо.

Проте слід зазначити, що не активація ВРО сама по собі, а дисбаланс між концентрацією вільнорадикальних продуктів та рівнем антиоксидантного захисту розглядається як одна із основних причин ушкодження клітин і тканин на молекулярному рівні. Результати чисельних досліджень свідчать, що ОС виникає не лише при надмірному утворенні активних форм кисню та продуктів окисної модифікації макромолекул, але й при абсолютній або відносній недостатності АОС.

Для оцінки особливостей перебігу ОС у хворих з судинною патологією ЦНС, які зазнали дії факторів аварії на ЧАЕС, був проведений ретроспективний аналіз результатів досліджень процесів ПОЛ та стану АОС, які виконувалися протягом 1992–2006 рр.

У результаті аналізу встановлено, що з 99 хворих, які обстежені протягом 1992–1996 рр., у 97 осіб діагностовано ДЕП (яка у 15 хворих була при наявності ХНМК) та у 2 хворих — ХНМК. У обстежених реєструвалися ознаки ОС: рівень СІПЗ був підвищений на 46,2% ($p=0,001$),

ДК — на 55,5% ($p=0,001$), ОДК — на 56,9% ($p=0,001$), ТБК-АП — на 46,5% ($p=0,001$). При цьому активність СОД була зниженою на 22,9% ($p=0,001$), ГПО — підвищеною на 55,2% ($p=0,004$), а активність КАТ і вміст ГВ вірогідно не змінювалися. Проте значення ФАОС було зниженим на 36,3% ($p=0,001$).

У наступних 1997–2001 рр. у 51 із 58 обстежених діагностовано ДЕП і у 7 — ДЕП з ХНМК. Вираженість активації процесів ПОЛ була дещо зменшеною порівняно показників попередніх років: рівень СІПЗ був підвищений на 26,4% ($p=0,018$), ДК — на 22,2% ($p=0,060$), ОДК — на 61,7% ($p=0,001$), а вміст ТБК-АП не відрізнявся від значень контрольної групи. Це відбувалося за рахунок більшого залучення системи глутатіону (підвищення активності ГПО на 79,7% ($p=0,001$) без суттєвих змін рівня ГВ) при подальшому зниженні активності СОД на 29,3% ($p=0,001$) і КАТ — на 34,8% ($p=0,001$) та значень ФАОС — на 44,7% ($p=0,001$).

В останньому періоді ретроспективного дослідження (2002–2006 рр.) розподіл 43 обстежених хворих за наявністю захворювань ЦНС був наступним: ДЕП — у 17 хворих, ДЕП та ХНМК — у 3, ХНМК — у 1, ДЕП з ХНМК та цереброастенічним синдромом — у 14, ДЕП та цереброастенічний синдром — у 8. Отже, наявність декількох патологічних станів ЦНС реєструвалася у більшості хворих, в той час як у попередні періоди дослідження вона не перевищувала 16%. У цей період нормалізація активності СОД при зниженій на 21,5% активності КАТ ($p=0,004$) була недостатньою для запобігання зниженню ФАОС (на 53,6%, $p=0,001$), що супроводжувалося поглибленням ОС із накопиченням продуктів ПОЛ: збільшення рівня вмісту СІПЗ на 17,7% ($p=0,026$), ДК — на 24,4% ($p=0,005$), ОДК — на 42,4% ($p=0,002$), ТБК-АП — на 117,1% ($p=0,001$).

Таким чином, протягом тривалого періоду після аварії на ЧАЕС, у осіб, які зазнали дії її факторів, спостерігалось накопичення продуктів ПОЛ при відсутності адекватної відповіді АОС і поступовому поглибленні прооксидантно-антиоксидантного дисбалансу, про що свідчить зменшення значень ФАОС.

При обстеженні у 2010–2011 рр. у групі УЛНА на ЧАЕС встановлені ознаки активації процесів ПОЛ з підвищенням рівня окремих продуктів ПОЛ (ДК та ОДК) при відсутності змін вмісту СІПЗ та ТБК-АП (табл. 1).

Відомо, що при надмірній активації процесів ВРО збільшується утворення та накопичення токсичних сполук — ендотоксинів. Зокрема показано, що продукти ПОЛ (альдегіди, діальдегіди, епоксиди) спричиняють пошкоджуючу дію на різні клітинні та субклітинні структури,

Таблиця 1. Вміст продуктів окисної модифікації ліпідів і білків та молекул середньої маси в УЛНА з судинною патологією головного мозку

Показники		Одиниці виміру	Контрольна група (n=23)	Основна група (n=23)
Продукти перекисного окислення ліпідів	сполуки з ізольованими подвійними зв'язками	од.оп.г/мл	1,92±0,09	1,94±0,14
	дієнові кон'югати	од.оп.г/мл	0,84±0,04	1,24±0,18*
	оксодієнові кон'югати	од.оп.г/мл	0,39±0,03	0,69±0,10**
	ТБК — активні продукти	нмоль/мл	3,94±0,14	3,66±0,33
Продукти окислювальної модифікації білків	2,4-динітрофенілгідрозони нейтрального характеру	од.оп.г/мл	3,05±0,29	4,27±0,67*
	2,4-динітрофенілгідрозони основного характеру	од.оп.г/мл	1,60±0,21	2,96±0,40**
Молекули середньої маси	олігопептиди	од.оп.г/мл	3,06±0,33	3,71±0,50
	тирозинзалежні пептиди	ммоль/л	1,86±0,28	3,49±0,48**

Примітка. *,** — різниця між групами достовірна ($p < 0,05$ та $p < 0,01$ відповідно).

що викликає їхню деградацію та утворення токсичних фрагментів, у тому числі середньомолекулярних продуктів протеолізу — молекул середньої маси (МСМ).

ОМБ супроводжується змінами структури білків та їх фрагментацією та призводить до утворення різних за хімічною структурою компонентів з молекулярною масою від 500 до 5000 Да, які можуть бути виділені з крові хворих. Ступінь фрагментації окислених білків визначається за змінами вмісту МСМ. Накопичення МСМ, багато з яких мають нейротоксичну дію, поглиблює важкість перебігу патологічного процесу, оскільки МСМ набувають ролі вторинних токсинів та впливають на життєдіяльність всіх систем і органів.

Як видно з таблиці 1, в групі УЛНА зареєстровані ознаки активації процесів ОМБ з підвищенням рівня 2,4-динітрофенілгідрозонів нейтрального та основного характеру, при цьому показник пептидної складової МСМ, представленої олігопептидами, не мав достовірних відмінностей від значень контрольною групою, в той час як рівень тирозинзалежних пептидів був підвищеним майже вдвічі. Це, на нашу

думку, є проявом розвитку патологічного протеолізу, оскільки відомо, що найважливішим шляхом відновлення окислених білків є їхній повний катаболізм до амінокислот, а у разі недостатньої ефективності цього процесу відбувається накопичення продуктів ОМБ [14].

Вищезазначені зміни метаболізму ліпідів і білків реєструвалися на тлі майже незміненої активності основних антиоксидантних ферментів та значення інтегрального показника — ФАОС (табл. 2).

За сучасними уявленнями, підвищення вмісту продуктів ОМБ відбувається внаслідок порушень процесів відновлення, заміщення та елімінації пошкоджених білкових структур. Це спостерігається в результаті дії продуктів ПОЛ при порушенні балансу між численними прооксидантами та антиоксидантами, а також при зниженні здатності протеаз розщеплювати модифіковані форми. Отже, підвищення рівня 2,4-динітрофенілгідрозонів та тирозинзалежних пептидів в умовах відносної недостатності АОС при порушенні прооксидантно-антиоксидантної рівноваги може бути пов'язане як з дією продуктів ПОЛ, так і з утворенням більш сильно модифікованих білків, утилізація яких відбувається переважно у протеосомних системах.

Для розробки персоніфікованих діагностичних і лікувальних підходів щодо корекції ОС важливим є формування загальної схеми функціонування ферментної ланки АОС на різних етапах його розвитку.

Вважаємо, що порушення прооксидантно-антиоксидантної рівноваги при адекватній відповіді ферментної ланки на підвищення рівня прооксидантної стимуляції, відбувається лише в період початкової активації цієї складової АОС, коли антиоксидантний захист забезпечується переважно неферментними факторами. При цьому спряженість

Таблиця 2. Стан ферментної ланки антиоксидантного захисту в УЛНА з судинною патологією головного мозку

Показник	Одиниці виміру	Контрольна група (n=23)	Основна група (n=23)
Супероксиддисмутаза	ум.од./мг Нб	5,27±0,29	5,47±0,39
Каталаза	мкмоль/хв. × мг Нб	1531,0±56,0	1324,0±73,0
Церулоплазмін	мг/л	271,1±12,0	266,1±14,9
Глутатіон відновлений	мкмоль/л	600,0±41,0	648,7±31,0
Фактор антиоксидантного стану	ум.од.	2124,0±183,0	2515,0±631,0

дії ферментів не порушується, хоч рівень активності окремих ферментів є недостатнім для запобігання розвитку процесів ПОЛ і ОМБ. Далі рівновага відновлюється на іншому більш високому рівні та у подальшому зберігається, що забезпечує поступове зниження рівня продуктів ПОЛ. На цій стадії для запобігання поглиблення порушень окисного гомеостазу патогенетично обґрунтованим є застосування засобів з прямою антиоксидантною дією. На нашу думку, показом до призначення антиоксидантів є подальше збільшення вмісту продуктів ПОЛ в динаміці. При цьому ми виходимо з того, що достатня активація систем забезпечення відповіді ферментної ланки АОС при дії прооксидантних факторів відбувається лише при досягненні певного (індивідуального для кожного хворого) рівня інтенсивності процесів ВРО.

Якщо рівень активації АОС є неадекватним рівню прооксидантної стимуляції, відбувається поступове виснаження ферментної та неферментної складових АОС, хоч відновлення останньої можливе за рахунок надходження до організму антиоксидантів екзогенного походження. При цьому порушується спряженість дії антиоксидантних ферментів, а рівень активності основних антиоксидантних ферментів клітин є низьким відносно інтенсивності перебігу процесів ВРО. У подальшому рівень продуктів ПОЛ поступово знижується за рахунок відносного переважання вмісту менш ненасичених фракцій. За цих умов зміни вмісту продуктів ОМБ є віддзеркаленням глибини та, відповідно, тривалості ОС.

Висновок

Виявлені особливості перебігу ОС та розвитку ендотоксикозу в осіб з судинною патологією головного мозку, які брали участь у ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС, обумовлюють необхідність урахування стану систем, що забезпечують підтримання прооксидантно — антиоксидантної рівноваги, при розробці заходів щодо запобігання розвитку та прогресування захворювань ЦНС у цієї категорії хворих.

ЛІТЕРАТУРА.

1. Медичні наслідки Чорнобильської катастрофи в Україні та шляхи їх пом'якшення [Текст] / В.Г. Бебешко [та ін.] // 18 річниця Чорнобильської катастрофи. Погляд у майбутнє: Матеріали парламентських слухань. — К.: Парламентське видавництво, 2004. — С. 64—120.
2. *Логановський, К.М.* Цереброваскулярні та нейропсихіатричні захворювання [Текст] / К.М. Логановський, М.О. Бомко // Медичні наслідки аварії на Чорнобильській атомній електростанції / за ред. О.Ф. Возіанова, В.Г. Бебешка, Д.А. Базики — К.: ДІА, 2007. — С. 250—271.
3. *Бебешко, В.Г.* Острый радиационный синдром и его последствия [Текст] / В.Г. Бебешко, А.Н. Коваленко, Д.А. Белый. — Тернополь: ТГМУ Укрмедкнига, 2006. — 434 с.

4. *Логановський, К. М.* Верифікація органічного ураження головного мозку у віддалений період гострої променевої хвороби [Текст] / К. М. Логановський [та ін.] // *Укр. мед. часопис.* — 2003. — Т. 38, № 6. — С. 70–78.
5. 20 років Чорнобильської катастрофи. Погляд у майбутнє: Національна доповідь України [Текст] — К.: Атіка, 2006. — 224 с.
6. *Логановський, К. М.* Нейропсихіатричні наслідки Чорнобильської катастрофи: сучасний стан доказів [Текст] / К. М. Логановський // *Український медичний часопис.* — 2008. — № 6 (68). — С. 44–51.
7. *Степаненко, І. В.* Клініко-неврологічні, імунологічні та метаболічні зміни при енцефалопатії внаслідок радіаційного впливу [Текст]: дис... д-ра мед. наук: 14.01.15 / Степаненко Ірина Володимирівна; Київська медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика. — К., 2004. — 407 с.
8. *Зозуля, Ю. А.* Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная защита при патологии головного мозга [Текст] / Ю. А. Зозуля, В. А. Барабой, Д. А. Сутковой. — М.: Знание, 2000. — 344 с.
9. *Сутковой, Д. А.* Стан окисно-антиоксидантної системи головного мозку під дією іонізуючої радіації та його корекція [Текст]: автореф. дис... д-ра біол. наук: 03.00.01 / Сутковой Дем'ян Аврамович; Наук. центр радіац. медицини АМН України. — К., 2005. — 45 с.
10. *Громашевська, Л. Л.* Про норми біохімічних показників: поняття, залежність від методів дослідження та інших факторів [Текст] / Л. Л. Громашевська // *Лаб. діагностика.* — 2001. — № 2. — С. 61–62.
11. Біохімічні та біофізичні методи оцінки порушень окислювального гомеостазу в осіб, що зазнали радіаційного впливу внаслідок аварії на ЧАЕС: [Текст] Метод. рекомендації / Наук. центр радіац. медицини АМН України // Уклад.: Л. М. Овсяннікова [та ін.]. — К., 1999. — 18 с.
12. *Дубинина, Е. Е.* Окислительная модификация белков плазмы крови больных психическими расстройствами (депрессия, деперсонализация) [Текст] / Е.Е. Дубинина [и др.] // *Вопр. мед. химии.* — 2000. — Т. 46, № 4. — С. 398–409.
13. *Гаврилов, В.Б.* Определение тирозин — и триптофансодержащих пептидов в плазме крови по поглощению в УФ-области спектра [Текст] / В. Б. Гаврилов, Н. Ф. Лобко, С. В. Конев // *Клин. лабор. диагностика.* — 2004 — № 3. — С. 12–16.
14. *Dunlop, R. A.* Oxidized proteins: mechanisms of removal and consequences of accumulation [Text] / R. A. Dunlop, U. T. Brunk, K. J. Rodgers // *IUBMB Life.* — 2009. — Vol. 61, № 5. — P. 522–527.

ДИСМЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА У УЧАСТНИКОВ ЛИКВИДАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АВАРИИ

*Л. М. Овсянникова, А. А. Чумак, Е. В. Носач,
С. М. Алехина, А. В. Кубашко, С. А. Чумак*

ГУ “Национальный Научный центр радиационной медицины НАМН Украины”, г. Киев

Для изучения особенностей течения окислительного стресса (ОС) и развития эндотоксикоза у больных с сосудистой патологией головного мозга, подвергшихся воздействию факторов аварии на ЧАЭС проанализированы результаты 15-летнего (1992–2006 гг.) наблюдения за 108 лицами с сосудистой патологией ЦНС (дисциркуляторная энцефалопатия и хроническая недостаточность мозгового кровообращения) и в течение 2010–2011 гг. обследовано 23 участника ликвидации последствий аварии с сосудистыми заболеваниями мозга. Выявленные особенности течения ОС

и развития эндотоксикоза у лиц с сосудистой патологией головного мозга, которые принимали участие в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС, обуславливают необходимость учета состояния систем, обеспечивающих поддержание прооксидантно-антиоксидантного равновесия, при разработке мер по предотвращению развития и прогрессирования заболеваний ЦНС у этой категории больных.

Ключевые слова: *нарушения метаболизма, сосудистая патология мозга, Чернобыльская авария.*

DYSMETABOLIC FEATURES OF VASCULAR BRAIN PATHOLOGY IN THE CLEAN-UP WORKERS OF CHORNOBYL ACCIDENT

*L. M. Ovsyannikova, A. A. Chumak, O. V. Nosach,
S. M. Alekhina, A. V. Kubashko, S. A. Chumak*

*SI "National Research Center for Radiation Medicine,
National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv*

To establish the peculiarities of oxidative stress (OS) and endotoxycosis development in patients with vascular pathology of the brain that have been affected by the Chornobyl accident factors results of 15-years' (1992–2006) monitoring of 108 individuals with vascular pathology of the CNS (discirculatory encephalopathy and chronic insufficiency of cerebral blood flow) were analyzed and 23 clean-up workers with vascular disease of the brain were examined during 2010–2011. Identified features of OS and endotoxycosis development in clean-up workers with vascular pathology of the brain put forward the need for consideration of the systems that ensure the maintenance of prooxidant-anti-oxidant balance, in developing measures to prevent the appearance and progression of CNS disease in this category of patients.

Key words: *metabolic disorders, vascular pathology of the brain, the Chornobyl accident.*