



УДК: 616.831-005.4-092.4:612.649.01187:615.014.41

**КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ МЕТАБОЛИЗМА ВВЕДЕНИЕМ
КРИОКОНСЕРВИРОВАННОЙ КОРДОВОЙ КРОВИ
В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА**

**CORRECTION OF METABOLISM DISORDERS BY CRYOPRESERVED CORD
BLOOD ADMINISTRATION IN EXPERIMENTAL MODEL OF ISCHEMIC
STROKE**

**В.В. Лебединец, С.Е. Овсянников, М.В. Останков, Н.А. Бондарович,
Л.В. Останкова, А.Н. Гольцев
V.V. Lebedinets, S.Ye. Ovsyannikov, M.V. Ostankov, N.A. Bondarovich,
L.V. Ostankova, A.N. Goltsev**

*Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины,
Отдел криопатофизиологии и иммунологии
61015, Украина, г. Харьков, ул. Переясловская, 23*

*Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine,
Department of cryopathophysiology and immunology
61015, Ukraine, Kharkov, Pereyaslovskaya str., 23*

e-mail: cryo@online.kharkov.ua

Ключевые слова: коррекция метаболических нарушений, гипоксия, криоконсервированная кордовая кровь, экспериментальная модель ишемического инсульта.

Key words: correction of metabolic violations, hypoxia, kriokonserviro-bathing kordovy blood, experimental model of an ischemic stroke.

Резюме. В развитии ишемического инсульта (ИИ), как иммунновоспалительного процесса, важную роль играет активация реакций свободнорадикального окисления (СРО) липидов, что приводит к развитию оксидативного стресса. В данной работе апробирован способ коррекции нарушений метаболизма введением криоконсервированной кордовой крови человека (кККЧ) у крыс с индукцией экспериментального ишемического инсульта (ИИ). Показано, что применение кККЧ в лечении ИИ, по сравнению с терапией церебролизином, способствовало коррекции нарушений активности ПОЛ, снижению уровня СРО в ткани головного мозга, печени и в сыворотке крови. У животных, которых лечили введением кККЧ, наблюдали уменьшение степени гипоксии, улучшение утилизации кислорода тканями, пережившими гипоксию, восстановление системы антиоксидантной защиты.

Summary. In development of ischemic stroke (IS) as immune inflammatory process, the activation of free radical oxidation (FRO) reactions of lipids resulting in oxidative stress plays an important role.

According to modern notions an oxidative stress, developing even during the first hours of ischemia is a primary unspecific reaction of a body to both external aggressive factors and the changes in internal metabolic processes.

In this experimental study there was tested a method to correct metabolic disorders by administering the cryopreserved human cord blood (cHCB) in rats with induced ischemic stroke (IS) by means of middle cerebral artery occlusion (MCAO).

Human cord blood was cryopreserved and stored at low temperature bank of the IPC&C of the National Academy of Sciences of Ukraine.

LPO level was evaluated in rats' blood serum, liver and brain tissues on the content of lipid hydroperoxides (GPL) by spectrophotometry method.

Total antioxidant activity (AOA) was measured in liver and in blood serum on the ability to inhibit the accumulation of TBA-active products (TBAAP). In brain tissue there were recorded the activities of glutathione peroxidase (GP) and glutathione reductase (GR).

It has been shown that the use of cHCB in combined treatment of IS if compared to the therapy with cerebrolysin contributed to correction of disorders in LPO activity, reduction of FRO level in tissues of brain, liver and blood serum.

There were observed a decrease in the degree of hypoxia, improvement of oxygen utilization by the hypoxia survived tissues, restoration of the antioxidant protection system.

Введение

Ведущим патофизиологическим механизмом развития ишемического инсульта (ИИ), как иммунновоспалительного процесса, является чрезмерная активация реакций



свободнорадикального окисления (СРО) липидов, что приводит к развитию оксидативного стресса [Григорова И.А. и др., 2004; Болдырева А.А. и др., 2005; Бурчинский С.Г., 2008; Соловьева Э.Ю. и др., 2008].

Согласно современным представлениям оксидативный стресс, который развивается уже в первые часы ишемии, является первичной неспецифической реакцией организма, как на внешние агрессивные факторы, так и на изменения внутренних метаболических процессов. При этом наблюдается нарушение баланса между продукцией свободных радикалов и механизмами антиоксидантного контроля, сопровождающееся повышенной скоростью образования свободных радикалов и снижением активности физиологической антиоксидантной системы, что приводит к следующим процессам: деструкции, деполяризации клеточных мембран, воспалению, дифференцировке, пролиферации, ремоделированию, гипертрофии, апоптозу, некрозу [Бурчинский С.Г., 2008].

Основную опасность для нервных клеток при ИИ представляет истощение энергетических ресурсов [Верещагин Н.В. и др., 2004; Григорова И.А. и др., 2004; Болдырева А.А. и др., 2005], избыточное накопление сигнальных аминокислот, оказывающих нейротоксическое действие, образование активных форм кислорода (АФК), связанное с утечкой электронов, накапливающихся в промежуточных звеньях дыхательной цепи [Верещагин Н.В. и др., 2004]. Нарушение энергетического метаболизма приводит к изменению трансмембранных ионных потоков и накоплению кальция внутри нейронов [Владимиров Ю.А., Арчаков А.И., 1972]. Одновременно развивается атака АФК на молекулы липидов, белков, нуклеиновых кислот, протекающая по механизму СРО [Завгородняя А.Н., 2006; Соловьева Э.Ю. и др., 2008]. Неуправляемая и некомпенсированная активация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), истощение эндогенных антиоксидантов [Завгородняя А.Н., 2006] и нарушение регуляторных механизмов антирадикальной защиты рассматриваются как ключевые звенья повреждения нейронов [Соловьева Э.Ю. и др., 2008]. Окислительная модификация белков под действием АФК вызывает изменение их конформационной организации с экспансией скрытых антигенных эпитопов и приобретением ими новых иммуногенных свойств [Han D. et al., 1995; Гольцев А.Н. и др., 2003; Лисяный Н.И., 2004]. Активизирующийся в этих условиях ответ антител и образующиеся иммунные комплексы, в свою очередь, стимулируют активность фагоцитов и продукцию ими АФК. К тому же, окисление липидов приводит к появлению хемоаттрактантов, усиливающих миграцию фагоцитов в очаг воспаления.

Патогенетическое значение активации процессов ПОЛ и истощения АО системы при данной патологии описано в ряде клинико-биохимических исследований [Siejo В.К., 2002; Верещагин Н.В. и др., 2004; Болдина Н.В. и др., 2008]. Показано, что общепринятая терапия (реополиглюкин, эуфиллин, аспирин, курантил, трентал) не снижает высокую активность ПОЛ. Это явилось основанием для введения в схемы терапии ишемии мозга лекарственных средств, избирательно корректирующих активность реакций ПОЛ. Несмотря на очевидную перспективность антиоксидантной терапии и полученные положительные результаты [Григорова И.А. и др., 2004; Болдырева А.А. и др., 2005; Бурчинский С.Г., 2008; Соловьева Э.Ю. и др., 2008] до сих пор не разработаны методы для широкой клинической практики лечения ИИ. Проблема своевременной патогенетической терапии данной патологии является важнейшей задачей в клинической неврологии.

Поэтому не вызывает сомнений необходимость направленного фармакологического воздействия на процессы образования свободных радикалов, то есть разработки веществ антиоксидантного типа действия для лечения инсульта [Федин А.И., Румянцева С.А., 2000; Siejo В.К., 2002; Bilska A., Wlodek L., 2005; Бородина М.А., 2008; Бурчинский С.Г., 2008, 2009].

Для выбора адекватной медикаментозной терапии необходимо учитывать патофизиологические процессы развивающиеся в остром периоде ИИ [Григорова И.А. и др., 2004; Болдырева А.А. и др., 2005; Бородина М.А., 2008], в котором большая роль отводится сдерживанию прогрессирования цереброваскулярных изменений [Григорова И.А. и др., 2004].

В связи с этим необходим поиск новых методов лечения ИИ, которые способны корректировать уровень СРО в веществе мозга [Гольцев А.Н. и др., 2003]. Одним из таких методов может быть предложена клеточная терапия с применением кордовой крови человека (ККЧ), которая завоевывает в последнее время ведущие позиции при лечении различных заболеваний. Для длительного ее хранения и сертификации во всем мире создаются низкотемпературные банки. В связи с применением криоконсервированной кордовой крови человека (кККЧ) в клинике возникла необходимость экспериментальной ее аттестации при лечении различных заболеваний, в том числе ИИ.



Цель работы

Оценка эффективности терапии с применением кККЧ на состояние ПОЛ в остром периоде экспериментального ИИ.

Объекты и методы исследования

Исследование проводили на крысах-самцах линии Вистар 6-ти месячного возраста, массой 180–200 гр. (n=120) в соответствии с «Общими принципами экспериментов на животных», одобренными III Национальным конгрессом по биоэтике (Киев, 2007). Лабораторные животные содержались в условиях вивария ИПКиК НАН Украины и были использованы в экспериментальной работе согласно с рекомендациями. ИИ был смоделирован посредством окклюзии средней мозговой артерии (СМАо) в левом полушарии.

Криоконсервирование ККЧ проводили на программном замораживателе УОП-6, производства СКТБ с ОП ИПКиК НАНУ без добавления традиционного криопротектора по двухэтапной программе, разработанной и запатентованной в ИПКиК НАНУ. Вводили кККЧ внутрибрюшинно в объеме 0,3 мл. ($5-6 \times 10^6$ клеток).

Животные были разделены на 4 группы: 1 – интактные крысы (контроль) (n=30); 2 – с индукцией ИИ (n=30); 3 – с индукцией ИИ и введением кККЧ (n=30); 4 – с индукцией ИИ и введением церебролизина (ЦБ) (n=30). Аттестацию проводили на 7-е, 14-е и 21-е сутки у животных с индукцией ИИ до и после лечения. Уровень ПОЛ у крыс оценивали в сыворотке крови, в ткани печени и головного мозга по содержанию гидроперекисей липидов (ГПЛ) методом спектрофотометрии [Владимиров Ю.А., Арчаков А.И., 1972]. Ткань печени и головного мозга гомогенизировали в 100 мл. трис -НСI-буфере (рН 7.4); соотношение ткань/буфер – 1/3. Спектр поглощения окрашенного продукта записывали на двулучевом спектрофотометре Spesord UV VIS, измеряя разность экстинкции при длине волны 535 и 520 нм. Содержание ГПЛ выражали в эквивалентных количествах малонового диальдегида. Общую антиоксидантную активность (АОА) определяли в печени и в сыворотке крови по способности тормозить накопление ТБК -активных продуктов (ТБКАП) в суспензии желточных липопротеидов и выражали ингибирование их окисления в процентах. В ткани головного мозга регистрировали активность глутатионпероксидазы (ГП) [Чернов Н.Н., 1979] и глутатионредуктазы (ГР) [Rotruck J.T. et al., 1973]. Содержание белка в тканях определяли биуретовым методом. Статистическую обработку полученных результатов проводили параметрическим методом с помощью t-критерия Стьюдента или непараметрическим методом Манна-Уитни.

Результаты и их обсуждение

При исследовании ПОЛ у всех животных с индукцией экспериментального ИИ было выявлено существенное изменение его интенсивности и установлены определенные тканеспецифические особенности. АОА сыворотки крови достоверно повышалась на 14-е сутки развития ИИ у животных группы 2 и 4 по сравнению с контрольными значениями, оставаясь повышенной и на 21-е сутки (табл. 1).

Таблица 1
Table 1

Динамика изменений содержания ТБКАП и АОА (нмоль МДА/мл.) в сыворотке крови у крыс с ИИ до и после лечения
Dynamics of changes in content of TBA active products and AOA (nmol MDA/ml.) in blood serum of rats with IS prior to and after treatment

Группа животных	Показатель	Срок исследования, сутки		
		7	14	21
1. Интактные (контроль)	ТБКАП	2.70±0.21	2.70±0.21	2.70±0.21
	АОА	48.0±2.5	48.0±2.5	48.0±2.5
2. ИИ (СМАо)	ТБКАП	2.93±0.3	3.40±0.5	3.7±0.6
	АОА	58.4±2.2 *	61.0±2.4 *	59.5±2.5 *
3. ИИ+введение кККЧ	ТБКАП	2.85±0.3	2.80±0.6	2.80±0.2
	АОА	54.0±1.2	49.6±1.9	51.3±0.9
4. ИИ+введение церебролизина	ТБКАП	3.30±0.1	3.10±0.3	3.60±0.2 *
	АОА	58.0±2.1 *	56.0±2.5	55.2±2.8

Примечание: * – p<0.05 по отношению к контролю



Содержание ТБКАП в сыворотке крови у животных этих опытных групп было повышенным на протяжении всего исследуемого срока развития заболевания. У животных группы 3 содержание ТБКАП в сыворотке крови во все исследуемые сроки хотя и было повышенным по сравнению с контрольными значениями, но в меньшей степени (табл. 1).

При исследовании ТБКАП в ткани мозга у животных с индукцией ИИ (группа 2) отмечали достоверное повышение на 7-е сутки по сравнению с контрольными значениями. На 14-е сутки данные показатели продолжали увеличиваться, несколько снижаясь на 21-е сутки, однако, оставались значительно выше, чем в группе контроля (табл. 2).

Таблица 2

Table 2

Содержание ТБКАП в ткани головного мозга у крыс с индукцией ИИ до и после лечения (нмоль МДА/мг. белка)
Content of TBA active products in brain tissue of rats with IS prior to and after treatment (nmol MDA/mg. of protein)

Группа животных	Срок исследования, сутки		
	7	14	21
1. Интактные (контроль)	0.32±0.04	0.32±0.04	0.32±0.04
2. ИИ (СМАо)	0.63±0.09 *	0.90±0.01 *	0.52±0.08 *
3. ИИ+введение кККЧ	0.54±0.08 *	0.48±0.07	0.30±0.04
4. ИИ+введение церебролизина	0.67±0.1 *	0.60±0.09 *	0.45±0.07

Примечаниеб: * – p<0.05 по отношению к контролю

Следует отметить, что исследуемые показатели наиболее соответствовали контрольным значениям у крыс группы 3, которых лечили введением кККЧ.

Приведенные результаты согласуются с современными концепциями о физиологической роли ПОЛ [Завгородняя А.Н., 2006; Соловьева Э.Ю. и др., 2008]. Наивысшие показатели содержания ТБКАП в ткани печени и мозга отмечены у животных в период доклинической фазы заболевания, что свидетельствует о патогенетическом вкладе ПОЛ в развитие ИИ. Можно предположить, что снижение содержания ТБКАП в ткани головного мозга в период острой фазы ИИ, по-видимому, связано с истощением субстратов ПОЛ головного мозга вследствие достаточно быстрой деструкции миелина и выхода свободных жирных кислот в ликвор и через гематоэнцефалический барьер в кровяное русло. Одновременное повышение содержания ТБКАП в сыворотке крови частично подтверждает данное предположение. Подобная направленность процессов отмечена у животных в остром периоде ИИ [Григорова И.А. и др., 2004; Болдырева А.А. и др., 2005;]. Следовательно, полученные данные о влиянии биохимических изменений на индукцию иммуновоспалительного процесса еще раз подтверждают системный характер развития аутоиммунных заболеваний на примере ИИ [Han D. et al., 1995; Гольцев А.Н. и др, 2003; Лисяный Н.И., 2004]. Известно, что на прооксидантно-антиоксидантный гомеостаз могут влиять изменение концентрации АФК, активность ферментативной антиоксидантной системы, содержание низкомолекулярных антиоксидантов, а также система регенерации у доноров восстановительных эквивалентов [Верещагин Н.В. и др., 2004; Григорова И.А. и др., 2004; Болдырева А.А. и др., 2005; Соловьева Э.Ю. и др., 2008].

Данные табл. 3 свидетельствуют о значительном снижении активности изученных антиоксидантных ферментов в ткани головного мозга у крыс в остром периоде ИИ. После введения животным кККЧ (группа 3) данные показатели на 21-е сутки исследования практически не отличались от контроля.

Таблица 3

Table 3

Активность антиоксидантных ферментов в ткани головного мозга у крыс с индукцией ИИ до и после лечения (нмоль НАДФН/мг. белка/мин)
Activity of antioxidant enzymes in brain tissue of rats with IS prior to and after treatment (nmol NADPH/mg. of protein/min)

Группа животных	Показатель	Срок исследования, сутки		
		7	14	21
1. Интактные (контроль)	ГП	83.6±6.4	83.6±6.4	83.6±6.4
	ГР	16.7±2.5	16.7±2.5	16.7±2.5
2. ИИ (СМАо)	ГП	47.2±7.1 *	43.7±6.5 *	34.2±5.1 *
	ГР	8.3±1.2 *	7.1±1.1 *	6.4±0.1 *
3. ИИ+введение кККЧ	ГП	50.3±7.5 *	79.1±11.8	80.6±9.2
	ГР	9.1±1.4*	10.5±1.6	14.8±1.8
4. ИИ+введение церебролизина	ГП	32.4±4.8	41.2±6.1	74.8±3.2
	ГР	8.9±1.3 *	11.3±1.7	13.6±2.0

Примечание: * – p<0.05 по отношению к контролю



В то же время, в гомогенатах печени изменения этого показателя имели динамику, обратную нарастанию неврологических проявлений, и значительно уменьшались к 14-м суткам с небольшим повышением на 21-е сутки (табл. 4).

Таблица 4
Table 4

Содержание ТБКАП в ткани печени у крыс с индукцией ИИ до и после лечения (нмоль МДА/мг. белка)
Content of TBA active products in tissue of rats with IS prior to and after treatment (nmol MDA/mg. of protein)

Группа животных	Срок исследования, сутки		
	7	14	21
1. Интактные (контроль)	1.40±0.2	1.40±0.2	1.40±0.2
2. ИИ (СМАо)	1.81±0.25	0.64±0.08 *	0.78±0.1 *
3. ИИ+введение кККЧ	1.69±0.22	1.44±0.23	1.47±0.2
4. ИИ+введение церебролизина	1.67±0.18	1.20±0.2	0.90±0.08

Примечание: * – $p < 0.05$ по отношению к контролю

Следует подчеркнуть, что при сравнении показателей содержания ТБКАП в ткани головного мозга и печени у крыс после лечения введением кККЧ, хотя и имели одинаковую направленность изменений по сравнению с контролем, однако, были более выражены в ткани головного мозга (табл. 2, 4).

На основе данных о патогенетически значимом повышении активности ПОЛ и снижении уровня эндогенных антиоксидантов в сыворотке крови у крыс с индукцией ИИ, изучали влияние кККЧ на эти процессы в зависимости от степени неврологического дефицита. У животных группы 3 установлено положительное влияние кККЧ на показатели ПОЛ, а также на корреляцию между динамикой клинического статуса и уровнем ПОЛ. Так, в случае позитивного клинического эффекта при введении кККЧ у крыс отмечалась тенденция и к снижению способности липидов к окислению. Наиболее существенная корреляция показателей ПОЛ с неврологическими показателями отмечалась у крыс группы 3. У них повышался уровень эндогенных антиоксидантов, что свидетельствовало об усилении эндогенной антиоксидантной защиты. Вероятно, такая терапевтическая эффективность применения кККЧ в остром периоде ИИ обусловлена тем, что они, обладая широким спектром ростовых факторов, ингибировали СРО мембранных липидов, достоверно снижая в веществе мозга уровень продуктов ПОЛ – диеновых и триеновых конъюгатов, шиффовых оснований – и, возможно, регулировали активность фосфолипазы циклических нуклеотидов, увеличивая в мозгу содержание цАМФ. Кроме того, очевидно, такая терапия способствовала повышению активности антиоксидантных ферментов: глутатионпероксидазы (ГП) и глутатионредуктазы (ГР), а также торможению свободно-радикальных стадий синтеза простагландинов и образованию лейкотриенов.

Изученные показатели ПОЛ у крыс с легким, средним и тяжелым течением ИИ во все сроки наблюдения были сопоставимыми. Так, к 21-м суткам на фоне уменьшения неврологических изменений у выживших животных отмечалось восстановление активности антиоксидантных ферментов мозга: ГП и ГР, которые снижают уровень ПОЛ.

При оценке неврологического статуса у крыс с индукцией ИИ в процессе лечения кККЧ не удалось выявить существенной разницы. Однако при анализе суммарного балла неврологического дефицита на 7-е сутки в зависимости от степени тяжести инсульта были выявлены некоторые особенности.

Оказалось, что у крыс со среднетяжелым и легким инсультом динамика неврологического дефицита при лечении кККЧ достоверно не отличалась от параметров контрольной группы. В то время как у крыс с тяжелой степенью ИИ на фоне лечения кККЧ достигалась стабилизация неврологического статуса по сравнению с животными с индукцией ИИ, у которых отмечалось нарастание двигательных расстройств (табл. 5).

Таблица 5
Table 5

Динамика неврологического дефицита у крыс с разной тяжестью развития патологии до и после лечения, баллы
Dynamics of neurological deficit in rats with various severity of pathology prior to and after treatment, scores

Группа животных	Степень неврологического дефицита	Исходный показатель	Изменение на 7-е сутки
ИИ (СМАо)	Тяжелая	13.4±1.3	+0.5



Продолжение таблицы 5

	Средняя	31.6±1.2	+2.5
	Легкая	48.6±0.6	+11.5
	Тяжелая	13.6±1.1	+0.9
Церебролизин	Средняя	32.0±1.1	+5.3
	Легкая	48.2±0.8	+10.4
кККЧ	Тяжелая	13.6±1.1	+1.1
	Средняя	32.2±1.2	+6.8
	Легкая	48.0±0.8	+8.4

Таким образом, влияние введения кККЧ на показатели ПОЛ у крыс с развитием ИИ зависело от степени неврологического дефицита. Так, при лечении крыс со средней и легкой степенью тяжести ИИ введение кККЧ оказалось более эффективным.

Очевидно, действие биоактивных веществ в кККЧ, обладающих широким спектром физиологической активности, может быть связано как с прямой антиоксидантной активностью, так и со стабилизирующим их влиянием на биомакромолекулы, способные регулировать активность ферментов системы антиоксидантной защиты. Выраженный антиоксидантный эффект кККЧ сочетается с ее низкой иммуногенностью и высокой способностью к миграции. Выраженное противогипоксическое действие кККЧ, полученное у крыс в модели экспериментального ИИ, одним из основных патогенетических факторов которого является активация процессов ПОЛ, показало ее эффективность при лечении данной патологии.

Выводы

1. Исследование влияния введения кККЧ в остром периоде экспериментального ИИ выявило достоверный защитный эффект.
2. Введение кККЧ способствовало коррекции нарушений активности ПОЛ, снижению уровня свободнорадикальных метаболитов в ткани головного мозга, печени и сыворотке крови по сравнению с применением церебролизина.

Литература

- Болдина Н.В. и др. 2008. Эффективность некоторых кардиоцитопротекторов у больных артериальной гипертонией, осложненной острым ишемическим инсультом. Журнал Эффективная Фармакотерапия, 2: 18–23.
- Болдырева А.А. и др. 2005. Очерки ангионеврологии. Экспериментальные аспекты ишемии мозга и окислительного стресса. М., Атмосфера, 41–49.
- Бородина М.А. 2008. Применение цитопротектора «Мексикор»® в комплексной терапии больных с острыми и хроническими формами нарушения мозгового кровообращения. Метод. Пособие. ФГОУ ИПК ФМБА России, кафедра неотложных состояний, 29.
- Бурчинский С.Г. 2008. Стратегия антиоксидантной нейропротекции: новые возможности. Здоровье Украины, 200 (19): 70–71.
- Бурчинский С.Г. 2009. Альфа-липоевая кислота и современные стратегии нейропротекции. Международный неврологический журнал, 23 (1): 98–102.
- Верещагин Н.В. и др. 2004. Антиоксиданты в ангионеврологии. Нервные болезни. Атмосфера, 3: 8–12.
- Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. 1972. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М., Наука, 252.
- Гольцев А.Н. и др. 2003. Применение криоконсервированных продуктов эмбриофетоплацентарного комплекса (ПЭФПК) как корректоров аутоиммунных заболеваний на модели экспериментального аллергического энцефаломиелита (ЭАЭ). Журнал Трансплантология, 4 (1): 207–209.
- Григорова И.А. и др. 2004. Динамика показателей оксидантно-антиоксидантной системы и состояния ферментативной активности у больных в остром периоде церебрального ишемического инсульта. Медицина сегодня и завтра, 1: 148–152.
- Завгородняя А.Н. 2006. Показатели свободнорадикального окисления при церебральном ишемическом инсульте в динамике медикаментозной коррекции. Проблемы медицинской науки и образования, 3: 71–73.
- Лисяный Н.И. 2004. Классификация иммунных нарушений при нервных болезнях и их характеристика. Нейроиммунология, 2 (2): 61–62.
- Соловьева Э.Ю. и др. 2008. Свободнорадикальные процессы и антиоксидантная терапия при ишемии головного мозга. Журнал неврологии и психиатрии, 108 (6): 1–6.
- Федин А.И., Румянцева С.А. 2000. Применение антиоксиданта "Мексидол" у больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения. Методические рекомендации. М., 22.



- Чернов Н.Н. 1979. Энзимология опухолей. Исследование глутатион-редуктазы в печени крыс. М., Университет дружбы народов, 96–101.
- Bilska A., Wlodek L. 2005. Lipoic acid – the drug of the future? *Pharmacol. Reports.* 57: 570–577.
- Han D. et al. 1995. Alpha-lipoic acid increases intracellular glutathione in a human T-lymphocyte jurkat cell line. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 207: 258–264.
- Rotruck J.T. et al. 1973. Selenium: biochemical role as a component of glutathione peroxidase. *Science*, 179 (73): 588–590.
- Siejo B.K. 2002. Pathophysiology and treatment of focal ischemia. Part 1: Pathophysiology. *Journal of Neurosurgery*, 77: 169–184.

Literature

- Boldina N.V. i dr. 2008. Jeffektivnost' nekotoryh kardiocitoprotektorov u bol'nyh arterial'noj gipertoniej, oslozhennoj ostrym ishemicheskim insult'om. *Zhurnal Jeffektivnaja Farmakoterapija*, 2: 18–23.
- Boldyreva A.A. i dr. 2005. Oчерки angionevrologii. Jeksperimental'nye aspekty ishemii mozga i okislitel'nogo stressa. М., Atmosfera, 41–49 (in Russian).
- Borodina M.A. 2008. Primenenie citoprotektora «Meksikor»® v kompleksnoj terapii bol'nyh s ostrymi i hronicheskimi formami narushenija mozgovogo krovoobrashhenija. Metod. Posobie. FGOU IPK FMBA Rossii, kafedra neotlozhnyh sostojanij, 29 (in Russian).
- Burchinskij S.G. 2008. Strategija antioksidantnoj nejroprotekcii: novye vozmozhnosti. *Zdorov'e Ukraini*, 200 (19): 70–71 (in Russian).
- Burchinskij S.G. 2009. Al'fa-lipoevaja kislota i sovremennye strategii nejroprotekcii. *Mezhdunarodnyj nevrologicheskij zhurnal*, 23 (1): 98–102 (in Russian).
- Vereshhagin N.V. i dr. 2004. Antioksidanty v angionevrologii. *Nervnye bolezni. Atmosfera*, 3: 8–12 (in Russian).
- Vladimirov Ju.A., Archakov A.I. 1972. *Perekisnoe okislenie lipidov v biologicheskikh membranah.* М., Nauka, 252 (in Russian).
- Gol'cev A.N. i dr. 2003. Primenenie kriokonservirovannyh produktov jembriofetoplacentarnogo kompleksa (PJeFPK) kak korrektorov autoimmunnyh zabolevanij na modeli jeksperimental'nogo allergicheskogo jencefalomielita (JeAJe). *Zhurnal Transplantologija*, 4 (1): 207–209 (in Russian).
- Grigорова I.A. i dr. 2004. Dinamika pokazatelej oksidantno-antioksidantnoj sistemy i sostojanija fermentativnoj aktivnosti u bol'nyh v ostrom periode cerebral'nogo ishemicheskogo insult'a. *Medicina segodnja i zavtra*, 1: 148–152 (in Russian).
- Zavgorodnjaja A.N. 2006. Pokazateli svobodnoradikal'nogo okislenija pri cerebral'nom ishemicheskom insult'e v dinamike medikamentoznoj korrekcii. *Problemy medicinskoj nauki i obrazovanija*, 3: 71–73 (in Russian).
- Lisjanyj N.I. 2004. Klassifikacija immunnyh narushenij pri nervnyh boleznyh i ih harakteristika. *Nejroimmunologija*, 2 (2): 61–62 (in Russian).
- Solov'eva Je.Ju. i dr. 2008. Svobodnoradikal'nye processy i antioksidantnaja terapija pri ishemii golovnogo mozga. *Zhurnal nevrologii i psihiatrii*, 108 (6): 1–6 (in Russian).
- Fedin A.I., Rumjanceva S.A. 2000. Primenenie antioksidanta "Meksidol" u bol'nyh s ostrymi narushenijami mozgovogo krovoobrashhenija. *Metodicheskie rekomendacii.* М., 22 (in Russian).
- Chernov H.H. 1979. *Jenzimologija opuholej. Issledovanie glutathion-reduktazy v pečeni kryс.* М., Universitet druzhby narodov, 96–101 (in Russian).
- Bilska A., Wlodek L. 2005. Lipoic acid – the drug of the future? *Pharmacol. Reports.* 57: 570–577.
- Han D. et al. 1995. Alpha-lipoic acid increases intracellular glutathione in a human T-lymphocyte jurkat cell line. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 207: 258–264.
- Rotruck J.T. et al. 1973. Selenium: biochemical role as a component of glutathione peroxidase. *Science*, 179 (73): 588–590.
- Siejo B.K. 2002. Pathophysiology and treatment of focal ischemia. Part 1: Pathophysiology. *Journal of Neurosurgery*, 77: 169–184.