

В. Г. МХИТАРЯН, А. А. МЕГРАБЯН, Г. Е. БАДАЛЯН, М. Г. АМАДЯН,
В. Г. ХАЧАТРЯН, С. Г. СУКИАСЯН, Г. Н. ШАГИНЯН

ВЛИЯНИЕ КАРБОНАТА ЛИТИЯ И ВИТАМИНА Е НА УРОВЕНЬ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ ЭРИТРОЦИТАРНЫХ МЕМБРАН И СОДЕРЖАНИЕ α -ТОКОФЕРОЛА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ

Изучено влияние карбоната лития и витамина Е на клинику эпилепсии и их влияние на уровень перекисного окисления липидов эритроцитарных мембран и содержание витамина Е в сыворотке крови больных. Установлено, что у больных с длительным течением эпилепсии имеет место усиление перекисного окисления липидов эритроцитарных мембран и повышение уровня витамина Е в сыворотке крови. Выявлена определенная динамика в процессе липидной перекисидации и содержания витамина Е под влиянием карбоната лития и витамина Е. Установлено, что длительное применение карбоната лития совместно с антиконвульсантами уменьшает частоту эпилептических припадков и сглаживает аффективные расстройства у больных.

Эпилепсия является одним из наиболее распространенных и тяжелых нервно-психических заболеваний. Изыскание и внедрение новых препаратов для терапии этого заболевания приобретает особую актуальность и перспективность.

Одним из этиопатогенетических механизмов эпилепсии является наличие наследственно обусловленного повышения проницаемости клеточных мембран [1, 9]. Известно, что перекисное окисление липидов (ПОЛ) является универсальной свободнорадикальной реакцией, протекающей во всех биологических мембранах независимо от их тканевой принадлежности, и играет важную роль в сохранении внутриклеточного гомеостаза [4, 5]. В основе целого ряда патологических процессов лежит активизация ПОЛ, возникающая вследствие нарушения кровообращения (микроциркуляции), повреждения клеток и других причин. Таким образом, к числу немногих основных механизмов, которые приводят к нарушению структуры и функции клеточных мембран, относится усиление перекисного окисления ненасыщенных жирных кислот в мембранных фосфолипидах [3—6]. При стрессе и экспериментальных судорожных припадках активируются процессы ПОЛ в мозге лабораторных животных [3, 8]. Экспериментально установлено, что α -токоферол, предотвращая усиление ПОЛ нейрональных мембран в эпилептическом очаге, угнетает и эпилептическую активность [8]. По данным В. Г. Мхитаряна и Л. Н. Ерицяна [7], при совместном введении ионов лития и витамина Е процесс липидной перекисидации как в мозге, так и в печени крыс значительно подавляется.

Относительно влияния лития на головной мозг за последние годы получены весьма интересные данные. Внутрибрюшинное введение хлористого лития животным приводит уже к исходу первого дня к значительному накоплению ионов лития в подкорковых структурах и в коре головного мозга [14].

Карбонат лития в настоящее время применяется более чем при тридцати соматических и психических заболеваниях, но наиболее широко и часто употребляют его при лечении и профилактике рецидивирующих аффективных расстройств в рамках маниакально-депрессивного психоза, при шизоаффективных приступах рекуррентной шизофрении и т. д. [10, 15]. В литературе имеются описания казуистических случаев возникновения эпилептических судорожных припадков у больных с аффективными расстройствами при передозировке или иногда при терапевтических дозах карбоната лития. Вместе с тем имеются единичные данные о том, что карбонат лития снижает частоту эпилептических припадков и сглаживает аффективные расстройства у больных эпилепсией [13, 15]. Таким образом, противосудорожное действие препаратов лития нуждается в дальнейшей проверке. Эти данные явились основанием для включения в комплексную терапию эпилепсии антиоксиданта (α -токоферола) и карбоната лития, которые, по нашему предположению, могли бы положительно влиять на структуру и функции клеточных мембран и, вследствие этого, на частоту припадков и аффективные расстройства больных эпилепсией.

Клинико-биохимическому обследованию было подвергнуто 11 больных эпилепсией (женщин) в возрасте от 23 до 52 лет с длительностью заболевания 9—29 лет. Контрольную группу составили 15 доноров с неотягощенной психическими заболеваниями наследственностью. Течение заболевания было прогрессивным, неблагоприятным, с характерными изменениями личности по эпилептическому типу и со снижением интеллекта и эмоционально-волевой сферы. У обследованных имелись частые и средней частоты генерализованные большие судорожные, малые, абортивные припадки. Тяжелых соматических отклонений от нормы, а также грубых признаков органического поражения ЦНС не было обнаружено. Все больные регулярно принимали противосудорожные препараты в течение ряда лет в средних дозировках (бензонал, гексамидин, финлепсин, хлоракон, седуксен).

Обследование больных было проведено в динамике в течение семи месяцев. Наряду с противосудорожными средствами больные принимали инъекции витамина Е в дозе 100 мг в сутки и внутрь карбонат лития в среднем 900—1050 мг в сутки по следующей схеме: 1) первые две недели—только инъекции витамина Е; 2) следующие две недели—только карбонат лития; 3) в течение последующих двух недель—сочетание карбоната лития с инъекциями витамина Е; 4) в дальнейшем—карбонат лития непрерывно в течение семи месяцев. Необходимо отметить, что противосудорожные средства не были отменены. Содержание ионов лития в сыворотке крови больных регулярно (в месяц 2—4 раза) определялось методом пламенной фотометрии и колебалось в пределах 0,6—1,2 мэкв/л. Побочных явлений от применения карбоната лития у исследуемых не было обнаружено, за исключением транзиторной диспепсии у одной больной на шестом месяце исследования.

Содержание липидных перекисей определяли по уровню одного из конечных продуктов перекисного окисления—малонового диальдегида (МДА), который в кислой среде и при высокой температуре образует

с тиобарбитуровой кислотой окрашенный комплекс с максимумом поглощения при 535 нм [11]. Интенсивность окраски измеряли на спектрофотометре «Спекол» (ГДР). Содержание липидных перекисей выражали в нм/мл. Содержание витамина Е определяли флуорометрически по методу Duggan [12] с максимумом возбуждения при 295 нм на спектрофлуорометре «Hitachi» марки MPF-2A и выражали в мг%.

При длительном динамическом наблюдении за больными, принимавшими наряду с противосудорожными препаратами карбонат лития, у трех было выявлено урежение частоты судорожных припадков (генерализованных и абортивных), у одной больной отмечалась трансформация больших судорожных припадков в малые, у четырех больных выявлены изменения в психической сфере—аффективное успокоение, уменьшение злобности, агрессивности, конфликтности—больные стали более общительными, легче стали вовлекаться в процессы трудотерапии, причем у двух больных изменения в аффективной сфере сочетались с урежением припадков.

Результаты исследований показали, что у больных эпилепсией уровень липидных перекисей в эритроцитарных мембранах значительно повышен по сравнению с контрольной группой—НАДФН-зависимых на 93%, а аскорбат-зависимых на 127% (табл. 1). Параллельно отмечается повышение уровня витамина Е в сыворотке крови. Под влиянием витамина Е происходит резкое понижение ПОЛ эритроцитарных мембран—на 74% НАДФН-зависимых и на 70% аскорбат-зависимых. При этом содержание витамина Е в сыворотке крови повышается на 80% (табл. 2).

Следует отметить, что аналогичное действие оказывает карбонат лития. В первые три недели приема препарата отмечается резкое повышение витамина Е (на 240%), даже по сравнению с одновременным приемом витамина Е и карбоната лития (на 115%, табл. 2). Сочетанное действие витамина Е и ионов лития вызывает более значительное понижение ПОЛ (на 84 и 87% соответственно), чем применение каждого из них в отдельности. При длительном применении карбоната лития (7 мес.) содержание липидных перекисей в эритроцитарных мембранах остается на низком уровне (как НАДФН-зависимых, так и аскорбат-зависимых—на 88 и 65% соответственно), а уровень витамина Е понижается на 30% по сравнению с исходным.

Повышение уровня ПОЛ эритроцитарных мембран у больных эпилепсией с большой давностью заболевания, прогрredientным неблагоприятным течением, по нашему предположению, косвенно свидетельствует о повышении проницаемости клеточных мембран и о микровреждениях последних в результате судорожных припадков. На основании анализа литературных и собственных данных можно предположить, что между содержанием ионов лития и интенсивностью ПОЛ имеется определенная корреляция. Вызываемое нами понижение уровня ПОЛ эритроцитарных мембран под влиянием карбоната лития и витамина Е, по-видимому, свидетельствует о нормализации структуры и функций клеточных мембран. Это предположение подтверждается литературными данными о том, что α -токоферол имеет защитное стабили-

Таблица 1

Изменение НАДФН- и аскорбат-зависимых перекисей в мембранах эритроцитов больных эпилепсией под влиянием карбоната лития и α -токоферола

Статистические показатели	НАДФН-зависимые						Аскорбат-зависимые					
	контрольная группа	до лечения	вит. Е в теч. 2 недель	карбон. лития в теч. 3 недель	карбон. лит. + вит. Е	карбон. лития в теч. 7 мес.	контрольная группа	до лечения	вит. Е в теч. 2 недель	карбон. лития в теч. 3 недель	карбон. лития + витамин Е	карбон. лития в теч. 7 мес.
n	8	10	11	9	9	10	11	10	11	9	9	9
$M \pm m$	$5,2 \pm 0,21$	$10,02 \pm 0,45$	$2,63 \pm 0,62$	$3,26 \pm 0,23$	$1,58 \pm 0,29$	$1,17 \pm 0,22$	$4,2 \pm 0,3$	$9,52 \pm 0,51$	$2,82 \pm 0,45$	$2,5 \pm 0,4$	$1,23 \pm 0,37$	$3,34 \pm 0,43$
P		$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$		$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$

Таблица

Изменение содержания витамина Е в сыворотке крови больных эпилепсией под влиянием карбоната лития и α -токоферола

Статистические показатели	Контрольная группа	До лечения	Вит. Е в теч. 2 недель	Вит. Е + карбон. лития в теч. 2 недель	Карбон. лития в теч. 3 недель	Карбон. лития в теч. 7 мес.
$M \pm m$	$2,05 \pm 0,19$	$2,5 \pm 0,38$	$4,5 \pm 0,99$	$5,42 \pm 0,91$	$8,5 \pm 1,63$	$1,76 \pm 0,06$
n	15	10	11	10	9	9
P		$<0,02$	$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$

зирующее действие на биологические мембраны при повышенном ПОЛ. При длительном применении карбоната лития, как уже было упомянуто, отмечается понижение содержания витамина Е в сыворотке крови, что говорит о необходимости включения витамина Е в комплекс с карбонатом лития при лечении больных эпилепсией.

Механизм действия ионов лития на процессы ПОЛ в рамках настоящей работы остается невыясненным. Можно предположить, что ионы лития повышают активность фермента супероксиддисмутазы, благодаря чему снижается липидная перекиссия эритроцитарных мембран. Это предположение основано на наших ранее неопубликованных исследованиях по влиянию ионов лития на активность супероксиддисмутазы в крови подопытных крыс.

Таким образом, на основании полученных данных выявлено, что у больных эпилепсией с большой давностью заболевания, прогрессивным неблагоприятным течением наблюдается повышение уровня ПОЛ эритроцитарных мембран и содержания витамина Е в сыворотке крови. Длительное применение карбоната лития уменьшает ПОЛ эритроцитарных мембран и тем самым стабилизирует структуру и функции последних, защищает мозг от дальнейшей дегенерации, вызывает улучшение клинической картины (смягчает аффективные расстройства и урежает судорожные припадки). Однако противосудорожное действие ионов лития нуждается в дальнейшем подтверждении, т. к. указанный эффект, возможно, обусловлен взаимодействием их с антиконвульсантами. Длительное применение карбоната лития уменьшает содержание витамина Е в сыворотке крови, поэтому целесообразно сочетать их при лечении эпилепсии. При комбинированном применении карбоната лития с противосудорожными средствами можно надеяться, что дозы последних могут быть снижены без уменьшения общего терапевтического эффекта.

Кафедры биохимии и психиатрии
Ереванского медицинского института

Поступила 28/XII 1982 г.

Վ. Գ. ՄԵԻՔԱՐՅԱՆ, Ս. Հ. ՄԵՀՐԱՐՅԱՆ, Գ. Ն. ԲԱԴԱՅԱՆ
Մ. Գ. ԱՄԱՆՅԱՆ, Վ. Գ. ԽԱԶՄՏՅԱՆ, Ս. Հ. ՍՈՒԲԻԱՅԱՆ
Գ. Ն. ՇԱՀԻՅԱՆ

ԼԻԹԻՈՒՄ ԿԱՐԲՈՆԱՏԻ ԵՎ *E* ՎԻՏԱՄԻՆԻ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ԷՊԻԼԵՊՍԻԱՅՈՎ
ՏԱՌԱՊԵՎԻԱԿԱՆ ՀԻՎԱՆԴՆԵՐԻ ԼԻԹԻՐՈՑԻՏՈՅԻՆ ԹԱՂԱՆՔՆԵՐԻ ԼԻՊԻԴԱՅԻՆ
ՊԵՐՕՔՍԻԴԱՅԻՆՈՅԻ ԵՎ ՇԻՃՈՒԿԻ α -ՏՈԿՈՅԵՐՈՒԻ ՄԱԿԱՐԴԱԿԻ ՎՐԱ

Էպիլեպսիայով երկարատև տառապող հիվանդների մոտ հայտնաբերվել է էրիթրոցիտային թաղանթների լիպիդային պերօքսիդացիայի և շիճուկում *E* վիտամինի մակարդակի բարձրացում: Լիթիում կարբոնատի և *E* վիտամինի առանձին ու համատեղ ընդունումից հետո նկատվում է հիվանդների էրիթրոցիտային թաղանթների լիպիդային պերօքսիդացիայի մակարդակի իջեցում և շիճուկում α -տոկոֆերոլի քանակի ավելացում:

Լիթիում կարբոնատի երկարատև ազդեցության տակ նկատվում է էրիթրոցիտային թաղանթների լիպիդային պերօքսիդացիայի ինտենսիվության ար-

տահայտված իշխեցում և շիճուկում E վիտամինի քանակի անկում նորմալից ցածր: Միաժամանակ ցույց է տրված, որ լիթիում կարբոնատ երկարատև ընդունելիս նկատվում է էպիլեպսիայի նույնաների պակասում և աֆեկտիվ ուղորտի բարենպաստ տեղաշարժեր:

V. G. MKHITARIAN, A. A. MEHRABIAN, G. H. BADALIAN, M. G. AMADIAN,
V. G. KHACHATRIAN, S. G. SOUKIASSIAN, G. N. SHAHINIAN

EFFECTS OF LITHIUM CARBONATE AND VITAMIN E ON THE LEVEL OF LIPIDS PEROXIDE OXIDATION IN ERYTHROCYTIC MEMBRANAE AND CONTENT OF α -TOKOPHEROL IN THE BLOOD SERUM OF PATIENTS WITH EPILEPSY

The effects of lithium carbonate and vitamin E on the clinical picture of epilepsy have been studied. It is established that in patients with longer duration of the disease the lipids peroxide oxidation in erythrocytic membranae is intensified and the level of vitamin E is comparably high. Definite dynamics in the process of lipids peroxide oxidation and content of vitamin E is found under the influence of lithium carbonate and vitamin E. It is established that the long use of lithium carbonate combined with anticonvulsants decreases the frequency of epileptic fits.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Адамян М. Г., Болдырев А. И., Тууль Л. И. Ж. невропатол. и психиатр. им. С. С. Корсакова, 1976, 7, стр. 1079.
2. Архипенко Ю. В., Добрина С. К. и др. Биохимия, 1977, 8, стр. 1525.
3. Вагин Ю. Е., Кондратов В. Е., Бурлакова Е. В. В кн.: Биоантиокислители. М., 1975, стр. 65.
4. Владимиров Ю. А. Биологические мембраны и патология клетки. М., 1979.
5. Владимиров Ю. А., Арчаков А. Н. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М., 1972.
6. Козлов Ю. П. В кн.: Биоантиокислители. М., 1975, стр. 5.
7. Мхитарян В. Г., Ерицян Л. Н. Ж. Экспер. и клин. мед. АН Армянской ССР, 1981, XXI, 2, стр. 121.
8. Никушкин Е. В., Браславский В. Е., Крыжановский Г. Н. Ж. невропатол. и психиатр. им. С. С. Корсакова, 1981, 6, стр. 810.
9. Попова Н. Н., Амадян М. Г., Уманская Р. М. Ж. невропатол. и психиатр. им. С. С. Корсакова, 1975, 8, стр. 1194.
10. Смулевич А. Б., Завидовская Г. Н. Ж. невропатол. и психиатр. им. С. С. Корсакова, 1974, 7, стр. 1052.
11. Biery J. G., Anderson A. Arch. Biochem. Biophys., 1960, 30, p. 195.
12. Duggan D. E. Arch. Biochem. Biophys., 1959, 84, p. 116.
13. Erwin C. et al. Arch. gen. psychiat., 1973, 28, 5, p. 646.
14. Nelson S. C., Herman M. M. J. Pharmacol. and Exp. Ther., 1980, 212, 1, p. 11.
15. Peselow E., Lautin A., Gerahon S. In: Current perspectives in lithium prophylaxis. Berner P., Lenz G., Wolf R. (ed.) Karjer, Basel, 1941, p. 1.