

УДК 616.831-008-07-039.77

Сериков К. В.

## ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СЕРТОНИНЕРГИЧЕСКОЙ И НИТРОКСИДЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМ НА СТАДИЯХ РАЗВИТИЯ ОБЩЕГО АДАПТАЦИОННОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ

ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины»

serikov@ua.fm

В работе была изучена динамика изменений показателей серотонинергической и нитроксидаергической систем на стадиях развития общего адаптационного синдрома у больных с ишемическим инсультом, во время проведения интенсивной терапии.

Интенсивная терапия у критических больных с ишемическим инсультом может считаться эффективной, если на 3-тй сутки заболевания достигнута стадия резистентности общего адаптационного синдрома. Уменьшение показателей серотонинергической и нитроксидаергической систем, характеризует эффективность проводимой интенсивной терапии.

**Ключевые слова:** серотонинергическая и нитроксидаергическая системы; общий адаптационный синдром; интенсивная терапия.

**Связь работы с научными программами, планами, темами.** Данная работа является фрагментом НИР «Усовершенствование диагностики и разработка предупреждающей энергоресурсостационарной протекции при церебральной дисфункции», № гос. регистрации ВН.Р. 03.25.09-12.

**Введение.** Общий адаптационный синдром, возникающий у больных с ишемическим инсультом в ответ на гипоксическое повреждение нейронов головного мозга, характеризуется сочетанием стереотипных реакций, которые обеспечивают организму пострадавших устойчивость не только к стрессорному агенту, но и к другим повреждающим факторам.

Общий адаптационный синдром (ОАС) протекает в три стадии:

*Первая стадия* – стадия «тревоги», представляет собой встряску всего организма и возникает, когда создается угроза гомеостазу. Стадия продолжается от 6 до 48 часов и, в свою очередь, состоит из подстадий шока и противошока.

*Стадия «устойчивости»* (адаптации или резистентности) наступает, если продолжающееся стрессорное воздействие сопоставимо с реакциями адаптации. Признаки, характерные для реакции

тревоги исчезают, а сопротивляемость организма становится выше нормы.

Если воздействие стрессора будет продолжаться или будет очень сильным, то адаптивные механизмы исчерпывают себя и наступает *третья стадия* – «истощения». Третья стадия ОАС не является обязательной, так как адаптация может завершиться и второй стадией, приведя к нормализации функций организма. Если же нет, то организм вступает в третью стадию. Трехфазная природа ОАС имеет большое практическое значение, поскольку показывает, что адаптационные возможности организма не безграничны и в условиях длительного стресса неизбежно наступает их истощение. При молниеносном развитии стресса, гибель организма может произойти и на первой стадии ОАС, вследствие шока [1].

Человеческий организм располагает рядом систем, препятствующих чрезмерной активации стрессовых механизмов и реализации повреждающих эффектов избыточных концентраций стресс-гормонов. Это так называемые стресс-лимитирующие механизмы. Стресс-лимитирующие системы могут быть подразделены на центральные, главная задача которых состоит в ограничении активации центральных звеньев стресс-системы, и периферические, действие которых направлено на повышение устойчивости клеточных структур и органов к повреждениям [2].

Серотонинергическая система принимает непосредственное участие в центральных стресс-лимитирующих механизмах. Под влиянием стресса усиливается образование этого медиатора в гипоталамусе, «голубом пятне» и в областях, тесно связанных с лимбической системой [3]. При этом, серотонин, как и опиаты, тормозит адренергические эффекты и обладает модулирующим эффектом в отношении боли [4].

Нитроксидаергическая система участвует в регуляции стресс-реакции, препятствуя ее чрезмерной активации, оказывая воздействие как на ее центральные, так и на периферические звенья [5].

При стрессах, вызванных действием разных факторов, имеет место увеличение синтеза оксида азота, который способен ограничивать выброс гипофизарных стресс-гормонов, блокировать выброс катехоламинов из надпочечников и симпатических нервных окончаний. Оксид азота способен ограничивать повреждения при стресс-реакции путем подавления свободнорадикального окисления за счет повышения активности антиоксидантных ферментов и усиления экспрессии кодирующих их генов. Кроме того, оксид азота сам обладает антиоксидантными свойствами. При этом оксид азота активизирует синтез цитопротекторных белков теплового шока, или стресс-белков, которые, как известно, являются важной системой защиты клеток от стрессорных повреждений. Оксид азота наряду с простагландинами группы E и простаглицлином играет важную роль в предупреждении адгезии и агрегации тромбоцитов, что может определять его защитное действие при стрессорной активации тромбообразования у больных с ишемическим инсультом.

Продолжительность уравнивания структурных повреждений развертыванием ОАС, при проведении интенсивной терапии, может быть минимизирована 54 часами: 6 часов адаптационной стабилизации внутриклеточных структур для подготовки к регенерации и 48-часовой оптимальный период 2-х клеточных циклов. Таким образом, об эффективности проводимой интенсивной терапии можно судить, если стадия резистентности ОАС, обеспечивающая энергоструктурный баланс, будет достигнута на 3-тй постагрессивные сутки [6].

**Цель исследования.** Изучить динамику изменений показателей серотонинергической и нитроксидаергической систем на стадиях развития общего адаптационного синдрома, у больных с ишемическим инсультом, во время проведения интенсивной терапии.

**Материалы и методы исследования.** Исследование проведено 16 больным с ишемическим

инсультом (средний возраст  $62,5 \pm 2,8$  лет) в условиях отделения нейрореанимации «6-я городская клиническая больница» г. Запорожье. Из них мужчин 10 (62,5%) – средний возраст ( $64,6 \pm 4,1$ ) лет; женщин – 6 (37,5%) – средний возраст ( $59,0 \pm 2,3$ ) лет.

От каждого пациента или его родственника получено письменное согласие на проведение исследования, согласно рекомендациям этических комитетов по вопросам биомедицинских исследований, законодательства Украины об охране здоровья и Хельсинкской декларации 2000 г., директивы Европейского общества 86/609 об участии людей в медико-биологических исследованиях.

Контрольная группа представлена 14 добровольцами (средний возраст  $35,1 \pm 2,7$ ) лет, из них мужчин 8 (57,2%) – средний возраст ( $38,5 \pm 4,1$ ) лет; женщин – 6 (43,7%) – средний возраст ( $42,8 \pm 3,6$ ) лет.

Тяжесть ишемического инсульта, оцениваемая по шкале тяжести инсульта Национальных институтов здоровья США (National Institutes of Health Stroke Scale – NIHSS) соответствовала среднетяжелому мозговому инсульту ( $9,3 \pm 0,5$  баллов) [7]. Достоверных различий по степени тяжести ишемического инсульта между мужчинами и женщинами не выявлено.

При оценке степени неврологического дефицита на 3-й день после госпитализации, на фоне проводимой интенсивной терапии [7], выявлена значимая положительная динамика у 10-ти пациентов.

У 4-х больных положительной динамики на фоне лечения не отмечалось. Двое пациентов умерли в отделении до 3-х суток после госпитализации (1 мужчина и 1 женщина), вследствие развития 3-й стадии ОАС (стадии истощения), смертность составила 12,5% от числа всех госпитализированных.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Как видно из **таблицы**, уровень серотонина, находился в границах нормальных значений, но на 1-е сутки (стадия тревоги) пребывания больных в отделении нейрореанимации превышал значения

Изменение показателей серотонинергической и нитроксидаергической систем, у больных с ишемическим инсультом

Показатель, единицы измерения	Контрольная группа	Отделение нейрореанимации		
		Сутки 1	Сутки 2	Сутки 3
Серотонин, $\text{мкмоль} \cdot \text{л}^{-1}$ (границы нормы $0,02-2,00 \text{ мкмоль} \cdot \text{л}^{-1}$ )	$0,27 \pm 0,02$	$0,30 \pm 0,06$	$0,25 \pm 0,04$	$0,26 \pm 0,07$
$\text{NO}_2$ , $\text{мкмоль} \cdot \text{л}^{-1}$ (границы нормы $1,5-25,0 \text{ мкмоль} \cdot \text{л}^{-1}$ )	$5,81 \pm 0,35$	$6,24 \pm 0,74$	$5,66 \pm 0,77$	$3,16 \pm 0,64^*$
$\text{NO}_3$ , $\text{мкмоль} \cdot \text{л}^{-1}$ (границы нормы $7,5-70,0 \text{ мкмоль} \cdot \text{л}^{-1}$ )	$13,53 \pm 1,16$	$12,34 \pm 1,78$	$14,20 \pm 1,85$	$11,75 \pm 1,78$
$\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ , $\text{мкмоль} \cdot \text{л}^{-1}$ (границы нормы $9,0-95,0 \text{ мкмоль} \cdot \text{л}^{-1}$ )	$19,35 \pm 1,40$	$18,57 \pm 1,62$	$19,86 \pm 1,94$	$14,71 \pm 1,49^*$

**Примечание:** \* –  $p < 0,05$  в сравнении с контрольной группой.

контрольной группы. Со 2-х суток пребывания больных в отделении нейрореанимации и в дальнейшем, отмечалось уменьшение уровня серотонина, вследствие наступления стойкой стадии резистентности.

Показатели нитроксидергической системы, за исключением  $\text{NO}_2$  ( $\text{мкмоль}\cdot\text{л}^{-1}$ ) были ниже значений контрольной группы, хотя не выходили за рамки уровня нормы. Однако, начиная со 2-х суток лечения больных в отделении нейрореанимации и в дальнейшем, отмечалось уменьшение показателей нитроксидергической системы ( $\text{NO}_2$ ,  $\text{мкмоль}\cdot\text{л}^{-1}$  и  $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ ,  $\text{мкмоль}\cdot\text{л}^{-1}$ ), что носило статистически достоверный характер ( $p < 0,05$ ) и характеризовалось развитием стабильной адаптивности.

Интенсивная терапия применялась согласно приказу Министерства здравоохранения Украины от 03.08.2012 № 602 «Унифицированный клинический протокол медицинской помощи – ишемический инсульт (экстренная, первичная, вторичная (специализированная) медицинская помощь, медицинская реабилитация)» и состояла из следующего алгоритма [7]:

1. Контроль витальных функций.
2. Обеспечение адекватного газообмена.
3. Оценка тяжести ишемического инсульта.
4. Дифференцирование подтипа ишемического инсульта.
5. Инфузионная терапия.
6. Коррекция гемодинамики:
  - 6.1 Коррекция гипертензии;
  - 6.2 Коррекция гипотензии.

7. Нейропротекция:
  - 7.1 Первичная нейропротекция;
  - 7.2 Вторичная нейропротекция.
8. Антиагрегантная терапия.
9. Антикоагулянтная терапия.
10. Коррекция гипертермии.
11. Антибактериальная терапия.
12. Поддержание нормогликемии:
  - 12.1 Коррекция гипергликемии;
  - 12.2 Коррекция гипогликемии.
13. Зондовое энтеральное питание.
14. Специфическая интенсивная терапия:
  - 14.1 Интенсивная терапия отека-набухания головного мозга;
  - 14.2 Системный тромболизис.

#### Выводы.

1. Интенсивная терапия у больных с ишемическим инсультом может считаться эффективной, если на 3-ьи сутки заболевания достигнута стойкая стадия резистентности.
2. Уменьшение показателей серотонинергической и нитроксидергической систем, на стадиях развития общего адаптационного синдрома, характеризует эффективность интенсивной терапии.

#### Перспективы дальнейших исследований.

Изучение динамики изменений показателей серотонинергической и нитроксидергической систем, на стадиях развития общего адаптационного синдрома, у больных с ишемическим инсультом, во время проведения интенсивной терапии, может быть перспективным и будет являться целью наших дальнейших исследований.

### Литература

1. Порядин Г. В. Стресс и патология: Методическое пособие / Г. В. Порядин, Л. И. Зеличенко. – Москва, 2009. – 24 с.
2. Берсудский С. О. Избранные лекции по патофизиологии / С. О. Берсудский. – Саратов : Издательство СГМУ, 2004. – 304 с.
3. Порядин Г. В. Патофизиология – курс лекций: Учебное пособие / Г. В. Порядин, Ж. М. Салмаси, Ю. В. Шарпань [и др.]. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 592 с.
4. Чеснокова Н. П. Общая патология: Учебное пособие / Н. П. Чеснокова, В. В. Моррисон, Г. Е. Бриль. – Саратов : Издательство СМУ, 2002. – 263 с.
5. Манухина Е. Б. Депо оксида азота (NO) и его адаптивная роль в сердечно-сосудистой системе / Е. Б. Манухина, Г. Ф. Дауни, Р. Т. Маллет Р.Т. [и др.] // Патогенез. – 2012. – Т. 10, № 2. – С. 19–27.
6. Колесник Ю. М. Основы врачебной компетентности / Ю. М. Колесник, В. А. Туманский, Г. А. Шифрин. – Запорожье : Дикое Поле, 2013. – 374 с.
7. Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги «Ішемічний інсульт» – Наказ МОЗ України № 602 від 3.08.2012 // Практична ангіологія. – 2013. – № 1. – С. 23–53.

### References

1. Poryadin GV, Zelichenko LI. Stress i patologiya: Metodicheskoye posobiye. Moskva; 2009. 24 s.
2. Bersudskiy SO. Izbrannyye lektzii po patofiziologii. Saratov: Izdatel'stvo SGMU; 2004. 304 s.
3. Poryadin GV, Salmasi ZhM, Sharpan' YuV, i dr. Patofiziologiya – kurs lektsiy: Uchebnoye posobiye. Moskva: GEOTAR-Media; 2014. 592 s.
4. Chesnokova NP, Morrison VV, Bril' GE. Obshchaya patologiya: Uchebnoye posobiye. Saratov: Izdatel'stvo SMU; 2002. 263 s.
5. Manukhina YEB, Dauni GF, Mallet RT, i dr. Depo oksida azota (NO) i yego adaptivnaya rol' v serdechno-sosudistoy sisteme. Patogenez. 2012;10(2):19–27.

6. Kolesnik YuM, Tumanskiy VA, Shifrin GA. Osnovy vrachebnoy kompetentnosti. Zaporozh'ye: Dikoye Pole; 2013. 374 s.
7. Unifikovaniy klinichniy protokol medichnoy dopomogi «Ishemichniy insul't». Nakaz MOZ Ukraїni № 602 від 3.08.2012. Praktichna angiologiya. 2013;1:23–53.

УДК 616.831-008-07-039.77

### **ЗМІНА ПОКАЗНИКІВ СЕРОТОНІНЕРГІЧНОЇ ТА НІТРОКСИДЕРГІЧНОЇ СИСТЕМ НА СТАДІЯХ РОЗВИТКУ ЗАГАЛЬНОГО АДАПТАЦІЙНОГО СИНДРОМУ У ХВОРИХ З ІШЕМІЧНИМ ІНСУЛЬТОМ**

*Серіков К. В.*

**Резюме.** В роботі була досліджена динаміка змін показників серотонінергічної та нітроксидергічної систем на стадіях розвитку загального адаптаційного синдрому, у хворих на ішемічний інсульт, під час проведення інтенсивної терапії.

Інтенсивна терапія у критичних хворих з ішемічним інсультом може вважатися ефективною, якщо на 3-тю добу захворювання досягнута стадія резистентності загального адаптаційного синдрому. Зменшення показників серотонінергічної та нітроксидергічної систем, характеризує ефективність інтенсивної терапії.

**Ключові слова:** серотонінергічна та нітроксидергічна системи; загальний адаптаційний синдром; інтенсивна терапія.

UDC 616.831-008-07-039.77

### **CHANGES OF INDICATORS OF SEROTONINERGIC AND NITROXIDERGIC SYSTEMS AT THE STAGES OF DEVELOPMENT OF THE GENERAL ADAPTATION SYNDROME IN PATIENTS WITH ISCHEMIC STROKE**

*Serikov K.*

**Abstract.** The general adaptation syndrome that occurs in patients with ischemic stroke in response to hypoxic damage to neurons of the brain is characterized by a combination of stereotyped reactions that provides the body to the victims not only stability to the stressor agent, but also to other damaging factors.

It is now known that the serotonergic system participates in the central stress-limiting mechanisms, while the nitroxidergic system limits stress reactions, affecting both the central and peripheral links.

The aim of the study was to study the dynamics of changes in serotonergic system and nitroxidergic system, at the stages of general adaptation syndrome development, in patients with ischemic stroke, during intensive therapy.

16 critical patients with ischemic stroke were involved in the research (average age was  $62,5 \pm 2,8$  years) under conditions of neuroreanimation. Among these patients 10 (62,5%) are of average age ( $64,6 \pm 4,1$ ) years; among them women included 6 (37,5%) of the average age ( $59,0 \pm 2,3$ ) years.

The control group is represented by 14 volunteers (average age  $35,1 \pm 2,7$  years), among them 8 (57,2%) presented middle age ( $38,5 \pm 4,1$ ); there were 6 (43,7%) women. The average age was ( $42,8 \pm 3,6$ ) years.

The severity of ischemic stroke, assessed by the stroke scale of the National Institutes of Health Stroke Scale, coincided to a moderate cerebral stroke ( $9,3 \pm 0,5$  points).

When assessing the degree of neurological deficiency on the 3-rd day after hospitalization, against the background of the intensive therapy conducted, a significant positive dynamics was revealed in 10 patients. Four patients had no positive dynamics on intensive therapy. Two patients died earlier 3 days after admission (1 man and 1 woman), mortality was 12,5% of all hospitalized.

Against the background of the intensive therapy level of serotonin, was within the limits of normal values, but on the 1st day of hospital stay in the department of neuroreanimation exceeded the values of the control group. In 2 days later, there was a decrease in the level of serotonin, due to the onset of a resistant stage of resistance.

The nitroxidergic system, with the exception of  $\text{NO}_2$  ( $\mu\text{mol} \times \text{L}^{-1}$ ), was lower than the control group, although it didn't go beyond the norm. However, from 2 days onwards, there was a decrease in the nitroxidergic system ( $\text{NO}_2$ ,  $\mu\text{mol} \times \text{L}^{-1}$  and  $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ ,  $\mu\text{mol} \times \text{L}^{-1}$ ) values, which was statistically significant ( $p < 0,05$ ) and is characterized by the development of the stage of stable adaptation.

Thus, intensive therapy in patients with ischemic stroke can be considered effective if on the 3-rd day of the disease a stable stage of adaptability is achieved. The decrease in serotonergic and nitroxidergic systems, at the stages of development of the general adaptation syndrome is characterized by the efficiency of intensive therapy in patients with ischemic stroke.

**Keywords:** Serotonergic system; nitroxidergic system; general adaptation syndrome; ischemic stroke; intensive therapy.

Стаття надійшла 31.03.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування