

# ФАРМАКОЛОГИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ ЛИПИДНОГО СПЕКТРА МЕМБРАН ЭРИТРОЦИТОВ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ МОЗГА НА ФОНЕ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

А. А. Шульгинова, В. Б. Ласков, А. И. Конопля, А. В. Караулов<sup>1</sup>

У пациентов с хронической ишемией мозга на фоне гипертонической болезни 2 степени 2 стадии выявлено существенное снижение содержания в мембране эритроцитов фосфолипидов в среднем на 30,1 %, эфиров холестерина – на 44,2 %, повышение уровня лизофосфатидилхолина, свободного холестерина, триацилглицеридов, свободных жирных кислот на 23,2 – 46,2 %, изменение соотношения фракций липидов, ответственных за структурообразование и стабилизацию мембраны эритроцитов. Установлено, что наибольшей эффективностью в коррекции нарушений липидного спектра мембраны эритроцитов обладает 10-дневное введение комбинации актовегина (200 мг внутривенно струйно) и церетона (1000 мг холина альфосцерата внутривенно капельно в 200,0 мл 0,9 % раствора хлорида натрия), наименьшей – церебролизина (2152 мг концентрата комплекса пептидов, полученных из головного мозга свиньи, внутривенно капельно в 100,0 мл 0,9 % раствора хлорида натрия) и мексидола (250 мг 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината внутривенно струйно). Применение эмоксипина (40 мг 3-окси-6-метил-2-этилпиридина внутримышечно) и пирацетама (1000 мг 2-оксо-1-пирролидин-ацетамида внутривенно струйно) дало промежуточные результаты.

**Ключевые слова:** хроническая ишемия мозга; мембрана эритроцитов; фосфолипиды; фармакологическая коррекция.

### ВВЕДЕНИЕ

Значительная распространенность в популяции, трудности диагностики и лечения нарушений мозгового кровообращения определяют очевидный интерес к этой актуальной медицинской проблеме, при этом наблюдается прогрессирующий рост не только инсультов, но и хронических расстройств мозгового кровообращения, которые многими авторами представляются прелюдией развития острой мозговой катастрофы. Развитие цереброваскулярной патологии определяется во многом формированием микро- и макроангиопатий, приводящих к развитию метаболических и гемодинамических нарушений. Диффузное поражение мелких артерий у больных с хроническими формами недостаточности мозгового кровообращения сопровождаются широким спектром изменений в головном мозге [1, 5].

В патогенезе хронической ишемии мозга (ХИМ) или дисциркуляторной энцефалопатии большое значение имеет развитие оксидативного стресса, активация перекисного окисления липидов, воспаление, иммунологическая и эндотелиальная дисфункция, приводящие к нарушению проходимости сосудов различного калибра и ишемии соответствующего органа или ткани, при этом главным патобиохимическим компонентом синдрома клеточной, тканевой и органной ише-

мии становится энергодифицит [4, 5, 9]. Исходя из этого, основными группами средств лечения ХИМ являются те, которые улучшают мозговой кровоток, нейромедиаторного и метаболического действия (в том числе пирацетам, церебролизин и холина альфосцерат) и препараты с выраженным антиоксидантным и антигипоксическим эффектом, имеющие мультифакторный характер действия на мозговую ткань (эмоксипин, мексидол и актовегин) [13, 14].

Одним из наиболее востребованных подходов к лечению цереброваскулярной патологии является назначение комбинаций препаратов, обладающих полимодальным действием, особенно часто в практической деятельности используют сочетание препаратов с нейрометаболическим действием и средств, обладающих выраженными антигипоксическими и антиоксидантными эффектами [8, 11].

Эритроциты – высокоспециализированные клетки, известные функции которых – транспорт  $O_2$  и  $CO_2$ , участие в регуляции кислотно-основного состояния, водно-электролитного баланса, микрореологического статуса крови. Эритроцит является универсальной транспортной системой позвоночных, т.к. переносит биологически активные соединения (аминокислоты, пептиды, нейромедиаторы, гормоны, цитокины иммунной системы), липиды, вирусы, лекарственные препараты, сорбированные на поверхности мембраны или в форме включений в билипидный матрикс мембраны [2, 3, 6]. Эти клетки вовлекаются в патологиче-

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 305041, Курск, ул. К. Маркса, 3.

ский процесс не только при гематологических заболеваниях, но и претерпевают серьезные изменения структуры и функции при болезнях разного генеза. Мембрана эритроцита играет ключевую роль в детерминации гомеостаза и функциональной способности клетки. От физико-химического состояния эритроцитарной мембраны зависят процесс активного транспорта ионов, особенности функционирования мембраноассоциированных ферментов, характер взаимодействия клетки со средой, что в свою очередь непосредственно влияет на патогенез заболевания [2, 12, 15].

Немногочисленность данных о структурно-функциональных свойствах эритроцитов в условиях неврологической патологии [1] предопределяет целесообразность их детального изучения для установления способов фармакологической коррекции нарушений.

Цель исследования – изучение содержания и соотношения липидов в мембране эритроцитов у больных ХИМ на фоне гипертонической болезни, установление эффективности в коррекции выявленных нарушений различных сочетаний препаратов с нейрометаболическим действием, обладающих антиоксидантными и

антигипоксантами эффектами, с выявлением на этой основе наиболее рациональных фармакотерапевтических комбинаций.

## МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 57 пациентов неврологического отделения БМУ “Курская областная клиническая больница” с верифицированным диагнозом: хроническая ишемия мозга на фоне гипертонической болезни 2 степени 2 стадии (основная группа) в возрасте от 40 до 60 лет, в среднем —  $(50 \pm 5)$  лет. Включение больных в исследование осуществлялось на основании информированного согласия и решения Регионального этического комитета (протокол № 3 от 27 июня 2011 г.).

Критерии включения в основную группу были следующими: мужской пол; наличие ХИМ на фоне гипертонической болезни 2 степени 2 стадии, диагностированной 5 и более лет тому назад, в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения и Международного общества по артериальной гипертензии (МОГ, 1999). Диагноз обосновывался результатами предварительного обследования: 1) нали-

### Влияние сочетаний ноотропных и антиоксидантных препаратов на липидный спектр мембран эритроцитов у пациентов ХИМ ( $M \pm m$ )

Показатель	Группа				
	1	2	3	4	5
	Пациенты с ХИМ				
	Здоровые	до лечения	церебролизин + мексидол	эмоксипин + пирацетам	актовегин + церетон
ФХ	23,1 ± 2,7	9,2 ± 1,4 <sup>*1</sup>	11,1 ± 1,8 <sup>*1</sup>	9,7 ± 1,3 <sup>*1</sup>	21,5 ± 3,2 <sup>*2-4</sup>
ЛФХ	5,4 ± 0,2	9,2 ± 0,6 <sup>*1</sup>	9,0 ± 0,5 <sup>*1</sup>	6,9 ± 0,2 <sup>*1-3</sup>	7,5 ± 0,7 <sup>*1-3</sup>
ФЭ	23,5 ± 1,0	19,4 ± 1,1 <sup>*1</sup>	19,6 ± 1,7 <sup>*1</sup>	22,6 ± 1,3 <sup>*2,3</sup>	23,2 ± 1,9 <sup>*2,3</sup>
ФС	19,9 ± 1,7	11,6 ± 1,3 <sup>*1</sup>	15,1 ± 1,1 <sup>*1,2</sup>	19,6 ± 1,8 <sup>*2,3</sup>	20,6 ± 1,6 <sup>*2,3</sup>
ФИ	4,7 ± 0,2	3,1 ± 0,2 <sup>*1</sup>	3,3 ± 0,1 <sup>*1</sup>	4,0 ± 0,1 <sup>*1-3</sup>	4,8 ± 0,2 <sup>*2-4</sup>
ΣГФЛ	76,6 ± 3,4	52,5 ± 4,1 <sup>*1</sup>	58,1 ± 3,8 <sup>*1</sup>	62,8 ± 2,7 <sup>*1,2</sup>	77,5 ± 4,5 <sup>*2-4</sup>
СМ	11,2 ± 0,5	8,9 ± 0,2 <sup>*1</sup>	7,9 ± 0,3 <sup>*1,2</sup>	9,6 ± 0,4 <sup>*1-3</sup>	9,2 ± 0,5 <sup>*1-3</sup>
ΣФЛ	87,8 ± 4,6	61,4 ± 3,8 <sup>*1</sup>	66,0 ± 2,2 <sup>*1</sup>	72,4 ± 2,4 <sup>*1-3</sup>	86,7 ± 4,3 <sup>*2-4</sup>
Холестерин	27,8 ± 1,4	36,2 ± 1,4 <sup>*1</sup>	23,5 ± 1,2 <sup>*1,2</sup>	23,6 ± 1,1 <sup>*1,2</sup>	28,4 ± 1,5 <sup>*2-4</sup>
Эфиры холестерина	26,2 ± 1,6	14,6 ± 1,2 <sup>*1</sup>	19,1 ± 1,5 <sup>*1,2</sup>	18,9 ± 2,0 <sup>*1,2</sup>	24,1 ± 3,4 <sup>*2-4</sup>
ΣХолестерин, эфиры холестерина	54,0 ± 1,3	50,8 ± 1,1 <sup>*1</sup>	42,6 ± 1,9 <sup>*1,2</sup>	42,5 ± 2,3 <sup>*1,2</sup>	52,5 ± 2,3 <sup>*3,4</sup>
Триацилглицериды	10,2 ± 1,0	18,4 ± 1,2 <sup>*1</sup>	17,2 ± 0,9 <sup>*1</sup>	14,5 ± 0,7 <sup>*1-3</sup>	13,8 ± 1,1 <sup>*1-3</sup>
Моно- и диацилглицериды	9,6 ± 0,5	8,9 ± 1,4	9,6 ± 1,1	8,9 ± 1,8	8,6 ± 1,0
Свободные жирные кислоты	3,0 ± 0,2	5,6 ± 0,2 <sup>*1</sup>	3,6 ± 0,2 <sup>*1,2</sup>	3,9 ± 0,1 <sup>*1,2</sup>	3,3 ± 0,1 <sup>*2</sup>
		Соотношение фракций липидов			
ЛФХ/ФХ	0,23 ± 0,02	1,0 ± 0,07 <sup>*1</sup>	0,81 ± 0,08 <sup>*1,2</sup>	0,71 ± 0,05 <sup>*1,2</sup>	0,35 ± 0,03 <sup>*1-4</sup>
СМ/ФХ	0,49 ± 0,04	0,97 ± 0,03 <sup>*1</sup>	0,71 ± 0,07 <sup>*1,2</sup>	0,99 ± 0,04 <sup>*1,3</sup>	0,43 ± 0,03 <sup>*2-4</sup>
СМ/ФС	0,56 ± 0,04	0,77 ± 0,03 <sup>*1</sup>	0,52 ± 0,04 <sup>*2</sup>	0,49 ± 0,06 <sup>*2</sup>	0,45 ± 0,04 <sup>*1,2</sup>
ФХ/ФЭ	0,98 ± 0,1	0,47 ± 0,05 <sup>*1</sup>	0,57 ± 0,03 <sup>*1,2</sup>	0,43 ± 0,02 <sup>*1,3</sup>	0,93 ± 0,09 <sup>*2-4</sup>
ФХ/ФС	1,16 ± 0,13	0,79 ± 0,1 <sup>*1</sup>	0,74 ± 0,08 <sup>*1</sup>	0,5 ± 0,04 <sup>*1-3</sup>	1,04 ± 0,09 <sup>*2-4</sup>
ΣХС и ЭХ/ФЛ	0,62 ± 0,03	0,83 ± 0,03 <sup>*1</sup>	0,65 ± 0,05 <sup>*2</sup>	0,59 ± 0,04 <sup>*2</sup>	0,61 ± 0,05 <sup>*2</sup>

Абсолютное значение уровней липидов представлено в мг%, \*  $p < 0,05$ , цифра рядом со звездочкой указывает, по отношению к показателю какой группы различия достоверны.

чие нарушений самочувствия, в том числе в когнитивной и психо-эмоциональной сферах; 2) наличие неврологических синдромов – вестибуло-атактического, мозжечкового, пирамидного, псевдобульбарного; 3) наличие синдрома когнитивной дисфункции; 4) сосудистая картина изменений головного мозга по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) в виде лейкоареоза, лакунарных очагов, внутренней нерезки и умеренно выраженной гидроцефалии.

Критерии исключения – гемодинамически значимые стенозы брахиоцефальных и церебральных сосудов, нарушения ритма сердечной деятельности и проводимости; пороки сердца; инфаркт миокарда, постинфарктный кардиосклероз и прогрессирующая стенокардия или наличие указаний на них в анамнезе; симптоматическая артериальная гипертензия; хроническая сердечная недостаточность более II ФК в соответствии с классификацией Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA); сахарный диабет или нарушенная толерантность к глюкозе; выраженные или умеренные атеросклеротические изменения сосудов глазного дна.

В качестве контроля исследовали периферическую кровь 15 здоровых доноров мужчин в возрасте ( $52 \pm 2$ ) года.

Пациенты основной группы методом случайной рандомизации были разделены на 3 подгруппы по 19 человек. Все получали в течение 2 недель ежедневно комплексную базовую фармакотерапию: 1) ингибитор ангиотензин-превращающего фермента эналаприла малеат (берлиприл, BERLIN-CHEMIE AG (MENARINI GROUP), Германия) по 10 мг в сутки внутрь; 2) этиловый эфир аповинкаминовой кислоты (бравинтон, винпоцетин, винцетин, кавинтон ОАО “Гедеон Рихтер”, Венгрия) по 10 мг в 200,0 мл 0,9 % раствора хлорида натрия внутривенно капельно; 3) дополнительное лечение парными сочетаниями препаратов с нейрометаболическим действием, и обладающих антиоксидантными и антигипоксантами эффектами, ежедневно в течение 10 дней. Их применение соответствует российским рекомендациям ведения больных ХИМ и Федеральному руководству по использованию лекарственных средств.

Больным 1-й подгруппы каждые сутки вводили 2152 мг концентрата церебролизина (комплекс пептидов, полученных из головного мозга свиньи) (церебролизин, “EBEWE Pharma Ges.m.b. H. Nfg. KG”, Австрия) внутривенно капельно в 100 мл 0,9 раствора хлорида натрия и 250 мг 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината (мексидол; ООО “НПК Фармасофт”, Россия) в виде 2 мл 5 % раствора внутривенно струйно. Пациенты 2-й подгруппы однократно в сутки получали 40 мг 3-окси-6-метил-2-этилпиридина (эмоксипин; эндокринный завод, Москва, Россия) в виде 4 мл 1 % раствора внутримышечно и 1000 мг 2-оксо-1-пирролидин-ацетамида (пиррацетам; Борисовский завод, Белоруссия) в виде 5 мл 20 % раствора внутривенно струйно. В 3-й подгруппе однократно в сутки назнача-

лись актовегин 200 мг (“Никомед Австрия ГмбХ”, Австрия) в виде 5 мл раствора, содержащего 200 мг актовегина, внутривенно струйно и 1000 мг холина альфосцерата (церетон; “Сотекс Фармфирма”, Россия) внутривенно капельно в 200 мл 0,9 % раствора хлорида натрия. Лечение соответствовало принципам доказательной медицины, а сочетание препаратов – данным литературы [8, 10, 11, 13, 14], все пациенты находились на безнитратной диете.

Лабораторные методы исследования крови проводились при поступлении больных и на 15 сут пребывания в стационаре. Эритроциты выделяли из 5 мл гепаринизированной крови по методу E. Beutler, мембраны эритроцитов получали методом G. T. Dodge [17], а липиды мембран – методом тонкослойной хроматографии. Для проявления липидов пластину опрыскивали 5 % раствором фосфорномолибденовой кислоты и помещали в термостат при температуре 100 °C на 5 мин. После появления голубых пятен липидов пластину сразу же денситометрировали с использованием программы OneDsan. Распределение липидов в пятнах соответствовало гауссовой кривой и обеспечивало пропорциональность между количеством липидов (в мг%) и площадью и пиков [7]. Статистическую обработку результатов исследования проводили, используя непараметрические методы: критерии Вилкоксона – Манна и Уитни, Крускала – Уоллиса. Статистически значимыми считали различия с  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У больных ХИМ при госпитализации выявлено повышение в эритроцитарной мембране уровня лизофосфатидилхолина (ЛФХ) на 41,3 %, свободного холестерина (ХС) – на 23,2 %, триацилглицеролов – на 44,6 %, свободных жирных кислот – на 46,2 %, снижение концентрации фосфатидилхолина (ФХ) – на 60,2 %, фосфатидилэтаноламина (ФЭ) – на 17,4 %, фосфатидилсерина (ФС) – на 41,7 %, фосфатидилинозитола (ФИ) – на 34,0 %, глицерофосфолипидов (ГФЛ – сумма ЛФХ, ФХ, ФЭ, ФС и ФИ) – на 31,5 %, сфингомиелина (СМ) – на 20,5 %, фосфолипидов (ФЛ – сумма ГФЛ и СМ) – на 30,1 %, эфиров холестерина (ЭХ) – на 44,2 % при нормальном содержании моно- и диацилглицеридов (таблица). Следует отметить существенное снижение содержания мембранных ГФЛ и СМ, составляющих основу двойного липидного каркаса клеточной мембраны и играющих основную роль в упорядочивании белковых макромолекул и нормальном метаболизме эритроцитов.

При анализе соотношений фракций липидов установлено значительное повышение у пациентов с ХИМ до лечения по сравнению со здоровыми донорами соотношения ЛФХ/ФХ,  $\Sigma$ ХС и ХС/ФЛ, СМ/ФХ, СМ/ФС при снижении ФХ/ФЭ, ФХ/ФС (таблица).

Введение в схему лечения пациентов с ХИМ церебролизина и мексидола нормализует соотношение СМ/ФС и ХС/ФЛ, корригирует, но не до уровня здоровых доноров, представительность ФС, ХС, ЭХ, жир-

ных кислот, соотношение ЛФХ/ФХ, СМ/ФС и ФХ/ФЭ, но снижает еще в большей степени содержание СМ и ХС. Применение эзоксипина и пирасетама, в отличие от церебролизина и мексидола, нормализует уровень ФЭ и ФС, корригирует соотношение ФХ/ФС, содержание ЛФХ, ФИ, СМ и ФЛ, повышает соотношение СМ/ФХ и снижает ФХ/ФЭ. Наиболее эффективным оказалось совместное введение актовегина и церитона, так как комбинация нормализовала 14 и корригировала 5 из 20 исследованных показателей липидного спектра мембраны эритроцитов (таблица).

Основу мембраны эритроцитов образует двойной фосфолипидный слой с асимметрично встроенными в него белками. Молекулы ФЛ определяют и стабилизируют специфическую укладку в мембране полипептидных цепей всех интегральных и некоторых периферических белков. Изменение количественных соотношений индивидуальных ФЛ играет важную адаптивную роль в функционировании клеточных мембран. ФХ и ФЭ являются специфическими активаторами ряда мембраносвязанных ферментов, обеспечивают антиокислительную активность липидов мембран эритроцитов, т.к. более высокая доля ненасыщенных жирных кислот ФЭ по сравнению с ФХ обуславливает большую окисляемость ФЭ. СМ, в отличие от других ФЛ, содержит в своем составе остатки преимущественно насыщенных жирных кислот и способствует увеличению вязкости липидной фазы мембран, т.е. ее ригидности [2, 15]. Соотношение СМ/ФХ определяет не только осмотическую и гемолитическую устойчивость эритроцитов, но и их термостабильность, а также продолжительность циркуляции в кровяном русле [18]. ФС и ФИ регулируют активность  $\text{Ca}^{2+}$ - и  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФаз, необходимых для поддержания ионного баланса в клетке. ФС играет исключительно важную роль в процессе апоптоза различных типов клеток, в том числе и зрелых эритроцитов – эритроцитоз, являющийся одним из способов обновления форменных элементов крови. Избирательное окисление ФС и его последующее перемещение в наружную часть мембраны способствует распознаванию и уничтожению подобных клеток макрофагами и дальнейшему их удалению из циркулирующей крови. ФИ и продукты его метаболизма выступают в роли вторичных мессенджеров, влияют на физико-химические свойства мембраны, в частности, на ее вязкость и способность связывать ионы кальция, что, в свою очередь, обуславливает изменения функций мембраны.

Помимо ФЛ, важным компонентом липидной фазы биомембран является ХС. Благодаря высокой аффинности СМ к ХС, метаболизм этих 2 соединений в клетках имеет интегрированный характер и сопряжен с рядом белков, участвующих в трансдукции клеточного сигнала. Наиболее важной функцией ХС является влияние на физико-химические свойства мембран, изменяющее активность мембранных белков. ХС делает липидный бислой менее текучим, при его высоких концентрациях предотвращается слипание и кри-

сталлизация углеводородных цепей. ХС оказывает действие на проницаемость бислоя для малых водорастворимых молекул и воды, увеличивает его упругость и механическую прочность. Благодаря ХС мембрана может менять свою форму в ответ на приложенную к ней силу, повышение его содержания в мембране способствует уплощению дискоидной формы и сферуляции эритроцитов [2, 3, 6, 15].

Выявленное у пациентов с ХИМ на фоне гипертонической болезни снижение содержания в мембранах эритроцитов ФЛ обуславливает уменьшение вязкости, текучести и проницаемости липидной фазы бислоя мембраны. Повышенный уровень холестерина уменьшает в мембране подвижность жирных кислот, снижает латеральную диффузию липидов и белков, изменяет функцию последних, вызывая увеличение объема эритроцитов и изменение его формы, увеличение жесткости мембранных структур. Увеличение соотношения ХС/ФЛ в мембранах приводит к образованию акантоцитов (эритроцитов с неровным контуром мембраны), что также ведет к изменению вязкости мембран, ухудшению реологических свойств крови. Цитолитический эффект выявленного нами у пациентов с ХИМ повышенного уровня ЛФХ сопровождается увеличением проницаемости мембран для органических молекул и ионов, обусловлен сочетанием действия их как поверхностно-активных веществ и ионофоров, вызывающих структурные перестройки липидного компонента и белков в мембранах и сопровождается увеличением скорости агглютинации эритроцитов [5, 9, 14].

С учетом ранее полученных результатов [3, 15, 16] можно предположить, что, по-видимому, пусковым механизмом в развитии нарушений структурно-функциональных свойств эритроцитов в условиях ХИМ являются развитие иммунной дисфункции, окислительного стресса, приводящие к иммунному воспалению, окислительному модифицированию фосфолипидного слоя мембран эритроцитов, что нарушает белково-липидный баланс в эритроцитарной мембране, приводящий к изменению архитектоники мембраны эритроцитов, изменению эпителиальной их структуры, что в свою очередь усугубляет иммунные и окислительные нарушения.

Полученные данные указывают на важную роль эритроцитов в развитии ХИМ, что основывается на концепции их участия в цепи приспособительных механизмов, поддерживающих постоянство внутренней среды как в норме, так и в условиях патологии [2, 5, 11, 14].

Различная эффективность исследованных схем лечения, по-видимому, связана с их фармакологическими эффектами. Логично предположить, что в условиях хронической гипоксии любой этиологии преимущество будет у той комбинации препаратов, которая в большей степени восстанавливает энергетический и антиокислительный потенциал мембран не только нейтроцитов, но и эритроцитов.

Сочетание церетона и актовегина в этих условиях оказалось эффективным, поскольку церетон активирует синтез ацетилхолина и ФХ – одного из основных фосфолипидных компонентов клеточных мембран. Актовегин – препарат плейотропного, нейрометаболического действия с выраженным антиоксидантным, антигипоксикантным и антиапоптотическим механизмом действия, поскольку улучшает транспорт и окисление глюкозы клетками, стимулирует потребление кислорода, что приводит к стабилизации клеточных мембран и снижению процессов анаэробного гликолиза. Несколько менее эффективной оказалась комбинация пирацетама и эмоксипина. Пирацетам – это препарат с выраженными ноотропными эффектами, положительно влияет на обменные процессы клеток головного мозга: повышает уровень АТФ в мозговой ткани, усиливает синтез РНК и ФЛ, а эмоксипин обладает в основном выраженным антиоксидантным эффектом. Вероятно, этих эффектов для нормализации функции эндотелия капилляров и энергетических процессов в нейронах и эритроцитах недостаточно для купирования оксидантных, ишемических, мембранодестабилизирующих процессов. В менее выигрышной ситуации оказалось сочетание церебролизина и мексидола, хотя производные 3-оксипиридина (мексидол) обладают выраженной антиоксидантной эффективностью. Можно предположить, что церебролизин, обеспечивающий метаболическую регуляцию, нейропротекцию, функциональную нейромодуляцию и нейротрофическую активность, в условиях гипоксии в меньшей степени влияет на архитектуру мембраны эритроцитов по сравнению с пирацетамом и церетоном.

## ВЫВОДЫ

1. В мембране эритроцитов пациентов с ХИМ на фоне гипертонической болезни существенно изменяется содержание и соотношение фракций липидов, ответственных за структурообразование и стабилизацию мембраны.

2. Наибольшей эффективностью в коррекции нарушений липидного спектра мембраны эритроцитов об-

ладает комбинация актовегин и церетон, наименьшей – церебролизин и мексидол, применение эмоксипина и пирацетама дало промежуточные результаты.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Л. А. Белова, В. В. Машин, А. Н. Прошин и др., *Ж. неврол. и психиатрии*, **3**, 83 – 85, (2015).
2. М. К. Боровская, Э. Э. Кузнецова, В. Г. Горохова и др., *Бюл. ВШЦ СО РАМН*, **73**(3), 334 – 354 (2010).
3. И. Л. Бровкина, Н. А. Быстрова, В. А. Лазаренко и др., *Витамины. Эритроциты. Иммуитет*, Изд-во КГМУ, Курск (2013).
4. Е. Ю. Воронина, В. Б. Ласков, А. А. Шульгинова и др., *Курский науч.-практ. вестн. "Человек и его здоровье"*, **1**, 52 – 58 (2014).
5. Е. И. Гусев, А. С. Чуканова, *Ж. неврол. и психиатрии*, **3**, 4 – 8 (2015).
6. А. И. Конопля, Л. Г. Прокопенко, С. А. Долгарева и др., *Структурно-функциональные свойства эритроцитов в норме и при патологии*, Изд-во КГМУ, Курск (2011).
7. В. И. Крылов, А. Ф. Виноградов, С. И. Ефремова, *Лаб. дело*, **4**, 205 – 206 (1984).
8. М. И. Масленникова, *Международ. ж. приклад. и фундам. исслед.*, **4**, 60 – 61 (2015).
9. В. И. Скворцова, Я. Р. Нарциссов, М. К. Бодыхов и др., *Ж. неврол. и психиатрии им. С. С. Корсакова*, **107**(1), 30 – 36 (2007).
10. А. М. Петров, А. Л. Зефилов, *Успехи физиол. наук*, **44**(1), 17 – 38 (2013).
11. М. В. Путилина, *Рус. мед. ж.*, **4**, 261 – 264 (2009).
12. Н. В. Рязанцева, В. В. Новицкий, *Успехи физиол. наук*, **1**(1), 53–65 (2004).
13. Е. И. Чуканова, А. С. Чуканова, *Рус. мед.ж.*, **10**, 759 – 763 (2014).
14. О. А. Шавловская, *Ж. неврол. и психиатрии*, **6**, 74 – 76 (2013).
15. Л. Н. Шишкина, О. Г. Шевченко, *Успехи совр. биол.*, **30**(6), 587 – 602 (2010).
16. А. А. Шульгинова, Е. Ю. Воронина, В. Б. Ласков и др., *Аллергол. и иммунол.*, **15**(2), 140 (2014).
17. G. T. Dodge, C. Mitchell, D. J. Hanahan, *Arch. Biochem. Biophys.*, **100**(1), 119 – 130 (1963).
18. J. Kaczmarek, A. Thielemann, Z. Koczyński, et al. *Blood Cells, Molec. Dis.*, **29**(2), 225 – 229 (2002).

Поступила 12.10.15

## PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF RED BLOOD CELL MEMBRANE LIPID SPECTRUM IN PATIENTS WITH CHRONIC CEREBRAL ISCHEMIA ON THE BACKGROUND OF HYPERTENSIVE DISEASE

A. A. Shul'ginova, V. B. Laskov, A. I. Konoplya, and A. V. Karaulov

Department of Neurology and Neurosurgery, Kursk State Medical University, ul. Karla Marksa 3, Kursk, 305041 Russia

In patients with chronic cerebral ischemia on the background of hypertension grade 2, stage 2, our investigation revealed a significant decrease (by 30.1%) in the level of phospholipids in the erythrocyte membrane and cholesterol esters (by 44.2%), increase in lizofosfa-tidilholina, free cholesterol, triacylglycerides, and free fatty acids (by 23.2 – 46.2%), and change in the ratio of lipid fractions responsible for the structure formation and stabilization of erythrocyte membranes. It was found that the most effective correction of lipid profile in erythrocyte membranes was produced by 10-day injection of a combination of actosvegin (200 mg intravenous bolus) and cereton (1000 mg choline alfoscerate intravenous drip in 200.0 mL of 0.9% sodium chloride solution), while the minimum effect was produced by a combination of cerebrolysin (2152 mg concentrated complex of peptides from pig brain, intravenous drip in 100.0 mL of 0.9% sodium chloride solution) and mexidol (250 mg of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate intravenous bolus). The combination of emoxypine (40 mg of 3-hydroxy-6-methyl-2-ethylpyridine, intramuscularly) and piracetam (1000 mg of 2-oxo-1-pyrrolidine-acetamide intravenous bolus) gave intermediate results.

**Keywords:** chronic cerebral ischemia; red blood cell membrane; phospholipids; pharmacological correction.