

Abstract

V. Lychko,
Sumy State University, Sumy,
Ukraine

BIOPHYSICAL MARKERS OF ISCHEMIC STROKE

An important and influential factor that directly affects the severity of ischemic stroke (IS) and determines its outcome is the functional state of the membrane-receptor complex (MRC) of cells. One of the most important criteria for assessing this parameter is the β -adrenergic activity of cytoplasmic membranes (β -ARM), which plays a leading role in the pathogenesis of IS. The article presents the results of a comprehensive study of the peculiarities of changes in the structural and functional characteristics of brain tissue and β -adrenoceptors in the acute period of IS to optimize diagnosis.

Measurement of changes in the osmotic resistance of erythrocytes (ORE) under the action of β -blockers was determined by photoelectron colorimetry.

The work was based on the materials of a comprehensive examination of 350 patients with the new-onset IS on the 1st, 10th and 21st day of the disease. The severity of the condition and the degree of neurological deficit were objectified using the stroke scale of the National Institutes of Health (NIHSS) with a score in the first hours of the disease, in the dynamics of treatment on the 10th and 21st day.

All patients were divided into 2 clinical groups: 1st ($n = 183$) – patients in moderate severity condition (mean score on the NIHSS scale 11.74 ± 0.33); 2nd ($n = 167$) – patients in severe condition (mean score on the NIHSS scale 24.06 ± 0.29).

As a result of the study, the indicators of β -ARM of the control group were within normal limits (15.3 ± 4.4 SU), which corresponds to normal β -ARM. In patients with moderate IS, the indicator exceeded the control values by 1.97 times, which is typical for the average degree of β -ARM (21–40 SU), and in severe – 2.8 times and was characterized by a low degree of β -ARM (> 41 SU). An unfavorable sign for the prognosis of the acute period of IS was represented by a further increase in the levels of β -ARM in the dynamics, which was observed in clinically severe patients.

Keywords: adrenergic activity, ischemia, erythrocyte, receptor.

Corresponding author: volodychko@gmail.com

Резюме

В. С. Личко,
Сумський державний університет,
м. Суми, Україна

БІОФІЗИЧНІ МАРКЕРИ ІНФАРКТУ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

Важливим і потужним чинником, який на пряму впливає на тяжкість перебігу інфаркту головного мозку (ІГМ) та визначає його вихід, є функціональний стан мембрано-рецепторного комплексу (МРК) клітин. Одним із найважливіших критеріїв оцінки даного параметру є β -адренергічна активність цитоплазматичних мембран (β -АРМ), що відіграє провідну роль у патогенезі ІГМ. В статті наведені результати комплексного вивчення особливостей змін структурно-функціональних характеристик мозкової тканини та β -адренорецепції в гострому періоді інфаркту головного мозку для оптимізації діагностики.

Вимірювання змін осмотичної резистентності еритроцитів (ОРЕ) під дією β -адреноблокаторів (β -АБ) визначали методом фотоелектронної колориметрії.

Основою роботи були матеріали комплексного обстеження 350 хворих із першим у житті ІГМ на 1-у, 10-у та 21-у добу захворювання. Тяжкість стану і ступінь неврологічного дефіциту об'єктивізували за допомогою шкали інсульту Національного інституту здоров'я США (NIHSS) з оцінкою балів у перші години захворювання, в динаміці лікування на 10-ту та 21-шу добу.

Всі хворі були розділені на 2 клінічні групи: І-ша ($n = 183$) – хворі в стані середнього ступеня тяжкості (середній бал за шкалою NIHSS $11,74 \pm 0,33$); В ($n = 167$) – хворі в тяжкому стані (середній бал за шкалою NIHSS $24,06 \pm 0,29$).

В результаті проведеного дослідження було встановлено, що показники β -АРМ осіб контрольної групи знаходилися в межах норми ($15,3 \pm 4,4$ УО), що відповідає нормальній β -АРМ. У хворих із середнім ступенем тяжкості ІГМ показник перевищував контрольні значення в 1,97 рази, що характерне для середнього ступеня β -АРМ (21–40 УО), а у тяжких – в 2,8 разів і характеризувався низьким ступенем β -АРМ (> 41 УО). Неприятливою для прогнозу виходу гострого періоду ІГМ ознакою стало подальше підвищення рівнів β -АРМ в динаміці, що спостерігалось у клінічно тяжких хворих.

Ключові слова: адренергічна активність, ішемія, еритроцит, рецептор.

Автор, відповідальний за листування: volodychko@gmail.com

Вступ

Важливим і потужним чинником, який на пряму впливає на тяжкість перебігу інфаркту головного мозку (ІГМ) та визначає його вихід, є функціональний стан мембрано-рецепторного комплексу (МРК) клітин не тільки в зоні ураження, а й у всьому організмі [1, 2]. Одним із найважливіших критеріїв оцінки даного параметру є β -адренергічна активність цитоплазматичних мембран (β -АРМ), що також відіграє провідну роль у патогенезі ІГМ [3, 4].

Вивчення структурно-функціональних змін деяких параметрів тканини мозку за умов гострої церебральної ішемії, що в значному ступені

корелюють із порушеннями їх електрофізичних характеристик, відкриває широкі перспективи для використання біофізичних методів в ангіоневрології [5]. Про це свідчать результати досліджень останнього десятиріччя, в яких була доведена наявність стабільних змін гідратного оточення біологічних молекул пошкоджених тканин, що радикально можуть змінювати метаболізм клітин [6–8].

Враховуючи, що реакція клітинної мембрани як цілісної системи на рецепторопосередкований регуляторний сигнал визначається адекватністю інтегрального сполучення окремих ланок трансмембранної передачі цього

сигналу [9, 10], особлива увага була приділена розробці методичних підходів, які б оцінювали кінцевий ефекторний механізм на рівні цілої клітини.

В зв'язку з цим, використання методу фотоелектронної колориметрії для вивчення β -АРМ представляється досить перспективною й актуальною задачею.

Метою роботи було комплексне вивчення особливостей змін структурно-функціональних характеристик мозкової тканини та β -адренорецепції в гострому періоді інфаркту головного мозку для оптимізації діагностики.

Матеріали і методи дослідження. Вимірювання змін осмотичної резистентності еритроцитів (ОРЕ) під дією β -адреноблокаторів (β -АБ) визначали методом фотоелектронної колориметрії. Статистичну обробку результатів експериментальних досліджень здійснювали за допомогою програми Statistica 6.0.

Основою роботи були матеріали комплексного обстеження 350 хворих із першим у житті ІГМ на 1-у, 10-у та 21-у добу захворювання. Критеріями відбору хворих були: вік від 46 до 79 років; перший у житті ІГМ з локалізацією в басейні кровопостачання середньої мозкової артерії; госпіталізація хворого до 24 год від початку захворювання; результати МРТ-дослідження, що виключали внутрішньочерепний крововилив або інше не ішемічне ураження головного мозку; підпис інформованої згоди на участь у дослідженні пацієнтом або його рідними.

Особи чоловічої статі склали 185 хворих (52,8 %), жіночої – 165 (47,2 %). Середній вік обстежених хворих склав $65,2 \pm 0,7$ років (межі коливань від 46 до 79 років). Як групу порівняння додатково було обстежено 30 умовно здорових осіб (17 чоловіків і 13 жінок, середній вік – $60,4 \pm 0,8$ років), що однорідні за статтю та віком із групою хворих на ІГМ.

Тяжкість стану і ступінь неврологічного дефіциту об'єктивізували за допомогою шкали інсульту Національного інституту здоров'я США (NIHSS) з оцінкою за 15 показниками, що виражалася в балах у перші години захворювання, в динаміці лікування на 10-ту та 21-шу добу.

На підставі цього всі хворі були розділені на 2 клінічні групи: 1-ша ($n = 183$) – хворі в стані середнього ступеня тяжкості (середній бал за шкалою NIHSS $11,74 \pm 0,33$); В ($n = 167$) – хворі в тяжкому стані (середній бал за шкалою NIHSS $24,06 \pm 0,29$).

Забір крові здійснювався під час госпіталізації хворих у стаціонар до початку медикаментозного лікування. Для контрольної групи за допомогою колориметричного методу були отримані значення середнього показника β -АРМ_{сер}, що наведений для валідації адренергічного стану мембран еритроцитів контрольної групи.

Результати дослідження. Загальне значення β -АРМ_{сер} в контрольній групі склало $15,3 \pm 4,4$ УО, що відповідає літературним даним [5]. Значення показника в групі всіх хворих на ІГМ на 1-шу, 10-ту і 21-шу добу захворювання виявилися достовірно ($p < 0,05$) вищими за контрольні. Значення β -АРМ_{сер} в групі всіх хворих у дебюті захворювання склали $36,3 \pm 3,72$ УО, на 10-ту добу – $25,68 \pm 3,32$ УО та на 21-шу – $19,73 \pm 3,48$ УО.

На 10-ту добу захворювання у групі всіх хворих спостерігалось значне зниження β -АРМ_{сер} порівняно з показниками на 1-шу добу, але воно не досягало рівня достовірності, а на 21-шу добу – даний показник практично наближався до контрольних значень ($p < 0,05$).

Отримані результати вказують на знижену здатність адренорецепторів (АРц) на мембранах еритроцитів зв'язувати блокатори внаслідок ефекту десенсibiliзації, що відмічається вже з 1-ї доби захворювання та узгоджується з літературними даними про пошкодження МРК у відповідь на гіпоксію (17).

У всіх підгрупах за ступенем тяжкості було виявлене достовірне зниження значень β -АРМ_{сер} в динаміці відносно показників на 1-шу добу під час госпіталізації ($p < 0,05$). У хворих на ІГМ середнього ступеня тяжкості показник на 10-ту добу захворювання знижувався у порівнянні з 1-шою добою після появи гострої неврологічної симптоматики в середньому на 4 УО. Це можна пояснити тим, що при незначному ураженні адренореактивної системи за умов гіпоксичного стресу МРК клітин здатен більш легко та швидше відновлюватися, ніж при тяжкому пошкодженні.

У хворих 2-ї групи із тяжким ступенем ІГМ також були виявлені більш низькі значення β -АРМ_{сер} на 10-ту добу у порівнянні з відповідними показниками 1-ї групи. У відсотковому вираженні значення показника у хворих на тяжкий ІГМ на 10-ту добу знижувався на 25,4 %.

Якщо оцінювати динаміку значення β -АРМ_{сер} на 21-шу добу лікування, то можна простежити позитивні зміни показника, що наближався до контрольних значень, практично в

обох групах хворих. Максимальні значення даного показника на 21-шу добу були виявлені у хворих на тяжкий ІГМ ($32,75 \pm 2,72$ УО), які отримували стандартне лікування, що все ще більше ніж у 2 рази перевищували контрольні значення.

Кореляційний аналіз взаємозв'язків значень β -АРМ_{сер} та сумарного клінічного балу за шкалою NIHSS також показав певні особливості. (рис. 1).

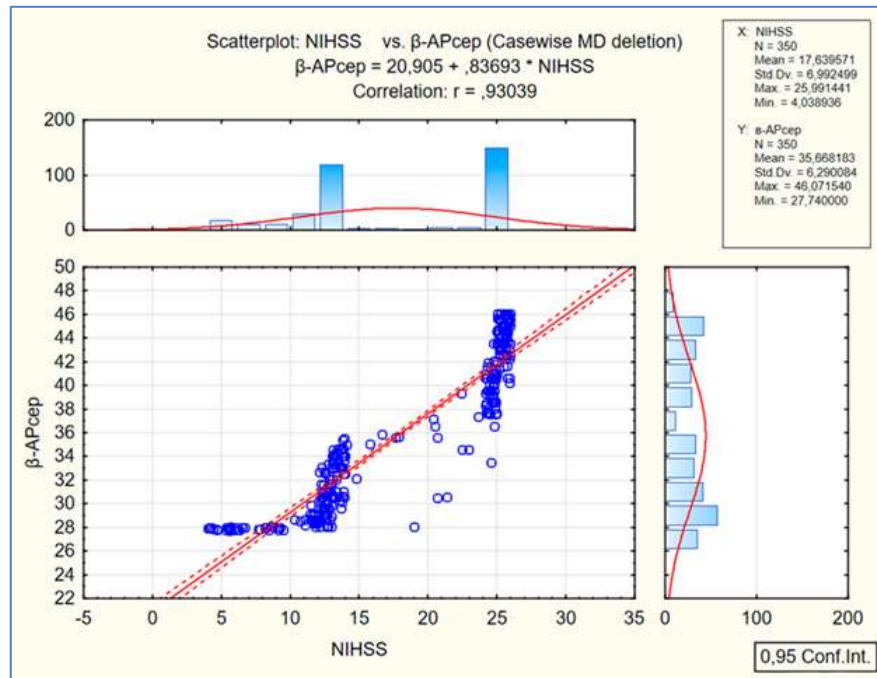


Рисунок 1 – Кореляційні взаємозв'язки значень β -АРМ_{сер} та ступеня неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS у хворих на ІГМ під час госпіталізації

Було виявлено прямий кореляційний зв'язок значень даного показника та рівня неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS у хворих на ІГМ в дебюті захворювання ($r = +0,93$; $p < 0,05$). В динаміці спостереження між цими показниками зберігався кореляційний зв'язок, який не втрачав своєї сили та напрямку ($r = +0,81$; $p < 0,05$). Також відмічений негативний достовірний зв'язок між β -АРМ та віком ($r = -0,63$; $p < 0,05$), що свідчить про виснаження резервів МРК в похилому віці.

Обговорення результатів. В результаті проведеного дослідження було встановлено, що показники β -АРМ осіб контрольної групи зна-

ходилися в межах норми (середній груповий показник склав $15,3 \pm 4,4$ УО), що згідно методики [11] відповідає нормальній β -АРМ (2–20 УО). У хворих із середнім ступенем тяжкості ІГМ показник перевищував нормальні значення в 1,97 рази, що характерне для середнього ступеня β -АРМ (21–40 УО), тобто вказує на знижену здатність АРц мембран еритроцитів зв'язувати β -АБ внаслідок ефекту десенсибілізації. Аналогічна ситуація спостерігалася з еритроцитами хворих із тяжким перебігом захворювання, де показник β -АРМ перевищував нормальні значення в 2,8 разів і характеризувався низьким ступенем β -АРМ (> 41 УО).

Висновки

У роботі на підставі комплексного клініко-неврологічного та біофізичного досліджень приведене теоретичне обґрунтування та нове вирішення актуального наукового завдання з визначення патогенетичної ролі гострої дисфункції мембрано-рецепторного комплексу клітин в розвитку змін функціонального стану адренергічної системи.

Несприятливою для прогнозу виходу гострого періоду ІГМ ознакою стало подальше підвищення рівнів β -АРМ_{сер} в динаміці, що спостерігалася у клінічно тяжких хворих.

Наявність негативного достовірного зв'язка між β -АРМ та віком дало можливість підтвердити залежні від віку механізми виснаження мембрано-рецепторного комплексу та їх прямий вплив на вихід ІГМ.

References (список літератури)

1. Bivard A, Parsons M. [Tissue is more important than time: insights into acute ischemic stroke from modern brain imaging] *Current Opinion in Neurology*. 2018; 31 (1): 23-27. doi: 10.1097/wco.0000000000000520.
2. Lees KR, Bornstein N, Diener HC et al. [Results of Membrane-activated Chelator Stroke Intervention Randomized Trial of DP-b99 in Acute Ischemic Stroke] *Stroke*. 2013; 44(3):580-584. doi: 10.1161/strokeaha.111.000013.
3. Johnson JA, Terra SG. [Beta-adrenergic receptor polymorphisms: Cardiovascular disease associations and pharmacogenetics] *Pharmaceutical Research*. 2002; 19 (12): 1779-1787. doi: 10.1023/a:1021477021102.
4. Hausdorff WP, Caron MG, Lefkowitz RJ. [Turning off the signal-desensitization of beta-adrenergic-receptor function] *Faseb Journal*. 1990; 4 (11): 2881-2889.
5. Arkhypova K, Volokh F, Nosatov A et al. [Diagnostic potential of microwave techniques in neurology: new insight into beta-adrenergic activity testing] *European Journal of Neurology*. 2015; 22: 591-591.
6. Beneduci A, Cosentino K, Romeo S et al. [Effect of millimetre waves on phosphatidylcholine membrane models: a non-thermal mechanism of interaction] *Soft Matter*. 2014; 10 (30): 5559-5567. doi: 10.1039/c4sm00551a.
7. Gapeyev AB, Sokolov PA, Chemeris NK. [Response of membrane-associated calcium signaling systems of the cell to extremely low-frequency external signals with different waveform parameters] *Electro- and Magnetobiology*. 2001; 20 (1): 107-122. doi: 10.1081/jbc-100103163.
8. Sardini A, Amey JS, Weylandt KH et al. [Cell volume regulation and swelling-activated chloride channels] *Biochimica Et Biophysica Acta-Biomembranes*. 2003; 1618 (2): 153-162. doi: 10.1016/j.bbamem.2003.10.008.
9. Du YX, Wang W, Lutton AD et al. [Dissipation of transmembrane potassium gradient is the main cause of cerebral ischemia-induced depolarization in astrocytes and neurons] *Experimental Neurology*. 2018; 303:1-11. doi: 10.1016/j.expneurol.2018.01.019.
10. Zhang E, Liao P. [Brain transient receptor potential channels and stroke] *Journal of Neuroscience Research*. 2015; 93 (8): 1165-1183. doi: 10.1002/jnr.23529.
11. Malakhov VO, Nosatov AV, Fisun AI, inventors. *Sposib kompleksnogo likuvannya porushen mozkovogo krovoobigu* [A method of complex treatment of cerebrovascular disorders]. Ukrainian patent, no. 30703, 2008.

(received 25.08.2020, published online 29.09.2020)

(одержано 25.08.2020, опубліковано 29.09.2020)

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Відомості про авторів

Личко Володимир Станіславович – кандидат медичних наук, доцент кафедри нейрохірургії та неврології, медичний інститут, СумДУ, вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, Україна, 40007 (e-mail: volodlychko@gmail.com)