

ДИНАМІКА ВМІСТУ КОРТИЗОЛУ ТА β -ЕНДОРФІНУ У ХВОРИХ НА ЦЕРЕБРАЛЬНИЙ ІШЕМІЧНИЙ ІНСУЛЬТ

В.О. Малахов, д-р мед. наук, професор;

В.О. Монастирський*, лікар-невролог;

О.І. Коленко**, канд. мед. наук, доцент

ХМАПО, м. Харків;

*Сумська міська клінічна лікарня №4, м. Суми;

**Медичний інститут Сумського державного університету, м. Суми

Метою даного дослідження є вивчення стану стрес-реалізуючих та стрес-лімітуючих механізмів у гострий період ішемічного інсульту. Методом імуноферментного аналізу визначено рівні стресорного гормону кортизолу та нейропептиду із стрес-лімітуючою дією β -ендорфіну в динаміці захворювання. Виявлено високі рівні кортизолу та β -ендорфіну в гострий період ішемічного інсульту, що свідчить про активацію гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної системи та системи ендогенних опіоїдних пептидів. Відмічено зв'язок кортизолу та β -ендорфіну із ступенем неврологічного дефіциту.

Ключові слова: стрес, ішемічний інсульт, кортизол, β -ендорфін

Целью данного исследования является изучение состояния стресс-реализующих и стресс-лимитирующих механизмов в остром периоде ишемического инсульта. Методом иммуноферментного анализа определены уровни стрессорного гормона кортизола и нейропептида со стресс-лимитирующим действием β -эндорфина в динамике заболевания. Выявлены высокие уровни кортизола и β -эндорфина в остром периоде ишемического инсульта, что свидетельствует об активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и системы эндогенных опиоидных пептидов. Отмечена связь кортизола и β -эндорфина с выраженностью неврологического дефицита.

Ключевые слова: стресс, ишемический инсульт, кортизон, β -ендорфин

ВСТУП

Гострі порушення мозкового кровообігу – одна з головних причин захворюваності та смертності у всьому світі. Церебральний ішемічний інсульт (ЦІІ) разом з ішемічною хворобою серця та онкологічними захворюваннями займає провідне місце серед причин захворюваності, смертності та інвалідизації населення України [1].

Останнім часом велика увага в патогенезі ЦІІ приділяється патобіохімічним змінам, які відіграють провідну роль у процесах раннього та відстроченого ушкодження мозкової тканини [2]. Дані клініко-експериментальних досліджень свідчать про те, що такі порушення супроводжуються змінами гормонального гомеостазу. В умовах гострого стресу у відповідь на ушкодження головного мозку виникає реакція нейроендокринної системи [3], в основі якої лежить активація гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної та симпатoadреналової осей [4].

Патогенез багатьох захворювань на сучасному етапі розглядається з позицій дизрегуляції та дезадаптації. Деякі клініко-експериментальні дослідження останніх років повідомляють про гіперкортизолізм при ЦІІ [5, 6]. На сьогоднішній день ушкоджуючий вплив кортикостероїдів на клітини пов'язують з пригніченням експресії протиапоптозного фактору bcl-2 та інтенсифікацією процесів апоптозу [6,7,8]. Надмірні гормональні зміни спричиняють комплекс циркуляторних та метаболічних порушень, первинно компенсаторний акт стає «хворобою адаптації» [2, 9].

Разом із системами, які реалізують стрес-реакцію, відбувається активація стрес-лімітуючих систем. Однією з найважливіших стрес-лімітуючих систем в організмі є система ендогенних опіоїдних пептидів, найбільш активним її представником є β -ендорфін [3]. Відомо, що β -ендорфін діє на нейросекреторні клітини гіпоталамуса, гальмує вивільнення з них кортиколіберину та обмежує активність гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної осі [4].

Про стан системи β -ендорфіну при мозковому інсульті існує дуже мало праць, остаточно не з'ясовано роль β -ендорфіну при інфаркті мозку. В експерименті на щижанках з перев'язуванням сонних артерій та штучно викликанною церебральною ішемією було показано зниження імунореактивного β -ендорфіну в нейронах гіпокампу на 30 – 40% вже через 1 годину від початку ішемії, низькі рівні цього пептиду утримувались в експериментальних щижанок близько 1 тижня [10]. В іншому експерименті після перев'язування сонних артерій у щурів з подальшою церебральною ішемією був відмічений позитивний ефект агоніста опіоїдних рецепторів (DADLE – синтетичний енкефалін) щодо виживання нейронів та відновлення втрачених функцій [11]. З інших експериментальних праць [12, 13] навпаки відомо про підвищення рівнів β -ендорфіну при інфаркті мозку, його нейротоксичний вплив на мозкову тканину та позитивний ефект блокатора опіоїдних рецепторів налоксону. Ці дані є фрагментарними та суперечливими, вони не дозволяють сформулювати однозначну думку про нейропротективний чи нейротоксичний вплив β -ендорфіну при ЦП.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Враховуючи участь стрес-реалізуючої нейроендокринної системи в патогенезі ЦП, метою нашого дослідження було визначення стресорного гормону кортизолу та нейропептиду із стрес-лімітуючою дією β -ендорфіну в плазмі хворих на дану патологію.

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Під клінічним спостереженням перебувало 64 хворих на каротидний ішемічний інсульт у віці 40-70 років (середній вік $(59,80 \pm 0,68)$ років), які лікувались у неврологічному відділенні для хворих з порушеннями мозкового кровообігу Сумської міської клінічної лікарні №4. До обстеження було включено лише хворих, які були госпіталізовані в стаціонар у перші 24 години від початку захворювання. У дослідження не було включено хворих з повторними інсультами, порушенням свідомості глибше сонору та патологією ендокринної системи. Тяжкість стану хворих та ступінь неврологічного дефіциту було оцінено за шкалою NIHSS у 1-шу та 10-ту доби інсульту. Оцінка рівня неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS дозволила поділити усіх хворих на 4 клінічних групи:

A (n=7) – хворі на ЦП у відносно задовільному стані (середній бал за шкалою NIHSS $8,14 \pm 0,59$);

B (n=31) – хворі на ЦП у стані середнього ступеня тяжкості (середній бал за шкалою NIHSS $12,87 \pm 0,43$);

C (n=19) - хворі на ЦП у тяжкому стані (середній бал за шкалою NIHSS $15,37 \pm 0,66$);

D (n=7) - хворі на ЦП у дуже тяжкому стані (середній бал за шкалою NIHSS $18,14 \pm 0,63$).

Пацієнти отримували стандартну базисну та диференційовану терапію ішемічного інсульту. Контрольну групу становили 20 практично здорових осіб, які відповідали за статтю та віком пацієнтам основної групи. Рівень кортизолу визначали у плазмі крові у 1-шу та 10-ту доби ЦП методом імуноферментного аналізу за допомогою стандартних наборів

виробництва «DRG» (США). Вміст β-ендорфіну в плазмі крові у 1-шу та 10-ту доби інсульту визначали методом імуноферментного аналізу з використанням наборів виробництва «Peninsula Laboratories, Inc.» (США).

Статистичну обробку отриманих результатів було виконано за допомогою пакета статистичного аналізу Statistica 8. Було визначено середнє значення (M), стандартну помилку (m), проведено кореляційний аналіз. Порівняння вибірок здійснено із застосуванням критерію Стьюдента (t) та коефіцієнта кореляції (r).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Оцінюючи сумарний клінічний бал за шкалою NIHSS, можна відмітити достовірне ($p < 0,05$) його зниження у пацієнтів на 10-ту добу інсульту ($9,89 \pm 0,62$) порівняно з першим днем ($14,86 \pm 0,72$).

При дослідженні вмісту кортизолу було виявлено достовірне підвищення його рівнів у пацієнтів у дебюті інсульту ($817,86 \pm 11,25$) нг/мл та на 10-й день захворювання ($625,98 \pm 15,04$) нг/мл порівняно з контролем ($70,89 \pm 3,73$) нг/мл). Оцінюючи динаміку кортизолу впродовж перших 10 днів інсульту, можна відмітити достовірне зниження його вмісту у плазмі крові на 10-ту добу порівняно з вихідними рівнями (табл. 1).

Таблиця 1 – Вміст кортизолу в плазмі крові хворих на ЦПІ ($M \pm m$)

Показник	1-ша доба	10-та доба
Кортизол, нг/мл	$817,86 \pm 11,25^*$	$625,98 \pm 15,04^{*\wedge}$
Контроль, нг/мл	$70,89 \pm 3,73$	
<i>Примітка.</i> * - $p < 0,05$ щодо контролю; ^ - $p < 0,05$ щодо показників у 1-шу добу		

Для більш детальної характеристики вмісту кортизолу проведено вивчення динаміки його змін у хворих на ЦПІ залежно від ступеня тяжкості захворювання (табл. 2).

Таблиця 2 – Динаміка вмісту кортизолу у хворих на ЦПІ залежно від ступеня тяжкості захворювання ($M \pm m$, нг/мл)

Термін дослідження	Ступінь тяжкості ЦПІ			
	A	B	C	D
1-ша доба	$708,26 \pm 14,70^*$	$803,06 \pm 12,26^*$	$839,37 \pm 20,64^*$	$934,60 \pm 22,29^*$
10-та доба	$433,49 \pm 14,80^{*\wedge}$	$531,08 \pm 13,53^{*\wedge}$	$665,12 \pm 17,78^{*\wedge}$	$761,09 \pm 21,33^{*\wedge}$
Контроль	$70,89 \pm 3,73$			
<i>Примітка.</i> Усі показники достовірні ($p < 0,05$) відносно контролю. * - $p < 0,05$ відносно контролю; ^ - $p < 0,05$ між показниками у 1-шу та 10-ту доби інсульту всередині групи				

У всіх групах хворих на ЦПІ за ступенем тяжкості виявлено достовірне підвищення рівнів кортизолу відносно контролю в дебюті захворювання та на 10-ту добу ($p < 0,05$). Максимальні значення кортизолу в дебюті захворювання відмічено у дуже тяжких хворих ($934,60 \pm 22$) нг/мл, що відображає тяжкий дистрес з проявами гіперкортизолізму та узгоджується з даними літератури [5,6]. У всіх підгрупах за ступенем тяжкості виявлено достовірне зниження рівнів кортизолу на 10-ту добу ЦПІ ($p < 0,05$). Високі рівні кортизолу свідчать про активацію стрес-реалізуючої гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної системи у відповідь на ішемічне ушкодження головного мозку.

Дослідження вмісту β -ендорфіну в плазмі крові хворих на ЦПІ (табл. 3) показало достовірне підвищення його рівнів у 1-шу добу інсульту ($3,49 \pm 0,12$) нг/мл та на 10-й день захворювання ($2,76 \pm 0,16$) нг/мл порівняно з контролем ($0,62 \pm 0,03$) нг/мл. Це свідчить про активацію стрес-лімітуючої системи ендогенних опіоїдних пептидів при ЦПІ, яка має адаптивний характер та спрямована на обмеження стресорних ушкоджень. На 10-ту добу інсульту спостерігалось достовірне зниження рівнів β -ендорфіну ($2,76 \pm 0,16$ нг/мл) порівняно з концентраціями цього пептиду в 1-й день ЦПІ. На 10-ту добу інсульту знижується активність стрес-реалізуючої гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної системи, отже, і потреба в стрес-лімітуючих впливах СЕОП виявляється меншою.

Таблиця 3 - Вміст β -ендорфіну в плазмі крові хворих на ЦПІ ($M \pm t$)

Показник	1-ша доба	10-та доба
β -ендорфін, нг/мл	$3,49 \pm 0,12^*$	$2,76 \pm 0,16^{\wedge}$
Контроль, нг/мл	$0,62 \pm 0,03$	
<i>Примітка:</i> * - $p < 0,05$ щодо контролю; \wedge - $p < 0,05$ щодо показників у 1-шу добу		

Для більш детальної характеристики вмісту β -ендорфіну проведено вивчення динаміки його змін у хворих на ЦПІ залежно від ступеня тяжкості захворювання (табл. 4).

Таблиця 4 – Динаміка вмісту β -ендорфіну у хворих на ЦПІ залежно від ступеня тяжкості захворювання ($M \pm t$, нг/мл)

Термін дослідження	Ступінь тяжкості ЦПІ			
	A	B	C	D
1-ша доба	$2,21 \pm 0,12^*$	$3,09 \pm 0,10^*$	$4,09 \pm 0,14^*$	$4,91 \pm 0,19^*$
10-та доба	$0,74 \pm 0,15^{\wedge}$	$2,18 \pm 0,08^{\wedge}$	$3,82 \pm 0,15^*$	$3,82 \pm 0,15^*$
Контроль	$0,62 \pm 0,03$			
<i>Примітка:</i> Усі показники достовірні ($p < 0,05$) відносно контролю. * - $p < 0,05$ відносно контролю; \wedge - $p < 0,05$ між показниками у 1-шу та 10-ту доби інсульту всередині групи				

У всіх групах хворих на ЦПІ за ступенем тяжкості виявлено достовірне підвищення рівнів β -ендорфіну відносно контролю ($p < 0,05$). Максимальні значення β -ендорфіну в дебюті захворювання відмічено у дуже тяжких хворих ($4,91 \pm 0,19$) нг/мл).

У хворих на ЦПІ легкого та середньотяжкого ступенів було виявлено достовірно більш низькі значення β -ендорфіну на 10-ту добу порівняно з відповідними показниками в дебюті захворювання ($p < 0,05$).

У хворих на ЦПІ тяжкого та дуже тяжкого ступенів спостерігалася лише тенденція до зниження рівнів β -ендорфіну на 10-ту добу інсульту, яка не досягала ступеня достовірності ($p > 0,05$), що є відображенням тяжкого дистресу.

Таким чином, початок ішемічного інсульту супроводжується підвищенням продукції нейропептиду β -ендорфіну внаслідок активації стрес-лімітуючої системи ендогенних опіоїдних пептидів у відповідь на ушкодження головного мозку. Із зростанням тяжкості інсульту зростають рівні цього нейропептиду у хворих.

На особливу увагу заслуговує те, що максимальний вміст β -ендорфіну зареєстровано у хворих на ЦПІ дуже тяжкого ступеня. У цій групі логічно було б чекати на зниження вмісту пептиду, що свідчило б про виснаження стрес-лімітуючої опіоїдгергічної системи. Оскільки рівень

пептиду у плазмі крові відображає ступінь його використання організмом, можна вважати, що високі рівні β -ендорфіну свідчать про відсутність його адекватного застосування. Ймовірно, опіюїдні пептиди за умов дистресу, досягнувши «критичної» концентрації, спричиняють стан «ендогенної опіюїдної депресії» та починають чинити нейротоксичну дію [10].

Кореляційний аналіз взаємозв'язків між визначеними медіаторами стрес-відповіді та ступенем неврологічного дефіциту при ЦП виявив певні особливості. Отримано достовірні прямі кореляційні зв'язки між ступенем неврологічного дефіциту та рівнями кортизолу ($r=+0,48$; $p<0,05$), між ступенем неврологічного дефіциту та рівнями β -ендорфіну ($r=+0,61$; $p<0,05$). Це підтверджує ушкоджуючий вплив надмірної стрес-реакції, яка під час гострої церебральної ішемії являє собою тяжкий дистрес з цитотоксичною та проапоптозною дією стресорних гормонів, що знаходить своє відображення на сумарному клінічному балі та ступені неврологічного дефіциту.

Крім того, виявлено достовірний прямий кореляційний зв'язок концентрацій кортизолу з рівнями β -ендорфіну в плазмі крові хворих на ЦП ($r=+0,46$; $p<0,05$). Це свідчить про залежність потужності стрес-лімітуючих механізмів від вихідної активності стрес-реалізуючої гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної системи при ЦП.

ВИСНОВКИ

Проведене дослідження показало, що гостре порушення мозкового кровообігу супроводжується стереотипною стрес-реалізуючою реакцією нейроендокринної системи, яка полягає в активації гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної гормональної осі. Виявлені високі рівні кортизолу в плазмі крові хворих на ЦП свідчать про напруженість нейроендокринної відповіді на ішемічне ушкодження головного мозку, прямо пропорційну тяжкості стану хворих. Показано активацію стрес-лімітуючої системи β -ендорфіну у відповідь на гостру церебральну ішемію. Надмірні концентрації цього пептиду утримувались у хворих на ЦП тяжкого і дуже тяжкого ступенів не тільки в дебюті захворювання, а й у динаміці спостереження без тенденції до зниження, що є відображенням тяжкого дистресу. Виявлено залежність потужності стрес-лімітуючої відповіді від вихідної активності стрес-реалізуючої гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної системи. Враховуючи зв'язок кортизолу та β -ендорфіну із ступенем неврологічного дефіциту, можна думати про їх вплив на перебіг ЦП та розглядати ці показники як діагностичні критерії тяжкості перебігу захворювання.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ У ДАНОМУ НАПРЯМКУ

Враховуючи вплив медіаторів стрес-системи на перебіг ЦП, подальше детальне дослідження активності стрес-реалізуючих та стрес-лімітуючих механізмів в умовах гострої церебральної ішемії відкриває перспективи для розроблення нових терапевтичних стратегій, зокрема стрес-протективної терапії.

SUMMARY

DYNAMICS OF THE MAINTENANCE OF CORTISOL AND β -ENDORPHIN IN CEREBRAL ISCHEMIC STROKE PATIENTS

V.O. Malakhov, V.O. Monastyrskiy, O.I. Kolenko

The aim of this research is studying the stress-realizing and stress-limiting mechanisms in acute stroke patients. Immune-enzyme analysis method was used to determine blood levels of stressor hormone cortisol and the peptide with stress-limiting properties -endorphin in dynamics of the disease. There are high levels of cortisol and β -endorphin revealed in acute ischemic stroke

patients, which testify about activation of hypothalamic-pituitary-adrenal system and system of endogenous opioid peptides. There was reveal interrelation of with degree of neurological deficiency.

Key words: *stress, cerebral ischemic damage, cortisol, β -endorphin.*

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Мищенко Т.С. Анализ состояния распространенности, заболеваемости и смертности от цереброваскулярных заболеваний в Украине [Текст] / Т.С. Мищенко // Судинні захворювання головного мозку. – 2007. - №3. – С. 2 – 4.
2. Гусев Е.И. Ишемия головного мозга [Текст] / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова. - М.: Медицина, 2001. – 328 с.
3. Kvetnansky R. Stress, Neurotransmitters, and Hormones. Neuroendocrine and Genetic Mechanisms [Text] / R. Kvetnansky, G. Aguilera, D. Goldstein // Annals of the New York Academy of Sciences. – 2008. - №109. – P. 450 – 456.
4. Fink G. Encyclopedia of Stress [Text] : Four-Volume Set, Volume 1 – 4. – New York. – Academic Press, 2007.
5. Schwarz S., Schwab S., Klinga K. Neuroendocrine changes in patients with acute space occupying ischaemic stroke [Text] / S. Schwarz, S. Schwab, K. Klinga // Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. – 2003. - №74. – P. 725 – 727.
6. Johansson A. Cortisol axis abnormalities early after stroke-relationships to cytokines and leptin [Text] / A. Johansson, B. Ahren, B. Nasman et al. // Journal of Internal Medicine. – 2000. – Vol. 247, №2. – P. 179 – 187.
7. Sapolsky R.M. Glucocorticoids, Stress and their Adverse Neurological Effects: Relevance to Aging [Text] / R.M. Sapolsky // Experimental Gerontology. – 1999. - №34. – P. 721 – 732.
8. Pajovic S.B. Neuroendocrine and oxidoreductive mechanisms of stress induced cardiovascular diseases [Text] / S. B. Pajovic, M.B. Radojeic, D.T. Kanazir // Physiological Research. – 2008. – Vol. 57, №3. – P. 2 – 15.
9. Трошин В.Д. Стресс и стрессогенные расстройства. Диагностика, лечение и профилактика [Текст] / В. Д. Трошин. – М.: Медицинское информационное агентство, 2007. – 704 с.
10. Faden A.I. Neurotoxic versus neuroprotective actions of endogenous opioid peptides: implications for treatment of CNS injury [Text] / A.I. Faden // NIDA Research Monographs. – 1996. - №163. – P. 318 – 330.
11. Herbert J. Do corticosteroids damage the brain? [Text] / J. Herbert, I.M. Goodyer, A.B. Grossman et al. // Journal of Neuroendocrinology. – 2006. - Vol. 18. – P. 393 – 411.
12. Hsueh C.-M., Kuo J.-S., Cheng S.-F. Ischemia-reperfusion induced changes of hypothalamic-pituitary-adrenal activity is opioid related in Sprague-Dawely rat [Text] / Chi-Mei Hsueh, Jon-Son Kuo, Sung-Fong Cheng // Neuroscience Letters. – 2003. – Vol. 349, №3. – P. 155 – 158.
13. Furui T. Alterations in Na⁺-K⁺-ATP-ase activity and β -endorphin content in acute ischemic brain with and without naloxone treatment [Text] / T. Furui, I. Tanaka, K. Iwata // Journal of Neurosurgery. – 1990. – Vol. 72, №3. – P. 458 – 459.
14. Iwata M. Effects of delta-opioid receptor stimulation and inhibition on hippocampal survival in a rat model of forebrain ischaemia [Text] / M. Iwata, S. Inoue, M. Kawaguchi et al. // British Journal of Anaesthesia. – 2007. - №99 (4). – P. 538 – 546.

Надійшла до редакції 30 червня 2009 р.