

<https://doi.org/10.29296/25877305-2018-12-03>

## Оксидантно-антиоксидантный статус у подростков с рецидивирующей головной болью

**Л. Эверт**, доктор медицинских наук,  
**Т. Потупчик**, кандидат медицинских наук,  
**Н. Максимов**, кандидат физико-математических наук,  
**Е. Боброва**,  
**Н. Горбачева**,  
**Ю. Ахмельдинова**

Красноярский государственный медицинский университет  
им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого  
**E-mail:** [potupchik\\_tatyana@mail.ru](mailto:potupchik_tatyana@mail.ru)

*Представлено исследование, направленное на оценку оксидативного стресса у подростков с рецидивирующей головной болью. У них выявлены более высокие уровни свободных радикалов и большие величины отношения трансферрин/церулоплазмин и, наоборот, более низкое содержание показателей антиоксидантной защиты, чем в норме, что свидетельствует об активации оксидативного стресса при всех клинических вариантах первичной цефалгии.*

**Ключевые слова:** неврология, оксидантная и антиоксидантная система, оксидативный стресс, рецидивирующая головная боль, подростки.

**Для цитирования:** Эверт Л., Потупчик Т., Максимов Н. и др. Оксидантно-антиоксидантный статус у подростков с рецидивирующей головной болью // Врач. – 2018; 29 (12): 15–17. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-12-03>

**Р**ецидивирующая головная боль (РГБ) – наиболее часто встречающееся психосоматическое расстройство у детей и подростков. Головная боль (ГБ) – один из наиболее распространенных неспецифических симптомов разнообразных заболеваний и патологических состояний [1, 2]. В структуре первичной ГБ у детей различают: мигрень (с аурой и без ауры) и ГБ напряжения – ГБН (эпизодическую и хроническую). ГБН – один из наиболее частых видов цефалгии в структуре первичной ГБ у детей [5–7]. Ее происхождение связано с наследственной предрасположенностью, вегетативной дисфункцией, психологическими особенностями личности (тревожность), депрессивными расстройствами, хроническим стрессом [3–5, 8, 11, 13, 27].

Согласно международной классификации ГБ, выделяют эпизодическую и хроническую ГБН. Зачастую ГБН сопровождается другими психосоматическими расстройствами. Большинство исследований свидетельствуют о коморбидности ГБН, особенно хронической, с депрессией, тревогой, соматовегетативными

нарушениями [9, 14, 15]. У 85,2% детей с ГБН выявляется сопутствующая патология: функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта (54,9%) и сердечно-сосудистой системы (13,5%) [10, 14].

Расстройства психосоматического спектра, в том числе первичные ГБ у детей, представляют собой актуальную проблему современной медицины [16–24]. Однако пока они изучены мало. Большую роль в генезе РГБ играют особенности оксидантно-антиоксидантной системы (АОС), также малоизученные у детей и подростков.

С химической точки зрения оксидативный стресс представляет собой значительное увеличение клеточного редокс-потенциала или существенное снижение восстановительной способности клеточных редокс-пар, таких как окисленный/восстановленный глутатион [25].

Наиболее опасная часть оксидативного стресса – образование реактивных форм кислорода (РФК), в число которых входят свободные радикалы (СР) и пероксиды. Одна из форм кислорода с наименьшей реактивностью – супероксид, спонтанно или в присутствии переходных металлов переходит в более агрессивную форму (гидроксильный радикал и др.), что может вызвать повреждение многих клеточных компонентов – липидов, ДНК и белков. Большинство РФК постоянно образуются в клетке, но их уровень в норме настолько невелик, что клетка либо инактивирует их с помощью АОС, либо заменяет поврежденные молекулы. Однако уровень РФК, превышающий защитные возможности клетки, вызывает серьезные клеточные нарушения (например, истощение аденозинтрифосфата) и как результат – разрушение клетки [26].

АОС является своеобразным буфером, препятствующим проявлению токсических эффектов активных форм кислорода (АФК). Функциональная недостаточность АОС приводит к нарушению равновесия системы перекиси-антиперекиси, что проявляется увеличением концентрации продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) – диеновых конъюгатов, малонового диальдегида, оснований Шиффа [12].

От вредного воздействия кислорода и окисления организм защищают специализированные ферментные системы. Вначале цитохром с-оксидаза осуществляет восстановление кислорода до воды. Затем включаются антиокислительные ферментные системы, локализованные в клетке (органеллы – митохондрии, микросомы). Эти ферментные системы предотвращают «утечку» АФК, чем уменьшают окислительную деструкцию биологических структур клетки. К числу антиокислительных ферментов относятся супероксиддисмутаза (СОД), каталаза (КАТ), система глутатиона, глутатионпероксидаза, органические липидные перекиси, глутатионредуктаза, глутатионтрансфераза, а также церулоплазмин (ЦГ) и трансферрин крови (ТФ).

Третью линию защиты от окисления осуществляют вещества, обладающие антирадикальной и антипероксидной активностью и находящиеся в местах, где расположены субстраты – мишени атаки СР и пероксидов; в первую очередь это биологические мембраны, а мишени – полиненасыщенные жирные кислоты – линолевая, линоленовая и арахидоновая. Поэтому в структуру плазматических, митохондриальных, микросомальных, лизосомальных мембран встроены жирорастворимые антиоксиданты, к которым относятся токоферол, убихинон, витамин А. Кроме того, существуют специализированные АОС, ответственные за стабильность прооксидантно-антиоксидантного равновесия жидкостных сред организма. К их числу относятся система восстановленный-окисленный глутатион, система аскорбиновой кислоты, фенольные соединения [12].

Для оценки оксидант-антиоксидантного статуса наиболее информативен метод электронного парамагнитного резонанса (ЭПР), нашедший широкое применение в исследованиях взаимодействия молекул с поверхностью твердого тела. Условием для появления сигнала ЭПР в исследуемой системе является наличие неспаренных электронов. Наличие неспаренных электронов в структуре молекул адсорбированных соединений, а также дефектов или парамагнитных ионов на поверхности или в объеме твердого тела создают возможности для наблюдения сигнала ЭПР и исследования влияния взаимодействий на этот сигнал. Наличие электронного спина и связанного с ним магнитного момента *lie* обуславливают возможность снятия вырождения спиновых состояний внешним магнитным полем и индуцирования переходов между ними. Эти переходы происходят с поглощением энергии электромагнитного излучения в микроволновой (30–2 мм) области (сверхвысокочастотный диапазон – 9–35 ГГц, интервал значений индукции постоянного магнитного поля – 0,34–1,25 Т), что и называют ЭПР.

Преимущество метода ЭПР перед классическими статическими методами магнитных измерений состоит в его высокой специфичности, поскольку на результаты измерения ЭПР не оказывает влияния диамагнетизм отдельных составляющих исследуемой системы. Благодаря этому чувствительность метода ЭПР значительно повышается.

Целью нашего исследования было изучить особенности оксидант-антиоксидантного статуса у детей и подростков с наличием и отсутствием РГБ по показателям спектра ЭПР крови. Проведен сравнительный анализ показателей оксидативного статуса и АОС крови у подростков с разными видами ГБН (эпизодической, хронической) и без ГБ.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 88 подростков в возрасте 12–17 лет – пациентов дневного стационара детского соматического отделения. Из них 50 составили группу с эпизо-

дической ГБ, 24 — с хронической ГБ и 14 — без эпизодов ГБ в анамнезе.

Для оценки показателей оксидант-антиоксидантного статуса подростков с РГБ и без РГБ использовали метод ЭПР; оценка производилась к.ф.-м.н. Н.Г. Максимовым на базе лаборатории молекулярной спектроскопии и анализа (зав. лабораторией — д.х.н., проф. А.И. Рубайло) Института химии и химической технологии (директор — д.х.н. Н.В. Чесноков) Красноярского научного центра СО РАН.

Кровь брали у пациентов из локтевой вены в утренние часы натощак. Образцы эритроцитов, плазмы крови для изучения электронных парамагнитных характеристик готовили по методике М.К. Пулатовой и соавт. (1989) [15] и сохраняли в жидком азоте до момента измерения. Исследования проводили на EPR-спектрометре фирмы Bruker (ФРГ). В качестве внутреннего стандарта использовали радикал дифенилпикрилгидразина, внутренним эталоном были электронные парамагнитные сигналы хрома в поликристаллическом корунде ( $\text{Cr}^{3+}$  в  $\text{Al}_2\text{O}_3$ ). Интенсивность сигналов измеряли в условных единицах (у.е.) путем деления амплитуды изучаемых сигналов на амплитуду внутреннего стандарта.

В плазме крови выявляли 2 основных парамагнитных центра: ТФ и ЦП. Железотранспортный белок плазмы ТФ имеет 2 центра связывания ионов  $\text{Fe}^{3+}$ . ЦП обеспечивает антиоксидантные свойства плазмы крови. В эритроцитах обычно регистрируются ЭПР-сигналы от парамагнитных центров метгемоглобина (МЕТ), КАТ, СОД, СР. По уровню МЕТ можно судить об интенсивности процесса гемолиза, обусловленного разрушением эритроцитарных мембран при интенсификации ПОЛ.

Основным внутриклеточным антиоксидантом является СОД — медь-цинк-содержащий металлопротеид. КАТ также относится к внутриклеточным антиоксидантам, интенсивность ЭПР-сигнала определяет уровень антиокислительной активности этого фермента. Кроме того, в эритроцитах также часто обнаруживаются СР с параметрами:  $g=2,0033-2,0040$ , полуширина линии — 1,2–1,5 мТ.

Мы определяли содержание следующих антиоксидантов: в эритроцитах — КАТ, в плазме крови — ТФ, ЦП и цитохромы. Степень выраженности оксидативного стресса оценивали по содержанию в крови СР и уровню МЕТ, свидетельствующему об интенсивности гемолиза эритроцитов под влиянием ПОЛ. Для комплексной оценки состояния оксидант-АОС рассчитывали ряд коэффициентов — ТФ/ЦП, ЦП/ТФ.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ показал, что у пациентов с РГБ отмечались проявления активации оксидативного стресса, о чем свидетельствовал более высокий уровень СР — 25,8 в группе с эпизодической ГБ против 23,2 у пациентов без РГБ, однако обнаруженные различия не достигали статистической значимости. Уровень СР у пациентов с

частой эпизодической ГБН (ЧЭГБН) и нечастой эпизодической ГБН (НЧЭГБН) превышал таковой у обследованных без РГБ (соответственно 21,8 и 25,9 против 18,2).

У пациентов с разными клиническими вариантами ГБ наличие оксидативного стресса подтверждалось также повышением оксидантной активности эритроцитов вследствие увеличения уровня МЕТ. Так, у обследованных с ЧЭГБН и НЧЭГБН содержание МЕТ превышало данный показатель у пациентов без РГБ (соответственно 16,8 и 16,1 против 15,2). В группах с хронической ГБН и без РГБ содержание МЕТ было сопоставимым (15,4 и 15,2).

Об активации оксидативного стресса у пациентов с разными видами РГБ свидетельствовало снижение уровней антиоксидантов — КАТ, ТФ, ЦП. Так, содержание КАТ у пациентов с эпизодической ГБН было ниже, чем у пациентов без РГБ — соответственно 5,7 и 6,2 у.е. ( $p=0,2456$ ); еще более значительное снижение уровня КАТ регистрировалось у пациентов с хронической ГБН — 4,8 против 6,2 у.е. в группе без РГБ ( $p=0,0442$ ).

Установлена тенденция к более низкому содержанию плазменного антиоксиданта — ТФ: оно оказалось более низким у пациентов с хронической и эпизодической ГБН в сравнении с таковым у лиц без РГБ (соответственно 27,4 и 26,5 против 25,3 у.е.). Достаточно демонстративным подтверждением наличия оксидативного стресса у пациентов с РГБ явилось значимое снижение уровня антиоксиданта плазмы — ЦП. Он у обследованных с хронической ГБН (58,8 у.е.) оказался ниже, чем у пациентов с эпизодической ГБН (65,3 у.е.;  $p=0,0439$ ) и без РГБ (60,8 у.е.;  $p=0,7165$ ). Содержание цитохромов было несколько ниже у пациентов с эпизодической ГБН (2,7 у.е.) и оказалось одинаковым в группах с хронической ГБН (2,5 у.е.) и без РГБ (2,5 у.е.).

Поскольку увеличение концентрации ионов двухвалентного железа, входящего в состав ТФ, связано с активацией ПОЛ, отношение ТФ/ЦП можно рассматривать как меру прооксидантных свойств плазмы крови, а отношение ЦП/ТФ — считать характеристикой антиоксидантных свойств системы, содержащей эти белки. Анализ указанных соотношений при разных видах РГБ позволил установить, что более выраженными прооксидантными свойствами обладала плазма крови пациентов с хронической ГБН (ТФ/ЦП=0,48) в сравнении с аналогичной характеристикой обследованных с эпизодической ГБН (ТФ/ЦП=0,43) и без РГБ (ТФ/ЦП=0,45).

В то же время у пациентов с хронической ГБН отмечалось угнетение антиоксидантных свойств плазмы (коэффициент ЦП/ТФ=2,9) в сравнении с показателем группы эпизодической ГБН (ЦП/ТФ=3,2) и у пациентов без РГБ (ЦП/ТФ=3,7). Направленность изменений указанных показателей свидетельствует о более выраженных нарушениях антиоксидантной защиты в плазме пациентов с РГБ.

Таким образом, наше исследование установило наличие активации оксидативного стресса у пациентов с РГБ при всех клинических вариантах ГБ. Это подтверждают более высокие уровни СР и большая величина отношения ТФ/ЦП и, наоборот, более низкое содержание показателей антиоксидантной защиты — внутриклеточного фермента КАТ, плазменных антиоксидантов — ТФ, ЦП, отношения ЦП/ТФ.

Проведенное исследование явилось попыткой проанализировать особенности показателей оксидантно-антиоксидантного статуса и участие его дисбаланса в генезе РГБ у подростков, оценить роль данных нарушений в качестве одного из вероятных патогенетических механизмов трансформации рецидивирующей ГБ в хронические формы психосоматической патологии в последующие возрастные периоды.

\* \* \*

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

## Литература

- Абольян Л.В., Березанцев А.Ю. Психосоматическое здоровье детей и подростков как междисциплинарная проблема // *Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения.* – 2012; 7 (2): 652–3.
- Брызгунов И.П. Клинико-психологические особенности детей с цефалгиями напряжения // *Вопр. соврем. педиат.* – 2005; 4: 66–8.
- Васильева Л.В., Эверт Л.С., Терещенко С.Ю. и др. Генерализованная тревожность и депрессия у школьников // *Журн. неврол. и психиат. им. С.С. Корсакова.* – 2015; 115 (4): 16–9.
- Васильева Л.В., Эверт Л.С., Терещенко С.Ю. и др. Панические расстройства у школьников Сибири (на примере г. Красноярск) // *Профилактик. и клин. мед.* – 2014; 2 (51): 93–6.
- Горюнова А.В., Маслова О.И., Дыбунов А.Г. Первичная головная боль у детей // *Журн. неврол. и психиат. им. С.С. Корсакова.* – 2004; 5: 69–75.
- Зайцева О.И., Колодяжная Т.А., Пуликов А.С. и др. Варианты психовегетативных взаимоотношений у здоровых школьников // *Соврем. проблемы науки и образования.* – 2015; 3: 53.
- Зайцева О.И., Деревцова С.Н., Эверт Л.С. и др. Вариации психовегетативного статуса и адаптационные возможности школьников, проживающих в различных регионах Сибири // *Вестн. новых мед. технол.* – 2012; 2: 139–41.
- Зайцева О.И., Колодяжная Т.А., Эверт Л.С. Некоторые клеточно-молекулярные аспекты формирования хронической головной боли напряжения у детей // *Соврем. проблемы науки и образования.* – 2017; 5: 197.
- Кравцова Н.А., Катасонова А.В., Довженко А.Ю. и др. Факторы и механизмы развития психосоматических расстройств // *Тихоокеанский мед. журн.* – 2013; 4: 48–55.
- Лыткин В.А., Эверт Л.С. Вазовагальные и ортостатические обмороки у детей и подростков // *Сиб. мед. обозрение.* – 2011; 1 (67): 106–9.
- Маневич Т.А., Соколова Е.Д., Яхно Н.Н. Хронические головные боли напряжения у детей и подростков: психосоматический подход к диагностике и лечению // *Боль.* – 2004; 1–2: 13–6.
- Меньщикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К. и др. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты / М.: Слово, 2006; 556 с.
- Петрова И.А., Эверт Л.С., Зайцева О.И. и др. Индивидуально-типологические особенности личности и темперамента детей мигрантов Севера // *Вестн. новых мед. технол. (электронный журнал).* – 2013; 1.
- Реушева С.В., Эверт Л.С., Паничева Е.С. Сочетание болевых и вегетативных синдромов у детей и подростков с дорсалгией // *Межд. журн. прикладн. и фунд. исслед.* – 2014; 1: 90–1.
- Рягузова А.В. Обзор ведущих исследований факторов риска развития психосоматических заболеваний // *Глобальный научный потенциал.* – 2013; 9 (30): 13–9.
- Эверт Л.С., Потупчик Т.В., Реушева С.В. и др. Характеристика психосоматических расстройств у детей с разными вариантами адаптации к школе // *Соврем. проблемы науки и образования.* – 2015; 4. URL: <http://www.science-education.ru/127-21207>
- Эверт Л.С., Зайцева О.И., Петрова И.А. и др. Показатели психоэмоционального статуса в оценке адаптации детей северян к новым климатогеографическим условиям проживания // *Вестн. новых мед. технол.* – 2013; 2: 64–9.
- Эверт Л.С., Реушева С.В., Зайцева О.И. и др. Синдромы рецидивирующих болей у школьников Сибири с синкопальными состояниями // *Фундаментальные исследования.* – 2014; 7 (ч. 5): 1060–4.
- Эверт Л.С., Потупчик Т.В., Бахшиева С.А. и др. Социально-гигиенические и клинико-функциональные аспекты компьютерных нагрузок у студентов // *РМЖ.* – 2015; 4: 4–8.
- Эверт Л.С., Потупчик Т.В., Зайцева О.И. и др. Социально-психологическая адаптация подростков в современной образовательной среде // *Росс. педиатрич. журн.* – 2015; 18 (6): 16–9.
- Эверт Л.С., Терещенко С.Ю., Реушева С.В. и др. Способ оценки нарушений психосоматического статуса у детей и подростков // *Соврем. проблемы науки и образования.* – 2016; 4. URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=24897>
- Эверт Л.С., Реушева С.В., Зайцева О.И. и др. Способ оценки психосоматического статуса у детей с дисплазией соединительной ткани (медицинская технология) / Красноярск–Абакан, 2015.
- Эверт Л.С., Гришкевич Н.Ю., Бахшиева С.А. и др. Характеристика этнических и возрастно-половых особенностей психосоматических расстройств у школьников Сибири // *Обозрение психиат. и мед. психол. им. В.М. Бехтерева.* – 2016; 3: 61–6.
- Эверт Л.С., Реушева С.В., Паничева Е.С. и др. Эмоционально-поведенческие расстройства у школьников южных регионов Сибири с синкопальными состояниями // *Межд. журн. прикладных и фунд. исслед.* – 2014; 9 (ч. 2): 140–4.
- Bartz R., Piantadosi C. Clinical review: oxygen as a signaling molecule // *Crit. Care.* – 2010; 14 (5): 234. DOI: 10.1186/cc9185.
- Forman H. Reactive oxygen species and alpha, beta-unsaturated aldehydes as second messengers in signal transduction // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2010; 1203: 35–44.
- Zaitseva O., Klimatskaya L., Kolodyazhnaya T. et al. Features of the emotional status of schoolchildren with different profiles of lateral phenotype // *Puls Uczelni.* – 2014; 8 (2): 4–8.

## OXIDANT-ANTIOXIDANT STATUS IN ADOLESCENTS WITH RECURRENT HEADACHE

**L. Evert, MD; T. Potupchik, Candidate of Medical Sciences; N. Maksimov, Candidate of Physico-Mathematical Sciences; E. Bobrova; N. Gorbacheva; Yu. Akhmedinova**

*Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University*

*The paper presents a study aimed at assessing oxidative stress in adolescents with recurrent headache. The study has revealed higher free radical levels and higher transferrin/ceruloplasmin ratios and, conversely, a lower level of antioxidant protection indicators than in health, which suggests that oxidative stress is activated in all clinical types of primary cephalgia.*

**Key words:** neurology, oxidant and antioxidant system, oxidative stress, recurrent headache, adolescents.

**For citation:** Evert L., Potupchik T., Maksimov N. et al. Oxidant-antioxidant status in adolescents with recurrent headache // *Vrach.* – 2018; 29 (12): 15–17. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-12-03>