

## Исследование параметров окислительного стресса при психических нарушениях в позднем возрасте (болезнь Альцгеймера, сосудистая деменция, депрессивное расстройство)

Н.Г. Незнанов<sup>1</sup>, Н.М. Залуцкая<sup>1</sup>, Е.Е. Дубинина<sup>1</sup>, Д.В. Захарченко<sup>1</sup>, Л.В. Щедрина<sup>1</sup>, Н.И. Ананьева,<sup>1</sup>  
К.В. Ющин<sup>1</sup>, Л.Г. Кубарская,<sup>2</sup> С.Г. Дагаев,<sup>2</sup> Я.Г. Трилис<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева.

<sup>2</sup> Институт токсикологии ФМБА.

<sup>3</sup> Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия.

**Резюме.** Интенсификация свободно-радикальных процессов является основной причиной гибели нейронов. Проведен сравнительный анализ отдельных показателей окислительного стресса в крови пожилых пациентов, страдающих начальными стадиями болезни Альцгеймера, сосудистой деменции и депрессией позднего возраста. Было показано, что уровни ОМБ, как спонтанных, так и катализируемого металлом, существенно не отличались у пациентов всех групп. Пациенты имели одинаковую интенсивность перекисного окисления липидов (ПОЛ), как указано первичных продуктов перекисного окисления липидов (концентрация сопряженных диенов и dienketones) и конечного продукта, малонового диальдегида. Степень мобилизации АОП под ОС в ответ на активацию POS у обследованных больных было по-другому. Основные различия были связаны с ферментативной антиоксидантной системой и были обнаружены значительные различия в СОД анализа. Мы склонны видеть изменения, которые мы выявили на ранней стадии болезни Альцгеймера как проявление защитных реакций, связанных с изменением некоторых параметров операционной системы.

**Ключевые слова:** окислительный стресс, болезнь Альцгеймера, сосудистая деменция, депрессия позднего возраста, прооксидантная система, антиоксидантная защита, супероксиддисмутаза, глутатионредуктаза, глутатионпероксидаза, каталаза.

### A comparative study of parameters of oxidative stress in mental health problems in later life (Alzheimer's disease, vascular dementia, depressive disorder)

N.G. Neznanov<sup>1</sup>, N.M. Zalutskaya<sup>1</sup>, E.E. Dubinina<sup>1</sup>, D.V. Zakharchenko<sup>1</sup>, N.I. Ananieva<sup>1</sup>, L.V. Shchedrina<sup>1</sup>,  
K.V. Yushin<sup>1</sup>, L.G. Kubarskaya<sup>2</sup>, S.G. Dagaev<sup>2</sup>, Ya.G. Trilis<sup>3</sup>

<sup>1</sup> St. Petersburg V.M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute, Russia.

<sup>2</sup> St. Petersburg Institute of Toxicology, Russia.

<sup>3</sup> St. Petersburg Chemical-Pharmaceutical Academy, Russia.

**Summary.** The intensification of free-radical processes is the major cause of neuronal death. We performed a comparative analysis of selected indicators of oxidative stress in the blood of elderly patients with early-stage Alzheimer's disease, vascular dementia and geriatric depression. Performance levels of prooxidant systems did not demonstrate significant differences in all groups compared. The degree of mobilization of antioxidant protection was different: there was no significant difference in erythrocyte catalase activity, while the activity of superoxide dismutase and glutathione peroxidase of erythrocytes of patients at initial stages of Alzheimer's disease was significantly higher compared to patients with vascular dementia, and the activity of glutathione reductase was higher compared to its rates in patients with late-life depression. Total thiol status does not exceed permissible values in all three groups of patients studied, at the same time the indicators of thiol status in patients with AD were significantly higher. It can be assumed that the increased activity of SOD and glutathione cycle enzymes in the early stages of AD identified in the present study can be considered as a compensatory response of components of AOP in the state of the OS. Lack of increase in the activity of catalase and reduced thiol status compared to standard indicators indicate a violation of a balance between the components of the AOC under intense generation of ROS.

*Список сокращений:* АОС — антиоксидантная система, БАВ — батарея лобной дисфункции, БА — болезнь Альцгеймера, ГПО — глутатионпероксидаза, ГР — глутатионредуктаза, КД — конъюгированные диены, КТ — конъюгированные триены, КА — коэффициент атерогенности, MMSE — краткая шкала оценки психического статуса, ЛПВП — липопротеины высокой плотности, ЛПНП — липопротеины низкой плотности, МДА — малоновый диальдегид, МКО — металлкатализируемое окисление, ОМБ — окислительная модификация белков, ОС — окислительный стресс, ПОЛ — перекисное окисление липидов, ПОС — прооксидантная система, СОД — супероксиддисмутаза, WMS — шкала памяти Векслера.

Поиск специфических биомаркеров ранних стадий заболеваний, прицельного выбора лекарственных средств и предикторов ответа на терапию является современной тенденцией развития медицинской науки. Использование характерных для того или иного патологического процесса биологических индикаторов привело к улучшению диагностики и повышению эффективности терапии целого ряда заболеваний сердечно-сосудистой и иммунной систем, инфекций, злокачественных новообразований [20]. Актуальность исследования биомаркеров нейродегенеративных заболеваний, в первую очередь болезни Альцгеймера (БА), обусловлена высокой распространенностью этих расстройств у лиц пожилого возраста и, как следствие, огромными финансовыми затратами, связанными с оказанием медицинской помощи, организацией опеки и ухода. Статистические прогнозы свидетельствуют об ожидаемом росте распространенности нейродегенеративной патологии у пожилой популяции. Так, количество пациентов с болезнью Альцгеймера будет удваиваться каждые 20 лет [11].

Низкая эффективность имеющихся в настоящий момент в распоряжении практического врача методов диагностики и рекомендованных подходов к терапии обусловлена сложными, не вполне понятными патогенетическими механизмами нейродегенеративных заболеваний. Предполагается, что в их развитии играет роль сочетание процессов нормального старения со специфическими для заболевания патологическими изменениями, выявляемыми на клиническом, генетическом и молекулярном уровнях, в частности, окислительным стрессом. Известно, что интенсификация свободно-радикальных процессов является основной причиной гибели нейронов. В проведенных нами ранее исследованиях четко показаны различия в активности компонентов антиоксидантной системы, окислительной модификации белков (ОМБ) и перекисного окисления липидов (ПОЛ) в плазме и эритроцитах крови психически здоровых пожилых пациентов, страдающих сосудистой деменцией и БА разной степени тяжести [3–5]. Целью данной работы послужило сравнительное исследование параметров окислительного стресса у пациентов, страдающих начальными стадиями деменции при болезни Альцгеймера, сосудистой деменции и депрессией позднего возраста.

#### Материалы и методы исследования

Дизайн настоящего исследования предполагал включение в основную группу пациентов старше 55 лет с начальными стадиями БА с субъективными или объективными признаками ухудшения памяти, показателями MMSE  $\geq 23$ , с постепенным малозаметным началом и неуклонным прогрессированием интеллектуально-мнестических нарушений и подтвержденным посредством МРТ органическим поражением головного мозга атрофического характера. В первую группу сравнения вошли пациенты с начальными стадиями демен-

ции сосудистой этиологии, верифицированными нейровизуализационными методами, показатели MMSE которых составили 23 балла и выше. Во вторую группу сравнения были включены пациенты без когнитивных нарушений, состояние которых соответствовало критериям депрессивного эпизода МКБ-10, впервые возникшего в позднем возрасте, без грубой церебральной органической патологии на МРТ.

Критериями исключения участия в настоящем исследовании служили указания на нарушение сознания, заболевания нервной системы (болезнь Паркинсона, болезнь Пика, хорея Гентингтона, гематомы, гидроцефалия и др.), тяжелые черепно-мозговые травмы в анамнезе, системные заболевания, о которых известно, что они могут вызывать синдром деменции (гипотиреозидизм, недостаточность витамина В<sub>12</sub>, фолиевой кислоты, гиперкальциемия, нейросифилис, ВИЧ-инфекция), выраженная соматическая патология (хроническая обструктивная болезнь легких, инфаркт миокарда, тяжелая ишемическая болезнь сердца и т.п.), любые аутоиммунные заболевания (ревматоидный артрит, аутоиммунный тиреоидит), злокачественная артериальная гипертензия, сахарный диабет I типа, связь выявляемых расстройств когнитивных функций с каким-либо другим психическим заболеванием (эпилепсия, шизофрения, умственная отсталость и др.), состояние интоксикации (в том числе, медикаментозной), применение средств, улучшающих когнитивные функции, антиоксидантов и психотропных препаратов в течение 6 месяцев до момента включения в исследование.

У всех больных было проведено клиническое обследование с подробным выяснением анамнеза, психометрическое исследование: краткая шкала оценки психического статуса (MMSE, Folstein M.F. и соавт., 1975), батарея лобной дисфункции (FAB, V. Dubois и соавт., 1999). Для верификации состояния интеллектуально-мнестических функций было выполнено патопсихологическое исследование с использованием шкалы памяти Векслера (WMS, D. Wechsler, 1946). Для уточнения диагноза всем пациентам выполнялось МРТ головного мозга.

Параллельно было проведено определение основных клинико-биохимических показателей крови, позволяющих исключить наличие сопутствующих заболеваний у обследованных больных. Для оценки степени выраженности атеросклеротических поражений у обследованных групп больных были исследованы показатели липидного обмена: общий холестерин, липопротеины высокой плотности (ЛПВП), липопротеины низкой плотности (ЛПНП), триглицериды, коэффициент атерогенности (КА). Гормональный статус был проанализирован по концентрации гормонов щитовидной железы (ТТГ, Т3 свободный, Т4 свободный), пролактина, кортизола в сыворотке крови. Показатели липидного спектра определяли на автоматическом биохимическом анализаторе Sapphire-400 (Япония) с использованием реагентов фирмы Randox (Великобритания). Исследование гормонов проводили с помощью иммунного хемилюминесцент-

ного анализа с использованием парамагнитных частиц на анализаторе Access 2 фирмы Beckman Coulter (Германия).

Степень выраженности интенсивности окислительного стресса (ОС) анализировали на основании показателей антиоксидантной системы (АОС) и прооксидантной системы (ПОС) крови. Забор крови из локтевой вены у испытуемых осуществляли в утреннее время натощак. В качестве антикоагулянта использовали раствор гепарина.

Состояние АОС оценивали по активности ферментов-антиоксидантов крови: супероксиддисмутазы (СОД), глутатионредуктазы (ГР), каталазы, глутатионпероксидазы (ГПО) и по тиоловому статусу. Об активности каталазы в гемолизате эритроцитов судили по убыли перекиси водорода за 1 мин, измеряя поглощение при длине волны  $\lambda$  230 нм, выражали полученное значение в международных единицах (мМ перекиси водорода/мин  $\times 10^4$ ) и на 1 мл эритроцитарной взвеси или 1 г Нв [10]. Для определения активности СОД использовали кверцетиновый метод. Активность фермента выражали в условных единицах на 1 г гемоглобина [9]. Определение активности ГПО с использованием гидроперекиси трет-бутила проводили по методу А. Гавриловой и Н. Хмары [2]. Активность фермента выражали в мМ глутатиона за 1 минуту на 1 мл эритроцитарной взвеси или 1 г гемоглобина [2].

Для определения активности глутатионредуктазы в сыворотке крови использовали ферментативный метод с применением набора Glutathione reductase (Randox, Великобритания). Исследование проводили на автоматическом биохимическом анализаторе Sapphire-400 (Япония). Активность фермента выражали в условных единицах на 1 л сыворотки. Тиоловый статус измеряли в сыворотке крови фотометрическим методом с помощью набора Thiol status Immundiagnostik AG (Германия). Исследования этих показателей проводили с использованием оборудования для иммуноферментного анализа: Rider Elx-800, вошера — Elx-50, BioTek (США). Тиоловый статус выражали в микромолях на литр

Состояние ПОС оценивали по уровню спонтанного и металл-катализируемого окисления (МКО) белков плазмы крови с использованием метода Levine R.L [16] в нашей модификации [8]. Концентрацию карбонильных производных, образующихся в результате окислительной модификации белков (ОМБ), выражали в единицах оптической плотности, отнесенных на 1 г белка или мл плазмы.

Об интенсивности перекисного окисления липидов судили по уровню конъюгированных диенов (КД), триенов (КТ) и малонового диальдегида (МДА) [1].

Статистическая обработка данных была выполнена с использованием компьютерной программы SPSS Statistics 17.0, предназначенной для проведения прикладных исследований в социальных и медицинских науках. Достоверность различий количественных признаков была оценена с

помощью методов непараметрической статистики по методу Манна-Уитни, а качественных — с помощью точного критерия Пирсона.

### Результаты

В исследование было включено 104 пациента, обратившихся за стационарной или амбулаторной помощью в отделение гериатрической психиатрии НИПНИ им. В.М. Бехтерева. 76% испытуемых (79 человек) составили лица женского пола, 47% обследованных (49 человек) имели среднее специальное, 49% (43 человека) высшее образование. Две трети обследованных состояли в браке и проживали со своими супругами или родственниками, 36% (31 человек) проживали самостоятельно. 54% больных не имели группы инвалидности, у 31% (27 обследованных) была установлена II группа инвалидности. Около трети больных продолжали работать. У 16% (14 пациентов) отмечалась наследственная отягощенность по психическим заболеваниям. У 21% (18 пациентов) выявлялась сопутствующая эндокринная патология, преимущественно в виде сахарного диабета 2-го типа. 75% (63 человека) страдали контролируемой артериальной гипертензией, у трети больных в анамнезе имелись указания на хотя бы одно перенесенное нарушение мозгового кровообращения.

После проведенного клинико-психологического, психометрического и нейровизуализационного обследования была выполнена нозологическая верификация состояния пациентов, в соответствии с которой с учетом критериев включения-исключения основную группу пациентов составили 52 человека, группу больных с деменцией сосудистой этиологии (первая группа сравнения) — 32 человека, а группу больных с депрессивным расстройством (вторая группа сравнения) — 20 испытуемых. Средний возраст пациентов составил  $69,4 \pm 9,0$  года,  $70,9 \pm 9,2$  года,  $66,4 \pm 8,3$  года для вышеуказанных групп соответственно и достоверно не различался.

Результаты сравнительной оценки показателей психометрических шкал больных обследованных групп представлены в табл. 1.

Как следует из табл. 1, сравнение показателей психометрических шкал всех подгрупп испытуемых обнаружило наличие достоверной разницы ( $p < 0,05$ ) между результатами обследования пациентов с депрессивным расстройством и лиц с начальными стадиями обоих вариантов деменций, при этом пациенты основной и первой группы сравнения по показателям психометрических шкал достоверно не отличались.

Сравнительный анализ показателей липидного спектра (табл. 2) позволил выявить тенденцию к увеличению концентрации ЛПВП у больных с депрессией по сравнению с больными БА и сосудистой деменцией, при этом коэффициент атерогенности (КА) у депрессивных больных был достоверно более низким ( $p < 0,05$ ), чем у пациентов основной группы, что свидетельствует, очевидно, о меньшей интенсивности процессов атеросклероза у больных с депрессией, вошедших в нашу выборку.

Таблица 1. Показатели психометрических шкал обследованных пациентов.

Показатели	Начальные стадии болезни Альцгеймера		Начальные стадии сосудистой деменции		Депрессивное расстройство	
	N	Среднее	N	Среднее	N	Среднее
MMSE1	51	24,7 ± 2,9	30	25,5 ± 2,6	77	27,7 ± 2,1
Батарея лобной дис-функции <sup>1</sup>	50	13,5 ± 2,6	28	14,1 ± 2,9	16	16,1 ± 1,6

<sup>1</sup> Депрессивные больные достоверно отличались как от пациентов с болезнью Альцгеймера, так и от пациентов с сосудистой деменцией,  $p < 0,05$ .

Таблица 2. Показатели липидного обмена и гормонального статуса

Показатель	Начальные стадии болезни Альцгеймера		Начальные стадии сосудистой деменции		Депрессивное расстройство	
	N	Среднее	N	Среднее	N	Среднее
Холестерин	29	5,96 ± 1,38	15	5,28 ± 1,09	15	5,87 ± 0,81
Глюкоза	29	5,53 ± 1,02	16	5,60 ± 0,79	18	5,21 ± 0,66
ЛПВП	27	1,45 ± 0,40	17	1,43 ± 0,37	18	1,67 ± 0,43
ЛПНП	28	3,89 ± 1,30	16	3,36 ± 0,69	18	3,61 ± 0,91
Триглицериды	28	1,37 ± 0,56	16	1,39 ± 0,63	18	1,35 ± 0,68
КА1	26	3,10 ± 0,85	15	3,12 ± 1,00	14	2,43 ± 0,99
Кортизол <sup>1,2</sup>	30	454,0 ± 139,9	16	518,2 ± 217,5	16	712,8 ± 408,9
ТТГ	9	1,69 ± 1,01	9	1,14 ± 0,55	9	1,50 ± 1,19
Т3 своб.	13	4,46 ± 0,57	11	4,06 ± 1,37	13	3,92 ± 1,63
Т4 своб.	13	14,3 ± 2,9	10	17,1 ± 3,1	14	15,6 ± 3,2

<sup>1</sup> Различия достоверны между группами болезни Альцгеймера и депрессии,  $p < 0,05$ .

<sup>2</sup> Различия достоверны между группами сосудистой деменции и депрессии,  $p < 0,05$ .

Таблица 3. Показатели прооксидантной системы

Показатели	Начальные стадии болезни Альцгеймера		Начальные стадии сосудистой деменции		Депрессивное расстройство	
	N	Среднее	N	Среднее	N	Среднее
КД эритроцитов	11	165,0 ± 61,3	8	129,5 ± 48,1	11	132,0 ± 66,0
КТ эритроцитов	10	23,2 ± 9,9	8	20,4 ± 7,3	11	23,3 ± 9,6
МДА эритроцитов	9	17,5 ± 11,2	3	15,8 ± 3,9	4	11,8 ± 3,4
ОМБ Sp/мл плазмы	7	2,79 ± 1,62	7	3,50 ± 2,13	8	2,45 ± 0,97
ОМБ Sp/г белка	7	40,1 ± 26,5	7	46,9 ± 28,2	8	33,1 ± 12,8
ОМБ МКО/мл плазмы	7	35,3 ± 7,8	7	39,6 ± 8,8	8	33,1 ± 4,6
ОМБ МКО/г белка	6	441,6 ± 40,3	6	500,0 ± 97,1	8	449,3 ± 60,5

КД, КТ – конъюгированные диены и триены,  
МДА – малоновый альдегид,  
ОМБ – окислительная модификация белков,  
МКО – металлкатализируемое окисление.

При анализе гормонального спектра (см. табл. 2) не было обнаружено отклонений от нормативных показателей и статистически достоверной разницы концентрации гормонов щитовидной железы и инсулина во всех обследованных группах пациентов. В то же время, для депрессивных больных специфическим оказалось статистически достоверное повышение уровня кортизола, подтверждающее изменения функционирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы при депрессивных состояниях

При анализе показателей ПОС в крови обследованных больных нами не было выявлено статистически достоверных различий. Уровень ОМБ, спонтанной и металлкатализируемой, достоверно не отличался у больных с депрессией, на начальных стадиях БА и сосудистой деменцией. Одинаковой у этих больных была и интенсивность перекисного окисления липидов (ПОЛ), о чем свидетельствуют показатели первичных продуктов ПОЛ (концентрация конъюгированных диенов и триенов) и конечного

продукта — малонового диальдегида (МДА) (табл. 3).

Степень мобилизации АОЗ при состоянии ОС в ответ на активацию ПОС у обследованных больных была разной. Основные изменения касались ферментативной антиоксидантной системы. Мы не наблюдали никаких достоверных различий в активности каталазы эритроцитов у больных с депрессией, БА и сосудистой деменцией. В то же время у больных с болезнью Альцгеймера активность СОД эритроцитов была статистически достоверно выше по сравнению с пациентами, страдающими сосудистой деменцией (рис.1). Отсутствие синхронного повышения активности каталазы у больных с БА, вероятно, приводит к дисбалансу ферментативной активности в эритроцитах и накоплению перекиси водорода – конечного продукта СОД.

Ранее нами была выявлена высокая активность СОД эритроцитов и нарушение соотношения между СОД и каталазой на поздних стадиях БА [5]. Полученные нами результаты согласуются с литературными данными, касающимися изменений СОД в мозговой ткани [19]. Так, гигантские пирамидные нейроны, которые потенциально обладают высокой чувствительностью к нейродеге-

неративным процессам при БА, содержат высокий уровень белка СОД [12]. Клинические наблюдения показали, что высокая активность СОД сопряжена с тяжелой степенью дебильности [13]. Возможно, одним из факторов, определяющих предрасположенность к БА, является генетически детерминированная СОД. Информация о ее синтезе хранится на 21-й хромосоме, с которой связан и синтез  $\beta$ -амилоида.

У больных с БА активность ГПО в эритроцитах крови оказалась достоверно более высокой ( $p < 0,05$ ) по сравнению с показателями пациентов, страдающих сосудистой деменцией, а активность ГР при расчете на г гемоглобина по сравнению с лицами, страдающими депрессией. В то же время активность ГР в сыворотке крови не отличалась у всех обследованных больных.

Результаты сравнения средних значений показателей антиоксидантной защиты в крови исследованных пациентов представлены в табл. 4.

Общий тиоловый статус (рис. 2), с помощью которого определяется уровень SH-групп, связанных с белками, и свободных SH-групп был ниже предельно допустимых колебаний для данного теста в сыворотке исследованных больных всех трех групп, так как пределы референтной нормы



Рис. 1. Активность СОД эритроцитов. Различия достоверны между группами болезни Альцгеймера и сосудистой деменции,  $p < 0,05$



Рис. 2. Показатели тиолового статуса. Различия достоверны между группами болезни Альцгеймера и сосудистой деменции,  $p < 0,05$

Таблица 4. Показатели антиоксидантной системы

Показатели	Начальные стадии болезни Альцгеймера		Начальные стадии сосудистой деменции		Депрессивное расстройство	
	N	Среднее	N	Среднее	N	Среднее
СОД UE/г Hb <sup>1</sup>	17	7,28 ± 1,86	10	5,76 ± 2,18	12	6,31 ± 1,58
ГПО mM глутатиона /мл эритроц. взвеси <sup>1</sup>	17	67,5 ± 54,9	10	25,9 ± 35,1	12	71,86 ± 93,36
ГПО mM глутатиона /г Hb <sup>1</sup>	10	140,2 ± 50,7	9	51,3 ± 36,5	9	99,4 ± 92,8
ГР UE/г Hb <sup>2</sup>	26	56,6 ± 19,1	19	51,4 ± 24,1	10	32,4 ± 25,0

<sup>1</sup> Различия достоверны между группами болезни Альцгеймера и сосудистой деменции,  $p < 0,05$ .

<sup>2</sup> Различия достоверны между группами болезни Альцгеймера и депрессии,  $p < 0,05$ .

СОД – супероксиддисмутаза,  
ГПО – глутатионпероксидаза,  
ГР – глутатионредуктаза.

составляют 430–660 мкМ/л. Это свидетельствует о снижении антиоксидантной активности тиоловой системы и дополнительной генерации тиоловых радикалов, обладающих высокой реакционной способностью. Следует отметить, что у больных БА показатели тиолового статуса оказались статистически достоверно более высокими, чем у больных с сосудистой деменцией ( $p < 0,05$ ).

### Обсуждение результатов

Известно, что как депрессия, так и деменции разного генеза развиваются на фоне окислительного стресса. Нервная система наряду с ретиной и легочной тканью обладает повышенной чувствительностью к состоянию ОС, что связано с высокой потенциальной мощностью ПОС и низкой буферной емкостью АОЗ. Это объясняется, как нам представляется, той важной регуляторной функцией, которую выполняют АФК и радикальные метаболиты в этих тканях. В мозговой ткани это может быть связано с передачей сигналов возбуждения, возникновением потенциала действия и включением в работу синапсов [14].

По всей вероятности, развитие той или иной патологии в определенной степени находится в зависимости от особенностей изменения отдельных компонентов ПОС и АОС, что отражается на степени интенсивности ОС. Процессы генерации АФК при различных патологических состояниях организма носят в основном однотипный характер и связаны с нарушением тканевого дыхания митохондрий, метаболизмом арахидоновой кислоты, катехоламинов и ксантинооксидазы, с воспалительной реакцией в микроглии. Преобладание тех или иных источников образования АФК, интенсивность их генерации и мобилизация АОЗ зависят от характера и стадии заболевания.

Анализ отдельных показателей ПОС и АОС крови обследованных нами больных позволил выявить ряд специфических особенностей. Так, при БА были получены статистически достоверное повышение активности СОД, ГПО и ГР, более высокий тиоловый статус по сравнению с больными сосудистой деменцией. Известно, что степень выраженности деструктивных поражений тканей за счет генерации АФК зависит от мобилизации в первую очередь ферментативных компонентов. Возможно, выявленное нами повышение активности СОД и ферментов глутатионового цикла (ГПО и ГР) на ранних стадиях заболевания следует рассматривать как компенсаторную реакцию компонентов АОЗ при состоянии ОС. Однако отсутствие на начальных стадиях заболевания повышения активности каталазы, направленной на снижение уровня перекиси водорода – продукта ферментативной реакции СОД, и снижение тиолового статуса по сравнению с нормативными показателями, свидетельствует о нарушении сбалансированности между компонентами АОС в условиях интенсивной генерации АФК. Это приводит к перекисному разрушению нейронов, активации апоптоза и нарушению соотношения нейродегене-

рации и нейрогенеза в сторону снижения последнего. Подтверждением этого положения является отсутствие каких-либо изменений со стороны компонентов ПОС. Фактически повышение отдельных компонентов АОЗ не приводит к снижению интенсивности ОС. По всей вероятности, в процессе старения организма ОС выполняет роль своего рода пускового механизма, запускающего процессы, которые приводят к развитию болезни Альцгеймера. Предрасположенность организма к нейродегенеративным заболеваниям, возможно, формируется на генетическом уровне.

В процессе развития и созревания организма ОС участвует в реакциях адаптации организма при стрессорных состояниях, и генерируемые АФК выполняют важную физиологическую роль в регуляции функциональной активности клеток [3]. При старении организма происходит срыв систем адаптации, и тогда на первый план выступает не сам ОС, а те специфические для БА нарушения, которые вызваны ОС. Это связано с процессом накопления  $\beta$ -амилоида и гиперфосфорилированной формы белка тау, интенсификацией апоптоза, потерей контроля над клеточным циклом и аберрантной его активацией.

В отличие от БА при сосудистой деменции не наблюдается мобилизации активности отдельных компонентов АОЗ. По всей вероятности, ОС занимает ведущее положение в развитии этого заболевания. Это может быть обусловлено нарушением функциональной активности системы тканевого дыхания митохондрий, что приводит к усугублению состояния гипоксии мозговой ткани, повышению ее чувствительности к токсическому воздействию возбудимых аминокислот. Все это сопряжено с генерацией АФК, которые, вызывая окислительную деструкцию белков, липидов, нуклеиновых кислот, углеводов, являются причиной перекисной гибели нейронов.

Помимо нарушений окислительных процессов, при депрессии отмечаются значимые гормональные нарушения. В гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси происходит изменение синтеза глюкокортикоидов и катехоламинов. Повышенный уровень кортизола в плазме крови больных с депрессией может быть обусловлен окислительной деструкцией белков рецепторного аппарата клеток [7]. Известно, что состояние кортикостероидных рецепторов играет ключевую роль в развитии депрессии. Высокий уровень стрессорных гормонов индуцирует иммунный и воспалительный ответ [21]. Измененный гормональный статус организма является тем фоном, на котором развиваются окислительный стресс и процессы нейровоспаления – ключевые патогенетические факторы депрессии [15, 17, 18].

Таким образом, на начальной стадии заболевания мы сталкиваемся с нарушением метаболических процессов, имеющих общие закономерности, характерные для ОС. Возможно, изменения, вызванные ОС, носят многофакторный характер, приобретая определенную специфичность при развитии того или иного заболевания.

## Литература

1. Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма. — 2000. — Санкт-Петербург. — 104 с.
2. Гаврилова А.П., Хмара Н.Ф. Определение активности глутатионпероксидазы эритроцитов при насыщающих концентрациях субстрата. — Лаб. Дело. — 1986. — № 12. — С. 721–724.
3. Дубинина Е.Е. Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток (жизнь и смерть, созидание и разрушение). — Медицинская пресса, Санкт-Петербург. — 2000. — 400 с.
4. Дубинина Е.Е., Ковругина С.В., Коновалов П.В., Солитернова И.Б., Морозова М.Г. Окислительный стресс — одна из возможных причин развития сосудистой деменции у пожилых людей. — Успехи геронтологии. — 2000. — № 4. — С. 97–101.
5. Дубинина Е.Е., Ковругина С.В., Коновалов П.В. Показатели окислительного стресса при нейродегенеративных заболеваниях (сосудистая деменция, болезнь Альцгеймера). — Успехи геронтологии. — 2007. — Т. 20. — С. 109–113.
6. Дубинина Е.Е., Коновалов П.В., Ковругина С.В., Толстухина Т.И., Морозова М.Г. Антиоксидантная активность и процессы перекисацции липидов крови больных с сосудистой деменцией. — Нейрохимия. — 1998. — Т. 15. — С. 173–182.
7. Дубинина Е.Е., Морозова М.Г., Нуллер Ю.Л., Леонова Н.В., Гампер Н.Л., Солитернова И.Б., Ковругина С.В. Окислительная модификация белков плазмы крови больных психическими расстройствами (депрессия, деперсонализация). — Вопросы мед. химии. — 2000. — Т. 46. — С. 398–409.
8. Дубинина Е.Е. Бурмистров С.О., Ходов Д.А., Поротов И.С. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека. Методы ее определения. Е.Е. Дубинина. — Вopr. мед. химии. — 1995. — № 1. — С. 24–26.
9. Костюк В.А., Потапович А.И., Ковалева Ж.В. Простой чувствительный метод для определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина. — Вopr. мед. химии. — 1990. — Т. 36, № 2. — С. 88–91.
10. Beutler E. Red cell metabolism. E. Beutler. New York; London. — 1975. — P. 89–90.
11. Brookmeyer R, Gray S, Kawas C. Projections of Alzheimer's disease in the United States and the public health impact of delaying disease onset. *Am J Public Health.* — 1998. — V. 88, № 9. — P. 1337–1342.
12. Delacourte A., Defossez A., Ceballos I., Nicole A. et al. Preferential localization of copper zinc superoxide dismutase in the vulnerable cortical neurons in Alzheimer's disease. *Neurosci. Lett.* — 1988. — V. 92, № 3. — P. 247–253.
13. Gotz M. E., Kunig G., Riederer P., Youdim M.B. Oxidative stress: free radical production in neural degeneration. *Pharmacol. Ther.* — 1994. — V. 63, №1. — P. 37–122.
14. Halliwell B. Reactive Oxygen Species and the Central Nervous System / In: Free Radical in the Brain. (Aging, Neurological and Mental Disorders.) L. Packer, L. Prilipko, Y. Christen eds. Springer-Verlag. Berlin, N.Y., London. — 1992. — P. 21–40.
15. Kubera M., Obuchowicz E., Goehler L., Brzeszcz J., Maes M. In animal models, psychosocial stress-induced (neuro)inflammation, apoptosis and reduced neurogenesis are associated to the onset of depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* — 2011. — V. 35. — P. 744–759.
16. Levine R.L., Garland D., Oliver C.N., Amici A., Climent J., Lenz A., Ahn B., Shaltiel S., Stadtman E.R. Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins. *Meth. Enzymol.* 1990. — V.186. — P. 464–478.
17. Maes M., Galecki P., Chang Y.S., Berk M. A review on the oxidative and nitrosative stress (O&NS) pathways in major depression and their possible contribution to the (neuro)degenerative processes in that illness. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* — 2011. — V. 35 № 3. — P. 676–692.
18. Maes M., Leonard B., Fernandez A., Kubera M., Nowak G., Veerhuis R. et al. (Neuro)inflammation and neuroprogression as new pathways and drug targets in depression: from antioxidants to kinase inhibitors. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* — 2011. — V. 35. — P. 659–663.
19. Nistico G., Ciriolo M.R., Fiskin K., Iannone M., De Martino A., Rotilio G. NGF restores decrease in catalase activity and increases superoxide dismutase and glutathione peroxidase activity in the brain of aged rats. *Free Radic. Biol. Med.* — 1992. — V. 12, № 3. — P. 177–181.
20. Perera F.P, Weinstein I.B. Molecular epidemiology: recent advances and future directions. *Carcinogenesis.* — 2000. — № 21. — P. 517–524.
21. Zunszain P.A., Anacker C., Cattaneo A., Carvalho L.A., Pariante C.M. Glucocorticoids, cytokines and brain abnormalities in depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry.* — 2011. — V. 35, № 3. — P. 722–729.

**Сведения об авторах**

**Незнанов Николай Григорьевич** — д. м. н., профессор, руководитель отделения гериатрической психиатрии, директор ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ. E-mail: [spbinstb@bekhterev.ru](mailto:spbinstb@bekhterev.ru)

**Залуцкая Наталья Михайловна** — к. м. н., ведущий научный сотрудник отделения гериатрической психиатрии ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ. E-mail: [nzalutskaya@yandex.ru](mailto:nzalutskaya@yandex.ru)

**Дубинина Елена Ефимовна** — д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отделения клинико-диагностических исследований психоневрологических больных ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ. E-mail: [eedubinina@rambler.ru](mailto:eedubinina@rambler.ru)

**Захарченко Денис Валерьевич** — младший научный сотрудник отделения гериатрической психиатрии ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ. E-mail: [den.zakh@gmail.com](mailto:den.zakh@gmail.com)

**Ананьева Наталия Исаевна** — д. м. н., профессор, руководитель отделения клинико-диагностических исследований ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ. E-mail: [ananieva\\_n@mail.ru](mailto:ananieva_n@mail.ru)

**Щедрина Людмила Викторовна** — к.м.н., научный сотрудник, заведующая отделением клинико-диагностических исследований психоневрологических больных ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ. E-mail: [petrored3@yandex.ru](mailto:petrored3@yandex.ru)

**Ющин Константин Владимирович** — врач-лаборант клинико-диагностической лаборатории Санкт-Петербургского научно-исследовательского психоневрологического института им. В.М. Бехтерева. E-mail: [ukvukv@mail.ru](mailto:ukvukv@mail.ru)

**Лариса Георгиевна Кубарская** — к. б. н., старший научный сотрудник Федерального государственного учреждения науки «Институт токсикологии» федерального медико-биологического агентства. E-mail: [larkub@yandex.ru](mailto:larkub@yandex.ru)

**Дагаев Сергей Глебович** — к. м. н., старший научный сотрудник Федерального государственного учреждения науки «Институт токсикологии» федерального медико-биологического агентства. E-mail: [dagaevs@yandex.ru](mailto:dagaevs@yandex.ru)

**Трилис Яна Георгиевна** — к. б. н., доцент кафедры биохимии Санкт-Петербургской государственной химико-фармацевтической академии. E-mail: [yana\\_trilis@mail.ru](mailto:yana_trilis@mail.ru)