



ISSN (E): 2181-4570 ResearchBib Impact Factor: 6,4 / 2023

РОЛЬ МАКРО- И МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Нуриддинова Жасмина Жамшиджон кизи

nuriddinova.jasmina962@gmail.com

Тухтамишев Давлатбек Ганишерович

Термезский филиал Ташкентской медицинской академии,

Рахматов Элёр Шомамат угли

Термезский филиал Ташкентской медицинской академии,

Термезский филиал Ташкентской медицинской академии,

Эштемиров Авазбек Нодир угли

Термезский филиал Ташкентской медицинской академии,

Рахматуллаев Джурабек Садулло угли

djurabek2000@gmail.com

Резюме. Представлены результаты многочисленных исследований по изучению патогенеза острой и хронической ишемии головного мозга. Основное внимание уделено установлению характера водно-электролитных нарушений в организме, изучению роли макро- и микроэлементов в механизмах развития церебральной ишемии, метаболических и функциональных особенностей ряда эссенциальных химических элементов и их модулирующего влияния на отдельные звенья сложной патогенетической структуры ишемического повреждения.

Ключевые слова: ишемия головного мозга, патогенез, макро- и микроэлементы, водно-электролитные нарушения.

Keywords: cerebral ischemia, pathogenesis, trace elements, hydro-electrolytic disorders.

Распространенность, уровень летальности и инвалидизации определяют актуальность исследования и медикосоциальную значимость одной из наиболее сложных проблем неврологии, патологической физиологии и биохимии – острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) [5, 10]. Первичная заболеваемость инсультом колеблется от 2,6 до 7,4 случая на 1000 населения [48].

Учитывая то обстоятельство, что свыше 80% всех случаев мозгового инсульта составляют ишемические нарушения – инфаркт мозга (ИМ),





наибольшее количество экспериментальных и клинических исследований посвящено изучению патогенеза, методов диагностики, лечения и профилактики этого патологического состояния. Кардиогенная эмболия является причиной 20–25% ишемического инсульта (ИИ). Кардиоэмболический инсульт наиболее опасен и характеризуется высокой смертностью [27]. Причинами возникновения кардиоэмболии являются различные заболевания сердца, в том числе мерцательная аритмия, поражения клапанного аппарата, заболевания коронарных артерий, кардиомиопатии и эндокардиопатии [56].

Острая ишемия головного мозга (ГМ) возникает в результате критического снижения мозгового кровотока и ограничения поступления в нервную ткань кислорода (циркуляторная гипоксия) и глюкозы. При этом состоянии запускается каскад патобиохимических реакций, основными из которых являются снижение энергетического обмена, угнетение аэробного и активация анаэробного пути утилизации глюкозы, нарушение активного транспорта различных ионов через клеточные мембраны с раскрытием агонистзависимых Ca^{2+} каналов и увеличением концентрации свободного цитозольного кальция в нейроне наряду с отклонениями в функции эксайтотоксических медиаторов возбуждения [10, 30, 69]. Недостаточность аэробного окисления активирует гликолиз и ведет к гиперпродукции молочной кислоты [17]. Однако анаэробный гликолиз не компенсирует потребности клетки в макроэргах, замыкая порочный круг энергетического дефицита.

Избыточное образование ионов H^+ происходит вследствие накопления недоокисленных продуктов углеводного и липидного обмена, гидролиза АТФ и других макроэргических соединений, в результате восстановления НАД и НАДФ до $НАД^*H$ и $НАДФ^*H$, а также прочих факторов, снижающих утилизацию ионов H^+ из-за снижения синтеза АТФ. Кроме того, избыток водородных ионов тормозит гликолиз за счет ингибирования ферментов, в т. ч. глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы, и ведет к необратимому энергетическому дефициту. Ацидоз угнетает метаболические процессы и ионный транспорт, приводит к внутриклеточному накоплению свободных ионов Ca^{2+} и запуску реакций глутамат-кальциевого каскада [49], развитию клеточного отека, а также оказывает непосредственное цитотоксическое действие, изменяя физико-химические свойства мембран нейронов и сосудистого эндотелия [35].





На фоне повышенной кислотности среды происходит увеличение образования продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и активация оксидантного стресса – универсального механизма повреждения тканей организма, относящегося к типовым патологическим состояниям [18, 51].

Важно отметить, что содержание кислорода в тканях даже в условиях выраженной ишемии остается значительным и превышает критический уровень, что обуславливает активацию ПОЛ. Причинами инициации процессов ПОЛ является не повышение абсолютного содержания O_2 в тканях, а эффективность механизмов его использования, соотношение между количеством генерируемых свободных радикалов и активностью антиоксидантной системы, а также образование кислородных радикалов: первичных или вторичных, «полезных» или «вредных» [4]. Быстрота и опасность развития оксидантного стресса в центральной нервной системе (ЦНС) определяется интенсивностью метаболизма и недостаточностью антиоксидантной системы в мозге [62]. Он составляет всего 2% от общей массы человека, а утилизирует до 50% всего потребляемого кислорода. Интенсивность потребления кислорода нейронами составляет 350–450 мкл O_2 / мин. (для сердца это величина составляет 70–90 мкл O_2 /мин., для мышц– 1,6–2,4 мкл O_2 /мин.). В то же время активность ферментов антиоксидантной системы (АОС) (каталазы, глутатионпероксидазы) в мозге ниже, чем в других тканях. Снижение поступления в нейроны молекулярного кислорода и повышение уровня восстановленности компонентов дыхательной цепи стимулирует восстановление кислорода по одноэлектронному пути с образованием свободных радикалов (супероксид-радикал, гидроксил-радикал и пр.) [51]. Таким образом, реакции оксидантного стресса тесно связаны с процессами энергетического метаболизма и глутаматной эксайтотоксичности, образуя замкнутые порочные круги патологических превращений.

Ведущее значение в механизмах гибели нервной ткани при ишемии мозга имеет эксайтотоксичность, связанная с накоплением в экстрацеллюлярном пространстве возбуждающих аминокислот (в первую очередь глутамата и аспартата, высвобождаемых избыточном количестве из нейронов в условиях ишемии). Глутамат расценивается как медиатор, обеспечивающий весь спектр ответа нейрона на различные стимулы. Идентифицирована целая система глутаматных рецепторов, которые опосредуют деполяризацию мембраны

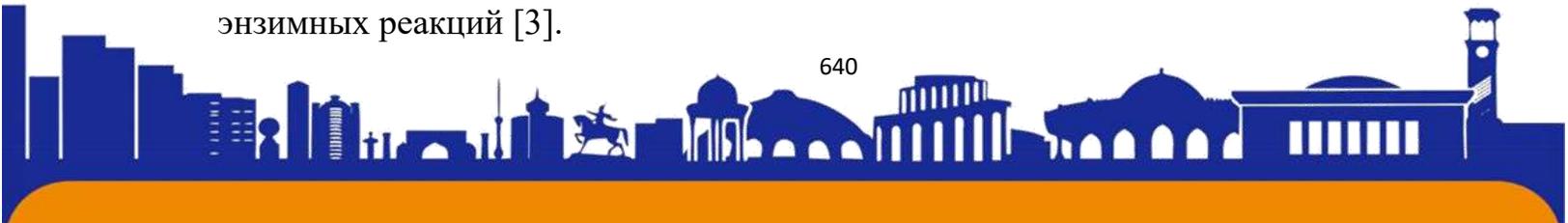




синапса, т. е. формируют потенциал действия, – это инотропные рецепторы, iGluR. К инотропным Glu-рецепторам относятся NMDA-, каинатные и AMPA-рецепторы, опосредующие движение ионов Na^+ / Ca^{++} / K^+ через синаптическую мембрану [47]. Ключевым и исходным моментом патогенеза церебральной ишемии является изменение внеклеточной концентрации глутамата, инициируемой аноксической деполяризацией нейрональной мембраны. Так, установлена двухфазность релизинга глутамата: начальный пик его выброса в экстрацеллюлярное пространство связан с предшествующим увеличением Ca^{2+} и деполяризацией мембраны [33]. На первых этапах патобиохимического каскада ишемии головного мозга большое значение имеет тормозный медиатор ГАМК, выполняющий протективную функцию. В ряде исследований показано, что возрастание релизинга глутамата и допамина во внеклеточное пространство при моделировании фокальной ишемии на крысах и мышах в первые минуты является триггерным механизмом развития повреждений центральной коры с последующим неврологическим дефицитом [38]. Наряду с глутаматом и допамином возрастает и выброс ГАМК во внеклеточное пространство, превышающий в сотни раз его нормальный уровень. Неблагоприятный прогноз у больных с ИИ в первые дни заболевания связывают с низким содержанием ГАМК и повышением аспартата, несмотря на нормализацию уровня глутамата в цереброспинальной жидкости [63].

Многочисленные обзоры литературы и экспериментально-клинические исследования посвящены различным аспектам патогенеза церебральной ишемии, включая детальное освещение процессов энергодефицита, свободнорадикальных нарушений, участия всех изоформ NOсинтазы в образовании NO, реакций воспаления и иммуновоспалительных процессов [10, 11, 19, 21, 27, 51].

Другими факторами, обуславливающими тяжесть ишемического повреждения ГМ, являются нарушения электролитного и водного обмена. Водно-электролитный баланс имеет важнейшее значение в регуляции многочисленных реакций тканевого метаболизма, в поддержании кислотно-основного состояния, изотоничности органических жидкостей, осмотического давления, упорядоченности проницаемости мембран и способности белков связывать воду, в генерации возбуждения нервной и мышечной ткани, во влиянии на протекание энзимных реакций [3].





К проявлениям вторичного повреждения ГМ, обусловленного его ишемией, относится церебральный отек. Для отека ГМ характерно накопление не столько внеклеточной жидкости, сколько увеличение объема воды внутри клеток, прежде всего глиальных. В связи с этим используется термин «отек-набухание головного мозга». В зависимости от различий в патофизиологических механизмах формирования церебрального отека его классифицируют на вазогенный и цитотоксический, осмотический и гидростатический.

Передвижение жидкости между плазмой крови и интерстициальным пространством регулируется гидростатическим давлением по обе стороны капиллярной стенки, коллоидно-осмотическим давлением плазмы и тканевой жидкости, проницаемостью капиллярной стенки, реологическими свойствами крови.

По данным литературы, клетки серого вещества более чувствительны к ишемии, чем белое вещество, и в связи с этим цитотоксический отек первоначально более выражен в коре, нежели в подкорке.

Большое значение в механизмах регуляции водного обмена в настоящее время придается аквапоринам (AQP) – каналам трансмембранного переноса воды, обеспечивающим более высокие скорости ее переноса через мембраны клеток [32]. Для ЦНС описаны 7 типов AQP. AQP1 найден в эндотелиальных клетках сосудов и может быть вовлечен в NO-зависимую вазодилатацию [43]. Три типа AQP (3; 5; 8) обнаружены в астроцитах, уровни их экспрессии изменяются в условиях гипоксии [68].

Лучше всего изучен AQP4, который находится в большом количестве в мембранах периваскулярных отростков астроцитов, окружающих кровеносные сосуды, и эпендимоцитах капилляров. Установлено, что он участвует в формировании цереброспинальной жидкости, центральной осморцепции, а также в развитии цитотоксического отека при повреждении мозга. Близость канала AQP4 к синапсам нейронов позволяет эффективно устранять K^+ и воду из синапса после возбуждения нейронов.

Несмотря на значительное число работ, механизмы регуляции AQP4 остаются в большей степени неясными. В экспериментах на мышах, лишенных AQP4, некоторыми авторами было показано уменьшение развития отека мозга после острой водной интоксикации и ишемического повреждения [53]. В то же





время отсутствие AQP4 нарушает миграцию астроглиальных клеток при повреждении мозга [58]. Показано, что церебральный отек при моделировании фокальной ишемии ГМ возникает при торможении активности AQP, что приводит к накоплению воды, снижению активности микроаквациркуляции и нарушению сопряженного с ней механизма экстракапиллярного массопереноса кислорода, то есть процессов тканевой оксигенации [65]. Установлено, что воздействие ингибиторов AQP, связывающих SH-группы их активных центров, приводит к снижению скорости транспорта кислорода в тканях, тканевых оболочках и стенках сосудов, что свидетельствует об участии AQP в организации векторного транспорта кислорода [23].

Внутриклеточный отек-набухание астроцитов рассматривают как основную форму цитотоксического отека ГМ, наблюдаемого при гипоксии, когда запускается ряд патобиохимических реакций вторичного нейронального повреждения и реализуются цитотоксические и эксайтотоксические эффекты. Астроцитарный отек приводит к дальнейшему повреждению клеток ГМ из-за нарушения важных защитных гомеостатических функций астроцитов. В основе цитотоксического отека лежит первичное повреждение клеточных мембран и цитоплазмы клеток ГМ. В то же время нейроны имеют некоторую тенденцию к сморщиванию. Поступление натрия и хлора в астроциты приводит к увеличению внутриклеточной осмолярности и способствует притоку воды через аквапориновые каналы [32]. Отек астроцитов может произойти благодаря прямой активации рецепторов, что приводит к увеличению потока натрия в клетку. Возрастание внутриклеточного содержания натрия может происходить также благодаря активации специфических транспортеров, таких как натрий (водородный насос или через открытие ранее закрытых натриевых каналов).

Как следствие астроцитарного отека происходит еще большее увеличение высвобождения глутамата и аспартата из набухших астроцитов [64].

В развитии вазогенного отека, присоединяющегося к цитотоксическому, важную роль играют сосудистые факторы, а также химические медиаторы – кинины, глутамат, свободные жирные кислоты, простагландины и тромбоксаны.

В настоящее время большое значение в поддержании оптимальных условий жизнедеятельности организма придают минеральному обмену. Так, большинство химических элементов входят в состав биологически активных





ISSN (E): 2181-4570 ResearchBib Impact Factor: 6,4 / 2023

веществ (ферменты, гормоны, витамины) и участвуют во всех обменных процессах организма [1, 7]. 99% элементного состава организма представлены лишь 12 макро- и микроэлементами. Это углерод, водород, кислород, азот, кальций, хлор, фтор, калий, магний, натрий, фосфор и сера.

Все химические элементы можно разбить на следующие группы:

- эссенциальные (жизненно важные) – это все структурные элементы (H, O, N, C, Ca, Cl, F, K, Mg, Na, P, S) + 8 микроэлементов (Cr, Cu, Fe, I, Mn, Mo, Se, Zn), которые выполняют каталитическую и регуляторную функции, участвуют во всех видах обмена веществ;

- условно-эссенциальные – это химические элементы, отсутствие которых в организме нарушает нормальную жизнедеятельность, развитие или репродуктивную функцию. Также выделяют жизненно важные, но вредные в определенных дозах микроэлементы (Ag, Al, Au, B, Br, Ge);

- токсические микроэлементы, при контакте которых с организмом возникает синдром интоксикации

Макро- и микроэлементы в отличие от органических соединений в организме не синтезируются, их баланс поддерживается исключительно за счет потребляемых в пищу продуктов.

Пределы содержания химических элементов в норме в различных субстратах человека приведены в таблице.

Микроэлементозы – патологические состояния, вызванные дефицитом, избытком, или дисбалансом макро- и микроэлементов в организме человека. Нарушение баланса эссенциальных элементов является важным звеном в патогенезе ишемических повреждений ЦНС, поскольку как недостаток, так и избыток макро- и микроэлементов угнетают защитные механизмы, вызывая соответствующие сдвиги в регуляции клеточного метаболизма и апоптоза [12].

Микроэлементы участвуют в формировании каталитических центров и стабилизации регуляторных сайтов в составе более чем 1000 различных ферментов нервной и глиальной тканей, что обеспечивает поддержание разнообразных энергетических процессов. Они задействованы в работе большинства медиаторных систем головного мозга: серотонинергической, ГАМК и дофаминергической, ацетилхолинергической. Нарушенный минеральный обмен играет существенную роль как в патогенезе нервных





болезней, так и в изменении фармакокинетического ответа на воздействие вазоактивных препаратов, ноотропов, нейропротекторов и других лекарственных средств [1, 20], что необходимо учитывать при назначении лечения больным с острыми и хроническими нарушениями церебрального кровообращения.

Отмечается повышение интереса к диагностике и коррекции дисбаланса кальция, калия, магния, избытка натрия и дефицита эссенциальных микроэлементов: цинка, селена, марганца, меди при ИИ.

Известно, что в патогенезе ишемии ГМ важную роль играет возрастание внутриклеточной концентрации кальция, способствующей активации NMDA-, AMPA-(GluR2)-рецепторов [69].

В последнее время многочисленные исследования посвящены изучению роли ионов кальция в клетках в качестве сигнальной молекулы. Ca^{2+} способен выполнять функции первичного, вторичного и даже третичного посредника, то есть управлять генерацией и регуляцией информации, в том числе собственной [14].

Оптимальный уровень свободного Ca^{2+} внутри клетки составляет 100–200 нМ, однако возможны значительные колебания этого уровня в цитозоле, но лишь в течение непродолжительного времени. Одним из механизмов, регулирующих кальциевую перегрузку клеток, является возможность захвата больших количеств Ca^{2+} митохондриями и депонирования его в виде нерастворимой фосфорнокислой соли – гидроксиапатита. Так как процесс этот сопряжен с энергозатратами, то происходит уменьшение или прекращение синтеза АТФ, необходимого для удаления Ca^{2+} из цитоплазмы [14]. Энергодефицит при ИИ приводит к некрозу мозговой ткани и ускоренному апоптозу в зоне пенумбры, так как апоптоз опосредуется рядом протеаз и каспаз, активируемыми ферментами, которые регулируются ионами кальция [34].

Итак, повышенное высвобождение кальция способствует ишемическому повреждению нейронов вследствие вазоконстрикции и инициации каскада апоптоза [15, 69]. Кальций катализирует также многочисленные биохимические процессы в нейронах и участвует в пластичности нервных сетей. С обменом этого биоэлемента тесно связано функционирование многочисленных белков и ферментов, а также синергические и антагонистические отношения с микроэлементами. Конкурентные взаимоотношения между различными





металлами (цинк, медь, кадмий) и кальцием могут определять самые разнообразные биологические эффекты и в конечном счете – течение многих неврологических заболеваний, в т. ч. ишемического генеза [8].

Исследована роль отдельных биоэлементов в нейротрофических процессах. При ишемии головного мозга дефицит магния, способствующий развитию гипокалиемии, гипокальциемии, тетании и нарушений сердечного ритма, может определять высокую смертность [2, 66].

Установлены молекулярно-биологические основы нейропротекторных эффектов магния. Показано, что в неактивированной форме канал NMDA-рецептора закрыт ионом магния. При значительном избытке глутамата, характерном для острой ишемии головного мозга, Са-кальмодулин-зависимая протеинкиназа II типа гиперактивируется и приводит к неспецифическому фосфорилированию нейрональных белков, приводя к ингибированию апоптоза. Магний, являясь антагонистом NMDA-рецепторов, блокирует ионные каналы последних в зависимости от разности потенциалов на клеточной мембране [9, 52]. Поэтому введение магния противодействует нейротоксическому эффекту NMDA, уменьшая число погибших нейронов [46, 52].

Развитие эксайтотоксичности с Ca^{2+} перегрузкой нейронов протекает на фоне уменьшения митохондриального пула Mg^{2+} и повышения уровня свободного цитозольного Mg^{2+} в нейроне, являющимися маркерами начального этапа каскада апоптоза [2, 54].

Наряду с этим магний на молекулярном уровне участвует в формировании каталитических центров и стабилизации регуляторных сайтов в составе многочисленных ферментов нервной и глиальных тканей, входит в состав глутаминсинтетазы (превращение глутамата в глутамин), холинэстеразы и т.д. Магний-содержащие ферменты и ионы магния обеспечивают поддержание энергетических (синтез АТФ, транспортирование глюкозы в клетки) и пластических процессов (рибосомальный синтез нейроспецифических белков и липопротеидных комплексов) в нервной ткани. Этот макроэлемент участвует в процессах синтеза нейромедиаторов: норадреналина, тирозина, ацетилхолина, нейропептидов в головном мозге. Уровень магния влияет на регуляцию баланса фракций липопротеидов высокой и низкой плотности и триглицеридов [6, 8].





В последнее время возросло количество исследований, посвященных установлению нейротрофического эффекта магния – участия его в процессах клеточного роста нейронов, опосредуемого различными нейротрофическими факторами: мозговым нейротрофическим фактором, фактором роста нервов, нейротрофином 3 и др. [9].

Мозговой нейротрофический фактор (BDNF) обладает не только нейротрофическими, но и нейропротекторными свойствами [44]. Он наиболее активен в гиппокампе, коре и стволе мозга, позитивно влияя на обучение, память и высшую нервную деятельность [36, 67]. BDNF проявляет биологические эффекты путем взаимодействия с ферментами-рецепторами тирозинкиназы B (TrkB). После взаимодействия TrkB с BDNF последовательно активируются около 10 белков, что приводит к модуляции транскрипции множества генов через белок CREB. Дефицит не только магния, но и цинка, кальция, витамина B8 будет приводить к нарушениям передачи сигнала по каскаду BDNF и торможению нейропротекторных эффектов [9]. Фактор роста нервов (NGF) стимулирует деление и дифференциацию симпатических и чувствительных нейронов. NGF связывается специфическими рецепторами тирозинкиназы A и низкоаффинного рецептора к NCF, которые стимулируют процессы деления и дифференциации нейронов [45].

По данным литературы, происходящее при ишемии мозга снижение содержания субъединиц глутаматных рецепторов в коре вызывает перевозбуждение и нейрональную смерть, приводит к повышению проницаемости их мембран для кальция и натрия, уменьшению митохондриального пула магния, повышению уровня свободного цитозольного магния в нейроне, активации внутриклеточных ферментов, повышению синтеза оксида азота и развитию оксидантного стресса [28]. В постинсультном периоде сохраняющаяся диспропорция Mg/Ca и дефицит магния потенцируют процессы склерозирования и последующего фиброобразования очага поражения. При этом ускоряются процессы кальцификации атеросклеротических бляшек, утолщения интимы сосудов и создаются условия для повторных инсультов [8].

Показано, что дефицит Mg^{2+} с дисбалансом Ca^{2+}/Mg^{2+} способствует повышенному тромбообразованию, возрастанию риска развития артериальной

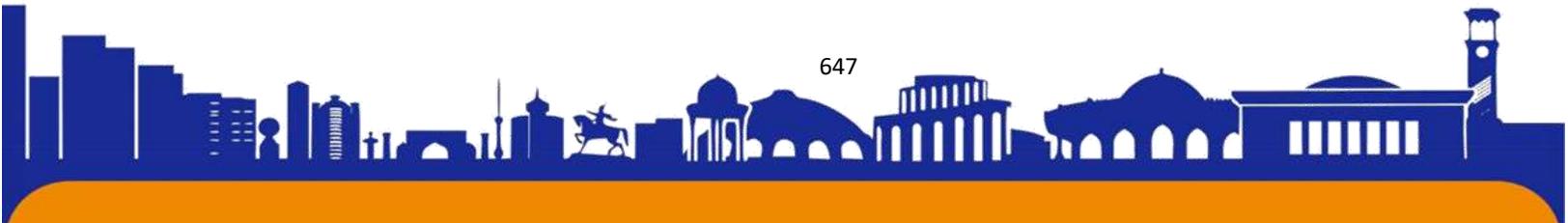




гипертензии, толерантности к глюкозе и в дальнейшем сахарного диабета [2, 42, 50].

Эссенциальные микроэлементы – медь и железо – входят в состав цитохромоксидазы, цитохромов, сукцинатдегидрогеназы и других ферментов, что обеспечивает поддержание разнообразных энергетических процессов. Известно, что микроэлементы выполняют различные антиоксидантные функции в нейронах и клетках глии. Медь и цинк формируют металл-содержащие кластеры в каталитическом центре супероксиддисмутазы – основного фермента АОС, а железо входит в состав каталазы и пероксидазы [15]. В эксперименте было показано, что имплантация клеток нейронов-предшественников с повышенной экспрессией Cu, Zn – супероксиддисмутазы (СОД) в область ишемического повреждения мозга у мышей уменьшала размер зоны инфаркта и способствовала улучшению неврологических показателей [12, 24]. Показано, что цинк способствует стабилизации гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) при интоксикации тяжелыми металлами (свинец, ртуть, кадмий) и препятствует развитию ускоренного апоптоза. Однако некоторые ионы металлов с переменной валентностью, в частности железо и медь, могут выступать в роли катализаторов свободнорадикальных реакций, вызывать токсическое повреждение нейронов и способствовать усугублению ишемических повреждений.

Существенное место в оценке функциональных резервов биологической системы при ишемических заболеваниях отведено взаимоотношению микроэлементного и антиоксидантного статуса организма, причем взаимосвязь между ними во многом обусловлена каталитическими реакциями иницирования, развития и затухания процессов свободнорадикального окисления [31]. Показано, что отдельные микроэлементы способны проявлять про- или антиоксидантные свойства. Выявлена роль марганца, меди и цинка в процессах апоптоза и антиоксидантной защиты при моделировании преходящей ишемии и инфаркта ГМ [40]. Ионы кобальта, никеля, хрома индуцируют ПОЛ. Истощение антиокислительных ресурсов усугубляет последствия клеточного повреждения в очаге ишемии. Большую роль в несостоятельности ферментативной АОС играет дефицит меди и цинка, а усиление реакций ПОЛ приводит, в свою очередь, к изменению состава клеточных мембран, нарушению





ISSN (E): 2181-4570 ResearchBib Impact Factor: 6,4 / 2023

их проницаемости и ионному дисбалансу, особенно электролитов калия, натрия, кальция и магния [7].

Наиболее важными микроэлементами в реакциях адаптации организма являются медь и цинк [1, 7]. Они избирательно накапливаются в нейронах лимбико-ретикулярного комплекса [22]. Цинк обладает способностью защищать эндотелий сосудов при атеросклерозе и ишемии мозга. Он является кофактором процессов репарации и регенерации вследствие своих антиоксидантных свойств [25]. В неврологической практике дефицит цинка встречается чаще, чем его избыток [39].

В этой связи достаточно интересными являются исследования по установлению корреляционных связей показателей микроэлементного статуса и процессов свободнорадикального окисления в конденсате альвеолярной влаги практически здоровых лиц [31]. Содержание ряда микроэлементов в экспирате определяли методом беспламенного атомно-абсорбционного анализа. Авторы установили положительную корреляционную связь концентраций железа, цинка и кобальта с антиоксидантной активностью и отрицательную – с интенсивностью радикалообразования; положительную корреляционную зависимость хрома, меди и никеля с интенсивностью свободнорадикального окисления, на основании чего был сделан вывод об антиоксидантных свойствах железа, цинка и кобальта и прооксидантных – хрома, меди и никеля в экспирате [31].

Алюминий и бериллий – микроэлементы с малоизученной ролью, кроме того, бериллий является высокотоксичным элементом и содержится в органах и тканях человека в очень малых количествах [7]. Алюминий является генотоксичным микроэлементом, так как вследствие высокого аффинитета к фосфатным группам ДНК легко с ней связывается и способен нарушать процесс митоза [60]. Полагают, что ионы алюминия могут конкурировать с некоторыми эссенциальными элементами, в том числе магнием, кальцием и железом. При этом они не только влияют на многие внутриклеточные процессы, но и оказывают токсическое действие на клеточную оболочку. Алюминий оказывает прямое действие на кости, вызывая дефицит фосфатов, или дает непрямой эффект, ингибируя активность паратгормона [37]. Другим проявлением интоксикации может быть микроцитарная анемия, которую считают следствием связывания алюминия с трансферрином и нарушения транспорта и метаболизма

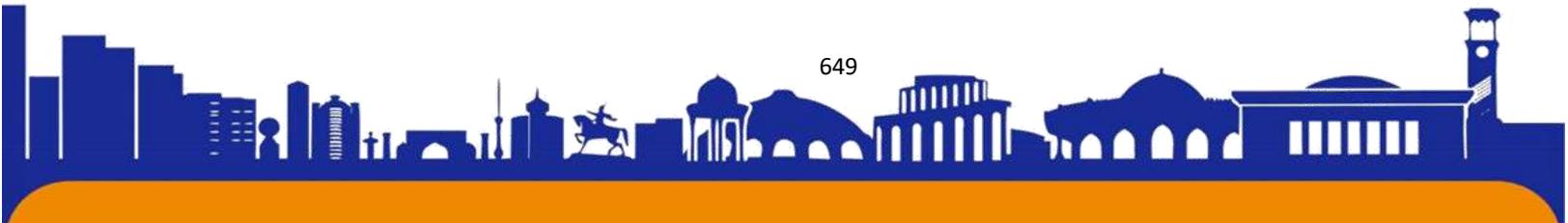




железа. В результате накопления алюминия в ткани головного мозга развивается энцефалопатия, характеризующаяся выраженными психическими нарушениями. Показано его патологическое влияние на нейродегенеративные процессы при болезни Альцгеймера [41]. Алюминий нарушает различные метаболические процессы в нейронах (пентозофосфатный шунт, обмен глутатиона), обеспечивающие поддержание эндогенного пула антиоксидантов, потенцирует глутамат-индуцированное накопление внутриклеточного кальция в нейронах [55]. Патология обмена глутамата в мозге – одно из условий для токсического действия алюминия. Он также нарушает обмен различных нейромедиаторов: ацетилхолина, биогенных аминов в структурах ствола мозга, гиппокампа и коры [15].

Железо является важнейшим кофактором для ферментов в митохондриальной дыхательной цепи и играет центральную роль в связывании и транспорте кислорода гемоглобином и миоглобином [26]. Баланс железа в организме обычно остается стабильным на протяжении всей взрослой жизни, а потери уравновешиваются возрастанием абсорбции.

Известно, что и недостаток, и избыток железа в нервной ткани приводят к эскалации прооксидантных процессов. Существенно сниженный или повышенный уровень железа – предикторы усиления процессов свободнорадикального окисления в мозге [57]. Значительный дефицит железа вызывает нарушение продукции нейромедиаторов (серотонина, дофамина, норадреналина), миелина, приводит к развитию энергетического кризиса и может сочетаться со повышенным риском инсульта. Запасание железа в окисленной форме препятствует его вовлечению в окислительные процессы и способствует понижению активации реакций свободнорадикального окисления в клетках нервной системы и эндотелия сосудов. В физиологических условиях специфический транспортер железа в мозге – ферритин всегда остается антиоксидантом (ловушкой свободных ионов Fe^{3+}). Пока не ясно, какие именно механизмы запускают высвобождение железа из ферритина при инсульте. В целом, дисбаланс железа в организме способствует совместному повышенному накоплению токсичных металлов в ЦНС (алюминий, кобальт, марганец). Неполное насыщение трансферрина Fe^{3+} или его сниженный аффинитет к Fe^{3+}





ISSN (E): 2181-4570 ResearchBib Impact Factor: 6,4 / 2023

предрасполагают к связыванию иных металлов и их транспорту через ГЭБ, с чем может быть связан патогенез постинсультной нейродегенерации [15, 70].

Литий участвует в обмене нейромедиаторов (норадреналин, дофамин, серотонин). В больших дозах он снижает активность эксайтотоксичных аминокислот глутамата и аспартата в ЦНС. В эксперименте было показано, что литий тормозит апоптоз стволовых клеток мозга [61].

При ишемическом полушарном инсульте у больных выявили изменения в содержании эссенциальных, условноэссенциальных, токсических и условнотоксических микроэлементов в плазме в разные дни развития инсульта. При благоприятном течении инсульта и значимом регрессе неврологического дефицита отмечено стойкое повышенное содержание эссенциальных микроэлементов (цинка, селена и лития) в первый месяц заболевания. При неблагоприятном течении выявлен низкий уровень эссенциальных микроэлементов (селен, кобальт, марганец), сочетающийся с увеличением концентраций условно-токсических микроэлементов (алюминий, титан, золото) [29].

Установлены значительные нарушения микроэлементного баланса в волосах у пациентов с ИИ на фоне артериальной гипертензии. У них выявлены достоверные различия содержания микроэлементов: дефицит эссенциальных элементов – магния, марганца, кобальта, меди, цинка – сопровождался повышением содержания в волосах натрия, некоторых токсических и условнотоксических элементов – кадмия, ртути, висмута и бария [16]. При исследовании микроэлементного состава волос у пациентов с ИИ и коморбидными депрессивными и когнитивными нарушениями также выявлено значительное повышение концентрации токсических элементов – кадмия и свинца, а также эссенциальных химических элементов – меди, железа, марганца на фоне достоверного снижения концентрации цинка в волосах, более выраженное при депрессивных расстройствах [13].

Следовательно, дисбаланс химических элементов в организме одновременно включает избыточное накопление ряда токсичных металлов (Al, Be и т.д.) и недостаточное содержание эссенциальных микро- и макроэлементов (Zn, Fe, Ca, Mg, и др.). Поэтому коррекцию нарушений элементного статуса





ISSN (E): 2181-4570 ResearchBib Impact Factor: 6,4 / 2023

необходимо проводить с использованием постоянного контроля поступления и накопления элементов.

Вышеизложенные факты позволяют заключить, что обмен макро- и микроэлементов существенно нарушается при ишемическом повреждении. Установление физиологической роли ряда биоэлементов при ишемическом повреждении ГМ и нормализация спектра микроэлементов крови могут способствовать эффективности действия вазоактивных препаратов, ноотропов, нейропротекторов, используемых в терапии церебральной ишемии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авцын А.П. [и др.] // Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология. – М., 1991. – 496 с.
2. Акарачкова Е.С., Вершинина С.В. // Ж. невр. и психиатрии. – 2013. – №2. – С.80–83.
3. Бабичев А.В. Патология водно-электролитного гомеостаза. – СПб, 2003. – Ч.1. – 133 с.
4. Владимиров Ю.А. // Молекулярные, мембранные и клеточные основы функционирования биосистем: Материалы Междунар. науч. конф. – Минск, 2002. – С.121.
5. Гехт А.Б. // Мед.новости. – 2004. – №1. – С.25–30.
6. Горбачев В.В., Горбачева В.Н. Витамины. Макро- и микроэлементы: справочник. – М., 2011. – 432 с.
7. Громова О.А., Кудрин А.В. Нейрохимия макро- и микроэлементов. Новые подходы к фармакотерапии. – М., 2001. – 274 с.
8. Громова О.А. // Междунар. неврол. журн. – 2007. – №2. – С.94–104.
9. Громова О.А. [и др.] // Ж. невр. и психиатрии. – 2011. – №12. – С.90–101.
10. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. – М., 2001. – 678 с.
11. Гусев Е.Ю., Черешнев В.А., Юрченко Л.Н. // Цитокины и воспаление. – 2007. – №4. – С.9–21.
12. Зангаева З.К. [и др.] // Ж. невр. и психиатрии. – 2013. – №3, Вып.2. – С.30–36.
13. Катаева Н.Г. [и др.] // Ж. невр. и психиатрии. – 2015. – №9. – С.55–59.





ISSN (E): 2181-4570 ResearchBib Impact Factor: 6,4 / 2023

14. Кухта В.К., Таганович А.Д., Олецкий Э.И. // Мед. журнал. – 2010. – №2. – С.12–14.
15. Кудрин А.В., Громова О.А. Микроэлементы в неврологии: обучающие программы ЮНЕСКО. – М., 2006. – 303 с.
16. Курамшина Д.Б. [и др.] // Ж. невр. и психиатрии. – 2012. – №3. – С.42–46.
17. Лукьянова Л.Д. // Вестн. Рос. АМН. – 2000. – №9. – С.3–12.
18. Нечипуренко Н.И. [и др.] // Весці НАНБ. Сер. мед.-биол. наук. – 2001. – №2. – С.5–9.
19. Нечипуренко Н.И., Пашковская И.Д., Мусиенко Ю.И. // Мед. новости. – 2008. – №1. – С.7–13.
20. Нечипуренко Н.И. [и др.] // Весці НАНБ. Сер. мед. наук. – 2009. – №2. – С.5–9.

