

Коррекция свободнорадикального окисления у больных с расстройствами мозгового кровообращения

П.Р. Камчатнов¹, Н.А. Михайлова^{1,2},
С.В. Жданова²

¹ГОУ ВПО Российский государственный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва
²ГУЗ ГКБ № 12 ДЗ Москвы

Цереброваскулярные заболевания являются ведущей причиной летальности и стойкой утраты трудоспособности в Российской Федерации. Исключительно широкой распространённостью характеризуется ишемический инсульт, представляющий собой одну из наиболее тяжёлых форм цереброваскулярных расстройств мозгового кровообращения [3]. За последние годы регистрируется тенденция к развитию инсульта у лиц молодого возраста. Также широко распространены хронические расстройства мозгового кровообращения (дисциркуляторная энцефалопатия, хроническая ишемия головного мозга, сосудистая деменция и пр.), состояния, характеризующиеся прогрессирующим течением, сопровождающиеся эпизодами острой церебральной ишемии (ТИА, инсульта), приводящие, в итоге, к формированию тяжёлого неврологического и когнитивного дефицита. Представляется очевидной необходимость проведения полномасштабных профилактических мероприятий, включая устранение имеющихся факторов сердечно-сосудистого риска для снижения вероятности развития сосудистого поражения головного мозга. Больные, уже страдающие сосудистым поражением головного мозга, нуждаются в систематическом приёме лекарственных препаратов, обеспечивающих оптимальный уровень артериального давления, нормализацию углеводного и липидного обмена, улучшающих состояние системы гемостаза и микроциркуляции. Кроме того, значительный интерес вызывает возможность активного воздействия на обмен веществ в головном мозге с целью стимуляции процессов нейропластичности, восстановления нарушенных функций, ликвидации негативных последствий, обусловленных ишемией мозгового вещества.

Систематические экспериментальные и клинические исследования, проводимые на протяжении последних десятилетий, позволили значительно расширить представления об основных механизмах ишемического поражения вещества головного мозга. Представляется несомненным, что ведущим патогенетическим фактором является остро развивающийся или на протяжении определённого периода времени ограничения поступления к мозгу кислорода и глюкозы и, соответственно, угнетение процессов энергетического метаболизма [2, 26]. Важной особенностью головного мозга является практически полное отсутствие в нём ресурсов субстра-

тов окислительного фосфорилирования и высокая интенсивность обмена веществ в нейронах. Нарушение доставки к мозгу кислорода приводит к тому, что оставшиеся запасы глюкозы утилизируются по энергетически невыгодному пути анаэробного метаболизма, обеспечивающему низкий выход макроэргических фосфатов. Кроме того, в ткани мозга накапливается недоокисленный продукт метаболизма глюкозы – молочная кислота, что вызывает закисление среды.

Нейроны, находящиеся в центральной зоне формирующегося инфаркта, полностью лишённые поступления глюкозы и кислорода, погибают по механизму острого ишемического некроза в течение нескольких минут после прекращения кровотока [2]. Основные наиболее сложные события разворачиваются в области, расположенной по периферии центральной зоны инфаркта, т.н. «ишемической полутени» или пенумбре. Отличительная особенность пенумбры состоит в том, что большинство нейронов в ней сохраняет свою структурную целостность, но однако поступающей крови оказывается недостаточно, чтобы обеспечить должный уровень энергетического метаболизма, в связи с чем электрогенез клеток резко угнетён. Своевременное восстановление адекватного притока крови в эту область способно обеспечить её выживание и восстановление неврологического дефицита, тогда как отсутствие кровотока будет вести к каскаду необратимых процессов и, в конечном итоге, гибели клеток, находящихся в зоне пенумбры.

Основное количество энергии, вырабатываемой в митохондриях нейронов, расходуется на постоянную работу ионных насосов, обеспечивающих поддержание мембранного потенциала и генерацию нервного импульса [26]. В условиях нарушенного энергообеспечения интенсивность работы ионных насосов снижается или полностью прекращается, вследствие чего в клетку поступает большое количество ионов натрия, кальция и воды, тогда как в межклеточную среду выводятся ионы. Естественно, в таких условиях прекращается функционирование и наступает биоэлектрическое молчание. Однако ещё более тяжёлым следствием нарушения деятельности ионных насосов и накопления молочной кислоты является развитие цитотоксического отёка, набухание и последующая гибель клетки. Помимо расстройств энергетического метаболизма и ионного гомеостаза, в условиях ишемии включается целый ряд других механизмов ишемического повреждения клеток головного мозга. Среди них наиболее значимыми являются нарушение белкового синтеза, эксайтотоксичность, обусловленная значительным повышением в синаптической щели концентрации возбуждающих нейротрансмиттеров (в первую очередь – глутамата и аспартата), активация процессов воспаления.

Острая ишемия мозгового вещества запускает сложную последовательность биохимических и биологических реакций, приводящих к инициации запрограммированной гибели клеток – апоптозу и включению других механизмов отсроченной дегенерации нейронов [15]. Важную роль в реализации острого и отсроченного ишемического повреждения вещества мозга играют иммунологические изменения в виде активации микроглии, увеличения синтеза стрессовых белков, развития реакции воспаления [17]. Помимо апоптоза, результатом указанных патологических реакций являются утрата синапсов, уменьшение ветвистости отростков, разрушение миелиновой оболочки. Так, в условиях экспериментальной хронической очаговой церебральной ишемии, вызванной наложением лигатуры на общую сонную артерию, было установлено, что выраженность демиелинизации аксонов нейронов поражённого полушария

нарастает на протяжении 1–3 месяцев после перевязки сосуда. Наиболее уязвимыми в данной ситуации оказались мозговые структуры, богатые белым веществом, в первую очередь – зрительный нерв и зрительный тракт, несколько в меньшей степени – внутренняя капсула и мозолистое тело [27]. В условиях сходного по своему дизайну эксперимента – модели хронической гипоперфузии у мышей, вызванной двусторонней частичной перевязкой сонных артерий, было установлено отсроченное, развивающееся на протяжении нескольких недель, обширное поражение перивентрикулярного белого вещества [25]. Представляет интерес, что к воздействию хронической ишемии и гипоксии высокочувствительными оказываются не только тела нейронов, но и миелинизированные волокна, а также клетки-предшественники олигодендроцитов и незрелые олигодендроциты, принимающие участие в формировании миелиновых оболочек. Следует также отметить, что указанные изменения белого вещества могут лежать в основе радиологического феномена лейкоареоза, ассоциированного с когнитивным снижением, в том числе, обусловленного сосудистым поражением головного мозга. Данные, полученные в ходе экспериментальных исследований, имеют большую ценность для понимания механизмов развития прогрессирующего поражения головного мозга после перенесённых острых нарушений мозгового кровообращения, а также хронической ишемии головного мозга.

На протяжении последних лет при изучении механизмов развития как раннего, так и отсроченного повреждения мозгового вещества в условиях ишемии, всё больший интерес вызывает оксидантный стресс. Хорошо установлено, что многочисленные продукты свободнорадикального окисления принимают активное участие в процессах, протекающих в нормальных условиях в организме. Так, в определённых условиях свободные радикалы способны выступать в качестве универсального регулятора метаболических и физиологических процессов в различных типах клеток и тканей организма. Продукты свободнорадикального окисления принимают активное участие в синтезе многочисленных биологически активных соединений (простагландинов, тромбоксанов), реакции окислительного фосфорилирования, регуляции функции адренальной системы. Вырабатываемые в клетках микроглии свободные радикалы участвуют в процессах элиминации патогенов, каковыми являются продукты распада погибших клеток мозга в области инфаркта, способствуют уничтожению вредоносных микроорганизмов, представляющих опасность для организма [18]. Интенсивность регулируемых ими реакций в значительной степени определяется требованиями адаптационных механизмов в данной конкретной ситуации [4]. Периодическая смена активности про- и антиоксидантных состояний в клетке определяет способность клеток к миграции, пролиферации, дифференцировке, адгезии [6]. Интенсивность процессов свободнорадикального окисления в нормальном состоянии организма контролируется собственными антиоксидантными системами. Утилизация образующихся свободных радикалов осуществляется ферментативным путём (участвуют супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза, каталаза) и с использованием антиоксидантов, не являющихся ферментами, к которым относятся витамины Е и С, убихиноны, трансферрин и некоторые другие вещества. Некоторые другие, сравнительно недавно открытые соединения, также обладают функциями антиоксидантов, в частности, к ним относятся параоксоназы – эстеразы, связанная с липопротеином высокой плотности [16].

При многих патологических состояниях образование продуктов свободнорадикального окисления приобретает избыточный характер, полностью утрачивая свое

адаптационное назначение. В значительной степени это связано с неэффективностью антиоксидантных систем организма, их истощением и неспособностью нейтрализовать значительное количество образующихся радикалов. Такая ситуация исключительно характерна для острой церебральной ишемии, а также следующей за ней реперфузии. При этом в ишемизированную мозговую ткань поступает избыточное количество кислорода, который, вследствие ряда причин, в частности, истощения запасов энергетических субстратов, деградации энзимов, участвующих в процессах энергопродукции, метаболизируется с образованием свободных радикалов [13]. Запасов собственных антиоксидантов, имеющихся в ткани мозга, оказывается недостаточно для контроля процесса образования радикалов, вследствие чего их выработка приобретает неконтролируемый характер. В условиях реперфузии продемонстрировано резкое угнетение синтеза клетками мозга ряда антиоксидантных ферментов, принимающих участие в нейтрализации свободных радикалов, в частности, супероксиддисмутаза.

Клинические исследования продемонстрировали связь интенсивности процессов свободнорадикального окисления и характера клинических исходов инсульта. Так, установлена зависимость уровня циркулирующих в крови продуктов перекисного окисления липидов, в частности, гидроперекисей, с активностью параоксоназы и тяжестью течения инсульта. Кроме того, подтверждено существование зависимости концентрации в крови естественных антиоксидантных ферментов трансферрина, церулоплазмينا, их активности и характером клинического исхода ишемического инсульта [9]. Указанные зависимости, однако, не всегда имеют линейный характер, так как на состояние интенсивности свободнорадикального окисления оказывают влияние не только размеры очага инсульта, но и целый ряд конкретных условий как в зоне ишемии, так и на уровне целостного организма.

У больных с острым ишемическим инсультом активация процессов свободнорадикального окисления обусловлена также системной реакцией организма на повреждающее воздействие, возникновением или обострением сопутствующих соматических заболеваний (пневмония и другие воспалительные заболевания, острая коронарная недостаточность и пр.). Важным источником свободных кислородных радикалов являются активированные нейтрофилы, по своим свойствам значительно отличающиеся от находящихся в стационарном состоянии клеток. Отличия включают в себя особенности энергетического метаболизма, повышение потребления кислорода, активацию ряда ферментов (в частности, миелопероксидазы). Через несколько секунд после активации нейтрофилов, выработка ими свободных форм кислорода возрастает в 100 и более раз [12].

Повышение интенсивности образования свободных радикалов активирует целый ряд патологических процессов, усиливающих повреждение мозгового вещества за счёт образования высокореактивных липидных перекисей, высвобождения ионов кальция из внутриклеточных хранилищ (в первую очередь – из саркоплазматического ретикулума) и поступления их в цитоплазму из внеклеточной жидкости, денатурации белков, нуклеиновых кислот и ДНК [19]. Итогом этих процессов является деструкция клеточных мембран и разрушение цитоскелета. Кроме того, воздействие избыточного количества свободных радикалов ведёт к дисфункции эндотелия в виде стойкой вазодилатации (вплоть до вазопареза) и срыву ауторегуляции мозгового кровообращения, повышению проницаемости гематоэнцефалического барьера, дальнейшему нарушению церебральной гемодинамики.

Механизмы повреждающего действия свободных радикалов, оказываемого на ткань мозга, включают усиленную экспрессию гемм-оксигеназ, циклооксигеназы 2 типа, индуцибельной синтазы оксида азота, молекул клеточной адгезии и широкого спектра других биологически активных молекул, способных инициировать и поддерживать механизмы клеточного повреждения [14]. Продемонстрировано, что как сами продукты свободно-радикального окисления, так и его индукторы – прооксиданты, вырабатываемые в частности, в митохондриях нейронов, вовлечены в широкий спектр биохимических процессов, включая изменение активности белков – индукторов и ингибиторов апоптоза, высвобождение в цитозоль и активацию цитохромов [23]. Очень важно, что сложный комплекс инициированных прооксидантами реакций может вести не только к острому повреждению ишемизированной клетки, но и к её отсроченной гибели, вследствие активации механизмов апоптоза [24]. Так, установлена существенная (если не ключевая) роль индуцированного свободными радикалами апоптоза в гибели нейронов в условиях обратной церебральной ишемии [22]. Кроме того, повреждающее действие свободных радикалов имеет непосредственное отношение и к эксайтотоксичности.

В конечном итоге, прямое повреждающее действие свободных радикалов или их опосредованные эффекты, связанные с активацией иных механизмов повреждения ведут к усугублению повреждения в зоне пенумбры, расширению объёма очага поражения, повреждению белого вещества.

Многочисленные результаты изучения роли свободно-радикального окисления при ишемическом поражении мозгового вещества дают веские основания для практического использования восполнения недостаточности антиоксидантных систем организма у пациентов с различными формами цереброваскулярной патологии. Определённая эффективность такого терапевтического подхода была подтверждена результатами экспериментальных исследований, проведённых на культурах тканей и в условиях различных экспериментальных моделей

ишемического инсульта у животных. Использование антиоксидантов сопровождалось повышением выживаемости нейронов головного мозга, сохранностью их органелл, улучшению исхода инсульта в виде снижения летальности и уменьшения степени инвалидизации [21]. Оказалось, что активизация собственных антиоксидантных систем организма (супероксиддисмутазы, каталаза, глутатионпероксидаза и пр.) и связанное с этим уменьшение образования свободных радикалов ассоциированы с более ранним восстановлением мозгового кровотока, повышением выживаемости нейронов после перенесённой тотальной и регионарной ишемии мозга [28]. Имеющиеся данные позволяют использовать антиоксидантную терапию в качестве одного из перспективных направлений нейропротекции.

Так же как и подавляющее большинство нейропротекторов, антиоксиданты не смогли продемонстрировать существенного эффекта в условиях масштабных мультицентровых рандомизированных клинических испытаний. Отмеченный положительный эффект оказался менее значимым по сравнению с тем, который имел место в экспериментальных исследованиях. Однако результаты ряда исследований позволяют рассматривать некоторые химические соединения из различных фармакологических групп, обладающие антиоксидантным действием, в качестве лекарственных препаратов, ограничивающих повреждающее действие свободных радикалов в условиях церебральной ишемии [10, 20]. Учитывая, что максимальная активация свободнорадикального окисления регистрируется в период реперфузии, т.е. первые минуты и часы после восстановления кровотока после его полного или частичного прекращения, важным условием эффективности антиоксидантной терапии является начало её в максимально ранние сроки. Вместе с тем, учитывая наличие отдалённых последствий оксидантного стресса, применение антиоксидантов целесообразно продолжить на протяжении длительного периода времени [11].

Одним из современных антиоксидантных препаратов, помимо предупреждения повреждающего действия

Информация о препарате

Нейрокс (Сотекс Фармфирма, Россия)
Этилметилгидроксипиридина сукцинат
 Раствор для в/в и в/м введения, 50 мг/мл

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Этилметилгидроксипиридина сукцинат является ингибитором свободно-радикальных процессов, мембранопротектором, обладающим антигипоксическим, стрессопротективным, ноотропным, противосудорожным и анксиолитическим действием. Механизм действия обусловлен антиоксидантным и мембранопротекторным свойствами. Подавляет перекисное окисление липидов, повышает активность супероксиддисмутазы, повышает соотношение липид-белок, улучшает структуру и функцию мембраны клеток. Модулирует активность мембраносвязанных ферментов, рецепторных комплексов, что способствует их связыванию с лигандами, сохранению структурно-функциональной организации биомембран, транспорта нейромедиаторов и улучшению синаптической передачи. Повышает концентрацию в головном мозге дофамина. Усиливает компенсаторную активацию аэробного гликолиза и снижает степень угнетения окислительных процессов в цикле Кребса в условиях гипоксии с увеличением аденозинтрифосфорной кислоты и креатинфосфата, активизирует энергосинтезирующую функцию митохондрий. Повышает резистентность организма к воздействию различных повреждающих факторов при патологических состояниях (шок, гипоксия и ишемия, нарушения мозгового кровообращения, интоксикация этанолом и антипсихотическими лекарственными средствами). Улучшает метаболизм и кровоснабжение головного мозга, микроциркуляцию и реологические свойства крови, уменьшает агрегацию тромбоцитов. Стабилизирует мембраны клеток крови (эритроцитов и тромбоцитов), снижая вероятность развития гемолиза. Обладает гиполлипидемическим действием, уменьшает содержание общего холестерина и липопротеинов низкой плотности. Нормализует метаболические процессы в ишемизированном миокарде, уменьшает зону некроза, восстанавливает и/или улучшает электрическую

активность и сократимость миокарда, а также увеличивает коронарный кровоток в зоне ишемии, повышает антиангинальную активность нитропрепаратов, уменьшает последствия реперфузионного синдрома при острой коронарной недостаточности.

Стрессопротекторное действие проявляется в нормализации постстрессового поведения, соматовегетативных нарушений, восстановлении циклов «сон-бодрствование», нарушенных процессов обучения и памяти, снижении дистрофических изменений в различных структурах головного мозга. Обладает выраженным антигипоксическим действием при абстинентном синдроме, устраняет неврологические и нейротоксические проявления острой алкогольной интоксикации, корректирует поведенческие и когнитивные нарушения. Под влиянием этилметилгидроксипиридина сукцината усиливается действие транквилизирующих, нейролептических, антидепрессивных, снотворных и противосудорожных средств, что позволяет снизить их дозы и уменьшить побочные эффекты.

ПОКАЗАНИЯ

Острые нарушения мозгового кровообращения (в составе комплексной терапии); дисциркуляторная энцефалопатия; нейроциркуляторная дистония; лёгкие когнитивные расстройства атеросклеротического генеза; тревожные состояния при невротических и неврозоподобных состояниях; абстинентный синдром при алкоголизме с преобладанием неврозоподобных и вегетативно-сосудистых расстройств; острая интоксикация антипсихотическими лекарственными средствами.

Разделы: Противопоказания, Способ применения и дозы, Побочные действия, Передозировка, Взаимодействие, Особые указания – см. в инструкции по применению препарата.

НЕЙРОКС

Этилметилгидроксипиридина сукцинат

250 мг/5 мл № 5
100 мг/2 мл № 10

КИСЛОРОДНЫЙ КОКТЕЙЛЬ ДЛЯ МОЗГА И СЕРДЦА



- Антиоксидант
- Антигипоксант



Регистрационное удостоверение № ЛСР-007439/09
Отпускается по рецепту врача. Имеются противопоказания,
перед применением ознакомьтесь с инструкцией.

 **cotek**

свободных радикалов, обладающий мультимодальным действием, является Нейрокс (этилметилгидроксипиридина сукцинат). Препарат обладает антиоксидантным и мембраностабилизирующим эффектами, способствует активизации энергетического метаболизма в митохондриях, улучшает выживаемость клеток в условиях гипоксии. Накоплен значительный опыт применения этилметилгидроксипиридина сукцината с целью уменьшения повреждающего действия свободных радикалов для лечения больных как с острым инсультом, так и хроническими расстройствами мозгового кровообращения [1, 5, 7]. Полученные результаты ряда клинических исследований продемонстрировали его несомненную эффективность, хорошую переносимость и отсутствие клинически значимого взаимодействия с другими принимаемыми препаратами.

Положительные результаты предварительных клинических исследований явились основанием для проведения исследования, дизайн которого в полной мере удовлетворяет требованиям доказательной медицины. В результате проведенного двойного слепого рандомизированного контролируемого исследования была установлена значительная эффективность препарата при лечении больных с острым ишемическим инсультом [8]. У больных, получавших препарат по 300 мг в сутки на протяжении 14 дней, имел место значительный регресс неврологического дефицита. Темп и полнота устранения неврологического дефицита достоверно превосходили соответствующие показатели в группе сравнения. Авторы отметили хорошую переносимость препарата, полную совместимость с другими назначавшимися лекарственными средствами. Максимальный эффект наблюдался при одновременном проведении немедикаментозного лечения и нейрореабилитационных мероприятий. Полученные результаты позволили авторам констатировать, что максимально раннее начало лечения (желательно в первые часы от момента развития инсульта) обеспечивает его достоверно более высокую эффективность.

Результаты экспериментального исследования на модели геморрагического инсульта продемонстрировали эффективность этилметилгидроксипиридина сукцината при внутримозговой гематоме [7]. Эти данные предвещают исключительную ценность, т.к. свидетельствуют о возможности применения препарата не только в условиях острой или хронической церебральной ишемии, но и при геморрагическом или смешанном инсульте. Такая возможность позволяет использовать препарат Нейрокс в качестве средства недифференцированной терапии до установления причины и характера развившегося инсульта, например на догоспитальном этапе, при транспортировке больного и пр.

Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день данные свидетельствуют о целесообразности применения Нейрокса (этилметилгидроксипиридина сукцината) у больных с различными формами сосудистыми поражениями головного мозга. Желательно раннее начало введения препарата, проведение повторных курсов его введения. Применение должно сопровождаться назначением ангиагрегантов, устранением других имеющих факторов сердечно-сосудистого риска.

Литература

1. Воронина Т.А. Антиоксидант мексидол. Основные эффекты и механизм действия // Психофармакол. и биол. накл. 2001; 1: 2-12.

2. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001.

3. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Эпидемиология инсульта в России. Инсульт: приложение к Журналу неврологии и психиатрии. 2003; 8: 4-9.

4. Гусев М. В., Гохлернер Г. Б. Свободный кислород и эволюция клетки. М.: 1980; 223.

5. Дюмаев К.М. Воронина Т.А., Смирнов Л.Д. Антиоксиданты в терапии и профилактике патологий ЦНС. М.: 1995.

6. Конторщикова К.Н. Перекисное окисление липидов в норме и патологии, Н.Новгород, 2000; 176.

7. Крайнева В.А. Особенности и механизм нейропротекторного действия препарата мексидол при геморрагическом инсульте в эксперименте // Бюлл. эксп. биол. и мед. 2006; 1: 40-46.

8. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Нарциссов Я.Р. и соавт. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности мексидола в комплексной терапии ишемического инсульта в остром периоде // Журнал им.С.К Корсакова. 2006; 18: 52-59.

9. Altamura C., Squitti R., Pasqualetti P. et al. Ceruloplasmin/Transferrin system is related to clinical status in acute stroke // Stroke. 2009; 40 (4): 1282-1288.

10. Amaro S., Planas A., Chamorro A. Uric acid administration in patients with acute stroke: a novel approach to neuroprotection // Expert Rev Neurother. 2008; 8 (2): 259-270.

11. Amaro S., Soy D., Obach V. et al. A pilot study of dual treatment with recombinant tissue plasminogen activator and uric acid in acute ischemic stroke // Stroke. 2007; 38 (7): 2173-2175.

12. Benbarek H. High concentrations of histamine stimulate equine polymorphonuclear neutrophils to produce reactive oxygen species // Inflamm Res. 1999; 48: 11: 594-601.

13. Chan P. H. Reactive Oxygen Radicals in Signaling and Damage in the Ischemic Brain // Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism. 2001; 21: 2-14.

14. Collino M, Aragno M, Mastrocola R. et al. Oxidative stress and inflammatory response evoked by transient cerebral ischemia/reperfusion: effects of the PPAR-alpha agonist WY14643 // Free Radic Biol Med. 2006; 41 (4): 579-589.

15. Culmsee C., Kriegelstein J. Ischemic brain damage after stroke: new insights into efficient therapeutic strategies. International Symposium on Neurodegeneration and Neuroprotection // EMBO reports. 2007; 8: 2: 129-133.

16. Ferretti G., Bacchetti T., Masciangelo S. et al. Lipid peroxidation in stroke patients // Clin Chem Lab Med. 2008; 46 (1): 113-117.

17. Franklin T, Krueger-Naug A., Clarke D. The role of heat shock proteins Hsp70 and Hsp27 in cellular protection of the central nervous system // Int. J. of Hyperthermia. 2005; 30: 5: 379-392.

18. Innamorato N., Lastres-Becker I., Cuadrado A. Role of microglial redox balance in modulation of neuroinflammation // Curr Opin Neurol. 2009; 22 (3): 308-14.

19. Kontos H. Oxygen Radicals in Cerebral Ischemia: The 2001 Willis Lecture // Stroke. 2001; 32: 2712-2716.

20. Kotani Y, Morimoto N., Oida Y. et al. Prevention of in vitro and in vivo acute ischemic neuronal damage by (2S)-1-(4-amino-2,3,5-trimethylphenoxy)-3-[4-[4-(4-fluorobenzyl) phenyl]-1-piperazinyl]-2-propanol dimethanesulfonate (SUN N8075), a novel neuroprotective agent with antioxidant properties // Neuroscience. 2007; 149 (4): 779-788.

21. Lapchak P, Maher P, Schubert D., Zivin J. Baicalein, an antioxidant 12/15-lipoxygenase inhibitor improves clinical rating scores following multiple infarct embolic strokes // Neuroscience. 2007; 150 (3): 585-591.

22. Matsuda S., Umeda M., Uchida H. et al. Alterations of oxidative stress markers and apoptosis markers in the striatum after transient focal cerebral ischemia in rats // J Neural Transm. 2009; 116 (4): 395-404.

23. Niizuma K., Endo H., Chan P. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction as determinants of ischemic neuronal death and survival // J Neurochem. 2009; 109: Suppl 1:133-138.

24. Rao S. D., Weiss J. Excitotoxic and oxidative cross-talk between motor neurons and glia in ALS pathogenesis // TRENDS in Neurosciences. January 2004; 27: 1.

25. Shibata M., Ohtani R., Ihara M., Tomimoto H. White matter lesions and glial activation in a novel mouse model of chronic cerebral hypoperfusion // Stroke. 2004; 35 (11): 2598-2603.

26. Siesjö B., Elmér E., Janelidze S. et al. Role and mechanisms of secondary mitochondrial failure // Acta Neurochir Suppl. 1999; 73: 7-13.

27. Wakita H., Tomimoto H., Akiyuchi I., Matsuo A. Axonal damage and demyelination in the white matter after chronic cerebral hypoperfusion in the rat // Brain Res. 2002; 924 (1): 63-70.

28. Xu Y, Liachenko S., Tang P., Chan P. Faster recovery of cerebral perfusion in SOD1-overexpressed rats after cardiac arrest and resuscitation // Stroke. 2009; 40 (7): 2512-2518.