

Ишемия мозга в остром периоде разрыва артериальных аневризм: этиология, патогенез

Проблема церебральной ишемии является основой среди вопросов, связанных с геморрагическим периодом разрывов аневризм сосудов головного мозга. Среди причин неблагоприятных и летальных исходов оперативного лечения артериальных аневризм на первом месте стоит ишемия мозга (33,5%), а не повторные разрывы аневризм (17,5%). Представлен анализ данных литературы, посвященных изучению этиологии, патогенеза ишемии мозга, возникающей после разрыва артериальных аневризм.

Ключевые слова: артериальные аневризмы головного мозга, хирургическое лечение, ишемия мозга, антиоксиданты, перекисное окисление липидов.

A.A. Skorokhod

Brain ischemia in the acute period of arterial aneurysm rupture: ethiology, pathogenesis
The brain ischemia problem is the key problem among the questions connecting with hemorrhage period of arterial aneurysm rupture. The first place among the reasons of bad and lethal results after the surgical treatment of arterial aneurysm occupied the brain ischemia (33,5%). The repeated aneurysm ruptures consider less impotent (17,5%). The results of literature data analyses dedicated to the ethiology, pathogenesis of brain ischemia after arterial aneurysm rupture is represented.
Key words: arterial aneurysms of a brain, surgical treatment, brain ischemia, antioxidants, peroxydise lipids oxidation.

Ишемия и гипоксия мозга в той или иной степени, на том или ином этапе являются факторами патогенеза большинства заболеваний центральной нервной системы (травма, воспаление, судороги и др.) различной природы. На первое место в ряду патогенетических механизмов ишемия мозга выдвигается при разрывах артериальных аневризм. Именно проблема сосудистого спазма и церебральной ишемии является основой среди вопросов, связанных с геморрагическим периодом разрывов аневризм сосудов головного мозга [7, 23, 27]. По литературным данным среди причин неблагоприятных и летальных исходов оперативного лечения артериальных аневризм на первом месте стоит ишемия мозга вследствие сосудистого спазма (33,5%), а не повторные кровоизлияния (17,5%) [20, 28].

При снижении уровня мозгового кровотока до 55 мл на 100г в 1мин. развивается первая реакция мозга в виде угнетения белкового синтеза, до 35 мл на 100 г в 1 мин. – активация анаэробного гликолиза. При снижении этого показателя до 20 мл на 100 г в 1 мин. формируется энергетическая недостаточность, наблюдается дестабилизация мембран нейронов и выброс нейротрансмиттеров. Развивающиеся энергетический дефицит и лактат-ацидоз способствуют глиальной активации; при дальнейшем снижении кровотока формируется инфаркт мозга – некроз и апоптоз клеток в очаге ишемии [4].

Головной мозг, как уже отмечалось, весьма чувствителен к окислительному стрессу в силу особенностей состава вещества мозга (наиболее высокое в

организме человека содержание фофолипидов, полиненасыщенных жирных кислот, Fe^{2+} и низкое содержание витамина А, низкая плотность глутатионпероксидазы и почти полное отсутствие каталазы) и высокого потребления кислорода. При прочих равных условиях (продувание *in vitro* чистого кислорода в течение 3 ч. при температуре 37° С) накопление МДА в гомогенатах мозга крыс в 20 раз выше, чем в гомогенатах печени. Мозг крайне чувствителен к ишемии, плохо ее переносит. Основные факторы антиоксидантной защиты мозга содержатся не в ее веществе, а в крови [3].

Общепризнанно, что на первой стадии ишемии мозга возникают функциональные изменения, прежде всего обратимая блокада синапсов. При продолжительной и тяжелой ишемии развиваются необратимые повреждения нейронов; последние гибнут по механизму некроза и (с некоторой задержкой во времени) апоптоза.

Апоптоз – генетически запрограммированная гибель неполноценной клетки в случае развития гипоксии. При этом погибают и потенциально восстанавливаемые клетки. Процесс апоптоза отличается от некроза тем, что последний развивается под действием травмы или других экзогенных факторов. При этом происходит разрыв внутриклеточных мембран, высвобождаются лизосомальные ферменты, которые активируют протеолиз. Клетки набухают, развивается воспалительная реакция в окружающей ткани. При апоптозе лизосомы остаются интактными, фрагментируется цитоплазма и хроматин, клетка сморщивается, а ее остаток быстро утилизируется соседними клетками без воспалительной реакции окружающей ткани.

Запуск процесса апоптоза находится под контролем множества внеклеточных и внутриклеточных механизмов [11]. Судьба клетки зависит от баланса между этими сигналами (Рис.1) [19].



Рис.1. Схема выраженности различных механизмов патогенеза в разные периоды разрыва аневризмы.

Первичные необратимые структурные повреждения мозга являются пусковыми механизмами развития вторичных интра- и экстракраниальных факторов поражения мозга. В настоящее время, механизмы вторичного повреждения мозга рассматриваются как потенциально обратимые [5]. Именно эти вторичные механизмы развития гипоксии, нарушения энергетического обмена, а также дефицит нейротропных факторов, стали основными мишенями патогенетической медикаментозной терапии. Поиск новых эффективных нейропротекторных препаратов, воздействующих на различные факторы, приводящие к гибели

нервных клеток при субарахноидальном кровоизлиянии (САК), постоянно продолжается (Рис.2).

После реоксигенации (реперфузии) ишемического очага отмечается усиление гибели нейронов. Клеточная гибель является следствием реализации нескольких механизмов: увеличение внутриклеточной концентрации свободного Ca^{2+} , отека сосудистого происхождения, усугубляемого лактоацидозом, активации свободнорадикального окисления [14, 30]. И в патогенезе ишемии мозга окислительный стресс, гиперпродукция свободных радикалов, продуктов ПОЛ играют роль необходимого звена процесса, активного механизма деструкции мембран и гибели нейронов [1, 15, 17, 31]. Высокая эффективность перехватчиков свободных радикалов и других антиоксидантов в качестве средств профилактики и терапии повреждений мозга, возникающих при его ишемии-реперфузии (в том числе и САК), косвенно подтверждает патогенетическую роль окислительного стресса при ишемии мозга.

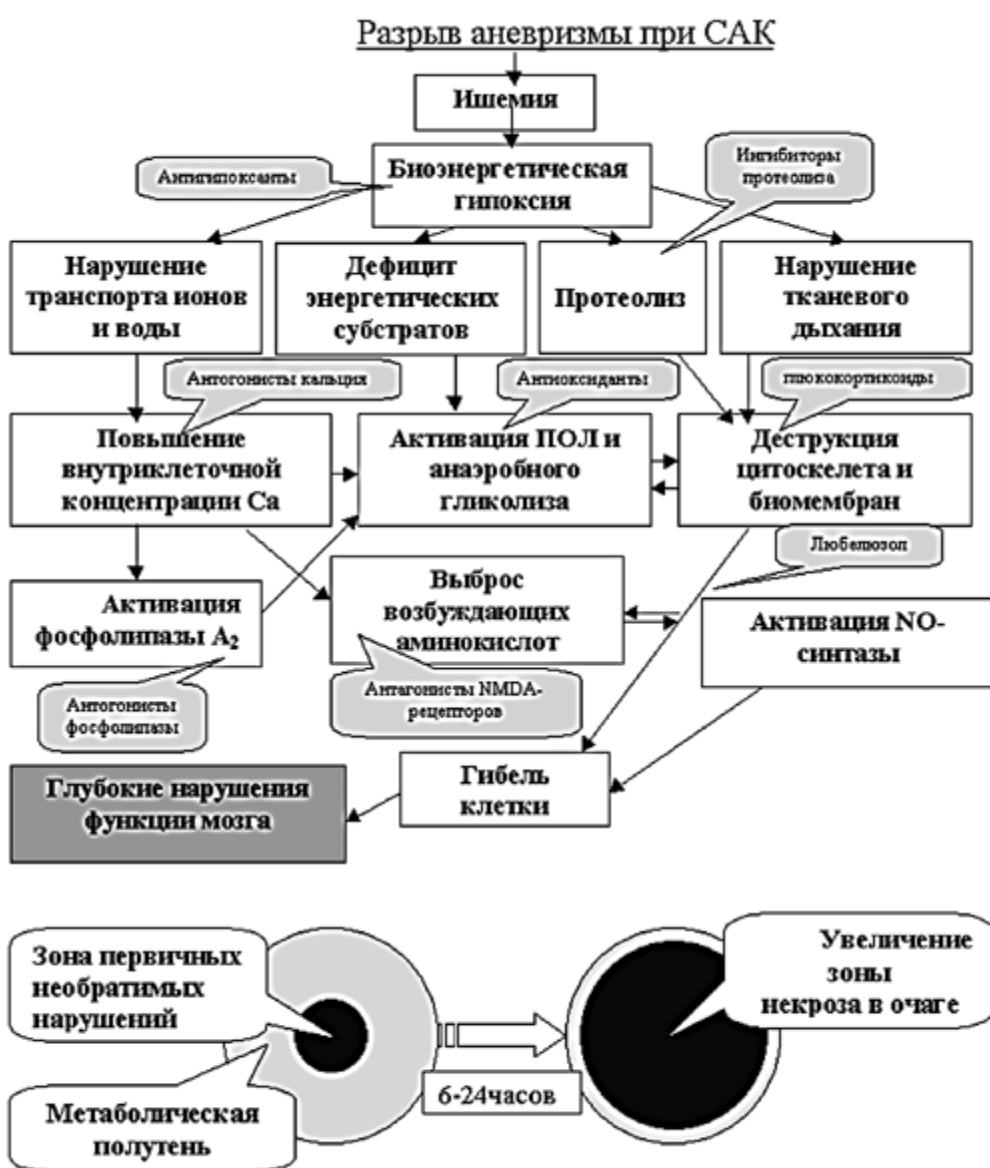


Рис.2. Схема патогенеза и динамики ишемических нарушений при САК в результате разрыва аневризмы и воздействия различных нейропротекторов.

Образование свободных радикалов и других АФК в ткани мозга при ишемии ускоряет деградацию фосфолипидных структур мембран нейронов (активацию

фосфолипазного гидролиза с участием фосфолипазы А₂) с высвобождением жирных кислот, в том числе и ненасыщенных – основного субстрата ПОЛ. Свободно-радикальная атака полиненасыщенных жирных кислот обуславливает каскадное возрастание АФК в процессе ПОЛ [34], ингибирование митохондриального дыхания [16]. Этому способствует также ферментативное окисление арахидоновой кислоты цикло- и липоксигеназами с образованием соответственно простагландинов и лейкотриенов [15]. Этому процессу может способствовать избыточный синтез арахидоната клеточными элементами глии (астроцитами) [21]. В самих же глиальных элементах, как и в купферовских клетках печени, индукция NO вызывает ингибирование циклооксигеназ-2 и, соответственно, защищает глию от окислительного стресса [22]. Терапевтический эффект индометацина – ингибитора циклооксигеназ – при ишемии мозга подтверждает значимость свободно-радикального механизма в их патогенезе: энзиматические превращения арахидоната сопровождаются образованием интермедиаторов. Ведущую роль в активации ПОЛ играют ацидоз и активация фосфолипаз, высвобождение арахидоната [6].

Окислительные радикалы, образующиеся при ишемии-реперфузии, способствуют высвобождению цитокинов, в том числе глутамата, пресинаптическими нервными окончаниями [19, 26], что также играет патогенетическую роль.

Одновременно закономерно снижается (с продолжительностью и тяжестью ишемии) содержание в мозгу крыс альфа-токоферола; снижение это продолжается и на протяжении последующей реоксигенации-реперфузии [32, 33], что также подтверждает участие свободнорадикального механизма в патогенезе ишемической деструкции и гибели нейронов. Увеличение в 2-4 раза содержания глутамина в спинномозговой жидкости обнаружено не только при ишемии мозга, но и при ЧМТ и при гидроцефалии [12, 29]. Возможно, на определенной стадии гипоксии-ишемии мозга усиленная продукция глутамина – нейротрансмиттера раздражительных (возбудимых) нейронов играет реактивную защитную роль по отношению к гипоксически повреждаемым структурам гиппокампа [29].

В работе Б. Опитц и К. Ю. Саркисой [8] убедительно показано, что степень активации ПОЛ при ишемии и исход последней, благоприятный или негативный, зависит во многом от предшествующего состояния процессов ПОЛ в нормальном мозгу. Полная окклюзионная ишемия мозга крысы [1, 2] сопряжена со значительным повышением содержания всех исследуемых групп продуктов ПОЛ, начиная с 5-минутной ишемии. Реперфузия после 30-минутной ишемии сопровождается новым подъемом содержания диеновых конъюгатов. Полная и неполная ишемия мозга в эксперименте сопровождается увеличением содержания МДА (в 1,5-1,6 раза), снижением уровня АК – главного антиоксиданта мозга, а также восстановленного глутатиона, А-токоферола, убихинона.

Повышенная продукция свободных радикалов при ишемии является причиной (одной из причин) длительного спазма сосудов, расположенных перифокально. Этот эффект удобно наблюдать на экспериментальной модели субарахноидального кровоизлияния, получаемой путем эндоваскулярной перфорации левой передней мозговой артерии [18, 25]. Через 4 ч., 1, 3, 7 и 14 сутки после кровоизлияния сосуды мышей перфузировали 10% раствором

формалина и затем смесью угля и 10% желатина – для измерения диаметра средней мозговой артерии. Установлено, что на 3-и сутки после геморрагии диаметр артерии со $(138,5 \pm 14,5)$ мкм в норме уменьшились до $(110,5 \pm 20,5)$ мкм. СОД (у СОД-трансгенных мышей) существенно уменьшала эффект ишемии – диаметр артерий был равен $(127,9 \pm 29,5)$ мкм. Следовательно, СОД эффективно снижает ишемический вазоспазм. Это позволяет предположить, что в его возникновении принимает участие супероксидный анион-радикал O_2^- [18]. Другим фактором спазма гладких мышц сосудов мозга при ишемии является, по-видимому, нарушение баланса между протеинкиназой С, с одной стороны, и NO/cGMP протеинкиназой G, с другой. При ишемии увеличение внутриклеточного диацилглицерина (одного из вторичных мессенджеров) активирует протеинкиназу С, обуславливает генерацию свободных радикалов; уровень cGMP при этом относительно снижен из-за инактивации гуанилатциклазы [10]. В итоге формируется длительный (2 недели) спазм сосудов, препятствующий быстрой ликвидации последствий ишемии. Таким образом, именно свободные радикалы ($\bullet OH$, $O_2\bullet$) воздействуют на гладкомышечные клетки сосудистой стенки, обуславливая формирование длительного вазоспазма [13]. Активация протеинкиназы С может служить маркером ранних этапов ишемии мозга и гибели нейронов, наряду с МДА [9, 24].

Литература.

1. Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные поражения органов (Молекулярные механизмы, пути предупреждения и лечения). – М.: Медицина, 1989. – 368 с.
2. Биленко М.В., Тельпухов В.И., Чуракова Т.Д., Комаров Р.Г. Влияние ишемии и реперфузии мозга крыс на липидную пероксидацию и защитный эффект антиоксидантов / Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1988. Т. 105, № 4. – С. 394-397.
3. Болдырев А.А. Двойственная роль свободнорадикальных форм кислорода в ишемическом мозге / Нейрохимия, - 1995. – Т. 12, № 3. – С. 246-257.
4. Гусев Е. И., Скворцова В.И., Коваленко А.В., Соколов М.А. Механизмы повреждения ткани мозга на фоне острой фокальной ишемии мозга / Журн. невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. –1999. – Т. 99, № 2. – С. 65-70.
5. Зозуля Ю.А., Барабой В.А., Сутковой Д.А. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная защита при патологии головного мозга. – “Знание-М” Москва, 2000. – С. 344.
6. Лыскова Т.И., Аксенцов С.Л., Федорович С.В. и др. Влияние факторов ишемического повреждения на ПОЛ в синапсоммах мозга крыс / Биофизика. – 1997. – Т. 43, № 3. – с. 408-411.
7. Олешкевич Ф.В., Скороход А.А., Федулов А.С., Мойсеенок А.Г. Антиоксидантная терапия при хирургическом лечении артериальных аневризм головного мозга / Материалы VI международной конференции “Биоантиоксидант”. – Москва, 2002, с. 432-434.
8. Опитц Б., Саркисова К.Ю. Межполушарная асимметрия ПОЛ у крыс с разным типом поведения как прогностический показатель их устойчивости к

церебральной ишемии и эффективности противоишемического действия субстанции Р / Докл. АНУ – 1996. – Т. 346, № 2. – С. 275-277.

9. Скорород А.А. Влияние антиоксидантной терапии на уровень продуктов перекисного окисления липидов крови больных с артериальными аневризмами головного мозга / Материалы VI международной конференции “Биоантиоксидант”. – Москва, 2002, с. 530-531.

10. Asaho T., Matsui T. Various pathogenetic factors revolving around the central role of protein kinase C activation in the occurrence of cerebral vasospasm // *Critical Rev. in Neurosurgery*. – 1998. – Vol. 8, № 3. – P. 176-187.

11. Bada T., Black K.L., Ikezaki K. et al. Intracarotid infusion of leukotriene C4 selectively increases blood-brain permeability after focal ischemia in rats // *J. CBF and Metabolism*. - 1991. - Vol. 11, № 4. - P. 638-644.

12. Caner H. Lipid peroxide level increase in experimental hydrocephalus // *Acta Neurochir. (Wien)*. – 1993. – Vol. 121, № 1-2. – P. 68-71.

13. Caner H. The role of lipid peroxidation in the genesis of vasospasm secondary to subarachnoid hemorrhage // *Kobe J. Med. Sci.* – 1991. – Vol. 37, № 1. – P. 13-20.

14. Christensen T., Bruhn T., Balchen T. et al. Detection of hydroxyl radicals in global cerebral ischemia by salicylate trapping and microdialysis // *Pharmacol. Of cerebral ischemia* / Eds J. Kriglstein, H. Oberpichler-Schwenk. – Stuttgart: Medpharm., 1994. – P. 265-276.

15. Hall E.D., Andrus P.K., Althaus J.S., von Voiglander P.E. Hydroxyl radicals production and lipid peroxidation parallels selective post-ischemic vulnerability in gerbil brain // *J. Neuroch. Res.* – 1993. – Vol. 34. – P. 107-112.

16. Hillered L., Chan P.H. Role of arachidonic acid and other free fatty acids in mitochondrial dysfunction in brain ischemia // *J. Neurosci. Res.* - 1988. – Vol. 20. – P. 451-456.

17. Horakova L., Lukovic L., Uraz V., Stolc S. Time course of lipid peroxidation during incomplete ischemia followed by reperfusion in rat brain // *Physiol. Bohemoslov.* – 1990. – Vol. 39, № 6. – P. 513-517.

18. Kamii H., Kato I., Kinouchi H. et al. Amelioration of vasospasm after subarachnoid hemorrhage in transgenic mice overexpressing CuZn-superoxide dismutase // *Stroke*. – 1999. – Vol. 30, № 4. – P. 867-871.

19. Kathman A.N., Herschkowitz N. Arachidonic acid participates in the anoxia-induced increase in mEPSC frequency in CA1 neurons of the rat hippocampus // *Neurosci. Lett.* – 1994. – Vol. 68. – P. 217-220.

20. Kassell N.F., Haley J.C., Apperson-Hansen C. et al. Randomized, double-blind, vehicle-controlled trial of tirilazad mesylate patients with aneurysm subarachnoid hemorrhage: a cooperative study in Europe, Australia and New Zealand // *J. of Neurosurg.* – 1996. – Vol. 84, №2. – P. 221-228.

21. Katsuki H., Okuda S. Arachidonic acid as a neurotoxic and neurotrophic substance // *Prog. in Neurobiol.* – 1995. – Vol. 46. – P. 607-636.

22. Minghetti L., Polazzi S., Nicolini A. et al. Interferon-gamma and nitric oxide down-regulate LPS-induced prostanoic acid production in cultured red microglial cells by inhibiting cyclooxygenase-2 expression // *J. Neurochem.* – 1996. – Vol. 66. – P. 1963-1970.

23. Macdonald R.D., Wallace M.C., Coyne T.J. The effect of surgery on the severity of vasospasm // *J. of Neurosurg.* - 1994. - Vol.80, №3. - P. 433- 439.

24. Lazzarino G. The relevance of malondialdehyde as a biochemical index of lipid peroxidation of postischemic tissues in the rat and human beings // *Biol. Trace Elem. Res.* – 1995. – Vol. 47, № 1-3. – P. 165-170.
25. Pasgulin A. Epidemiology and pathophysiology of cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage // *J. Neurosurg. Sci.* – 1998. – Vol. 42, № 1, Suppl 1. – P. 15-21.
26. Pellegrini-Giampietro D.P., Chtrici G., Alesiani M. et al. Excitatory amino acid release and free radical formation may cooperate in the genesis of ischemia – induced neuronal damage // *J. Neurosci.* – 1990. – Vol. 10. – P. 1035-1041.
27. Sano K. Acute ischemic and delayed ischemic neurological deficits as the causes of bad grading in aneurismal subarachnoid hemorrhage // *Neurolog. Res.* - 1994. - Vol.16. - P. 35-39.
28. Sano K. Grading and timing of surgery for aneurismal subarachnoid hemorrhage // *Neurolog. Res.* - 1994. - Vol.16. - P.23-26.
29. Schurr A., Changaris D.G., West C.A., Rigor B.M. Glutamine protects neuronal function against hypoxie in vitro. In: *Mechanisms of cerebral ischemia and stroke* (ed by G. Sonijen). – N.Y.; L.: Plenum Press, 1999. – P. 423-425.
30. Stoll G., Jander S., Schroeter M. Inflammation and glial responses in ischemic brain lesions // *Progr. in Neurobiol.* – 1995. – Vol. 46. – P. 607-636.
31. Suzuki H. Effects of unilateral intrathecal administrations of low dose tissue-type plasminogen activator on clot lysis, vasospasm and phospholipid hydroperoxidation in a primare model of bilateral subarachnoid hemorrhage // *Neurol. Res.* – 1998. – Vol. 20, № 7. – P. 625-631.
32. Yoshida S., Abe K., Busto R. et al. Influence of transient ischemia on lipide-soluble antioxidants, free fatty acids and energy metabolism in rat brain // *Brain Res.*, 1982. – Vol. 245. – P. 307-316.
33. Yoshida S., Inoh S., Asano T. et al. Effect of transient ischemia on free fatty acids and phospholipids in the gerbil brain. Lipid peroxidation as a possible cause of postischemic injury // *J. Neurosurg.* – 1980. – Vol. 53, № 3. – P. 323-331.
34. Zalewska M.M., Wilson D.F. Lipid hydroperoxides inhibit reacylation of phospholipids in neuronal membranes // *J. Neurochem.* – 1989. – Vol. 52. – P. 255-260.