

УДК 616-092.11

СОМАТИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА И СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫЕ ПРОЦЕССЫ ПРИ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ БОЛЕЗНИ

Орлова А.С.

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.И. Сеченова»
Минздравоохранения России, Москва, email: patfppov@rambler.ru

Оксидантный стресс возникает в результате дисбаланса прооксидантных и антиоксидантных систем организма и чрезмерного образования активных форм кислорода. Как при ишемическом, так и при геморрагическом инсульте наблюдается увеличение образования свободных радикалов, что приводит к оксидантному стрессу, усиливающему повреждение ткани головного мозга. Мерцательная аритмия предсердий является широко признанным независимым прогностическим фактором ухудшения исходов при инсульте, одним из предполагаемых механизмов ухудшения исходов является нарушение коллатерального кровотока. Инфаркт миокарда (ИМ) также рассматривают в качестве независимого фактора, оказывающего влияние на исход у пациентов с инсультом. ИМ связан со значительным общим стрессом для организма, включающим повсеместное нарушение оксидантного баланса. Таким образом, определение уровня оксидантного стресса у пациентов с инсультом и сопутствующей сердечно-сосудистой патологией может позволить расширить понимание патофизиологии процесса и выявить подгруппы пациентов, у которых может оказаться успешным целенаправленное воздействие.

Ключевые слова: цереброваскулярная болезнь, свободнорадикальные процессы, мерцательная аритмия, инфаркт миокарда

SOMATIC DISORDERS AND FREE RADICAL REACTIONS IN CEREBROVASCULAR DISEASE

Orlova A.S.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, State Educational Institution of Higher Professional Training of the Ministry of Health Care and Social Development, Moscow, email: patfppov@rambler.ru

Oxidative stress culminates due to an imbalance between pro-oxidants and antioxidants and consequent excessive production of reactive oxygen species. Freeradical production is increased in ischemic and hemorrhagic stroke, leading to oxidative stress that contributes to brain damage. Atrial fibrillation is a widely accepted independent predictor of worse outcome in stroke, with one of the proposed mechanisms of observed negative influence being the disturbance of collateral blood flow. Myocardial infarction is also proposed as an independent factor, negatively influencing the outcome in stroke patients. MI is associated with general stress to the whole organism, with generalized oxidative balance disturbances. Thus, measurement of oxidative stress in stroke in patients with comorbid cardio-vascular disease would be extremely important for a better understanding of its pathophysiology and for identifying subgroups of patients that might receive targeted therapeutic intervention.

Keywords: cerebrovascular disease, free radical reactions, atrial fibrillation, myocardial infarction

Несмотря на то, что ишемический и геморрагический инсульт связаны с различными факторами риска и патофизиологическими механизмами, существуют данные о повышении образования свободных радикалов и других активных молекул при обоих состояниях, что приводит к оксидантному стрессу [0]. В период ОНМК острый недостаток кислорода и глюкозы приводит к тому, что нейроны не могут синтезировать достаточное количество АТФ путем окислительного метаболизма. Недостаток энергии приводит к смерти нейронов под воздействием нескольких механизмов, включая оксидантный стресс [0]: неэффективное функционирование ионных насосов приводит к накоплению в клетке ионов Na^+ и Ca^{2+} , что в свою очередь приводит к набуханию клетки и некрозу. Кроме того, эти ионы приводят к деполяризации пораженных нейронов, что вызывает избыточное высвобождение эксайтотоксичного нейротрансмиттера глутамата. Активация

глутаматных рецепторов усиливает метаболические нарушения и некроз [15], а также подстегивает образование АФК путем стимуляции прооксидантных ферментов. NOS1 или нейрональная NOS является Ca^{2+} -зависимым ферментом, таким образом, фермент активируется при перегрузке Ca^{2+} , наблюдающей в ходе ишемии [11]. Расположенные рядом нейроны и ненейронные клетки также содержат Ca^{2+} зависимые прооксидантные ферменты (например ксантиноксидазу) или не зависящие от Ca^{2+} ферменты (например, циклооксигеназу 1 (ЦОГ1), ЦОГ2 и NAD(P)H-оксидазу, что ведет к образованию $\text{O}_2^{\bullet-}$ в ишемизированном головном мозге [24]. Супероксид, NO^{\bullet} и ONOO^- вызывают окисление липидов, белков и ДНК, вызывая гибель расположенных вокруг нейронов путем некроза, внося вклад в оксидантный стресс [10, 23].

Еще большее количество АФК образуется после периода ишемии, когда возобновляется кровоток (реперфузия) и воз-

растает парциальное давление кислорода в тканях головного мозга. Образующиеся большие количества $O_2^{\bullet-}$ и NO^{\bullet} , как предполагают исследователи, участвуют в отсроченном некрозе нейронов в области, окружающей область инфаркта [10, 12]. Еще одним важным эффектом реперфузии является индукция апоптоза под воздействием АФК через окислительно-восстановительные сигналы [36], что вносит вклад в отсроченную гибель нейронов, имеющую место в течение часов или дней после ишемического инсульта. В научной литературе продолжают споры о том, приводит ли повреждение митохондрий к утечке АФК из электрон-транспортной цепи в цитозоль или происходит обратный процесс (т.е. АФК образуются в цитозоле и приводят к оксидантному повреждению митохондрий) [32]. Оба механизма, вероятно, вовлечены в механизм повреждения нейронов [39]. Оксидантный стресс также имеет место при геморрагическом инсульте, в ходе которого наиболее важным источником АФК являются фагоциты, появление которых происходит в процессе воспаления ткани головного мозга [6, 7].

Повышение образования свободных радикалов после геморрагического инсульта изучено хуже, чем после ишемического инсульта, однако в настоящее время предполагается несколько лежащих в основе этого феномена механизмов. Значительный вклад вносит высвобождение вазоактивных и токсических веществ из продуктов распада крови, в результате инфильтрации тканей лейкоцитами [38], а также вследствие воспалительной реакции на кровоизлияние в ткани мозга [16].

После кровоизлияния значительную роль в образовании свободных радикалов играет железо. После внутримозгового кровоизлияния происходит высвобождение большого количества железа вследствие распада гемоглобина при лизисе эритроцитов [37].

Низкий уровень АД, повышение пульсового давления, повышение уровня мочевины в сыворотке крови у пациентов с диабетом, гипергликемия у пациентов без диабета, а также наличие фибрилляции предсердий связаны с худшим клиническим исходом и повышенной смертностью в течение 3 месяцев после инсульта [14, 29]. При этом активация СРП наблюдается не только при остром ишемическом повреждении мозга и реперфузии, когда этот процесс развивается лавинообразно, но также у больных с хронической соматической патологией, что может приводить к ухудшению течения и прогноза ЦВБ.

Мерцательная аритмия

Мерцательная аритмия предсердий (МАП), сопровождающаяся выраженным свободно-радикальным дисбалансом, представляет собой наиболее распространенную постоянную форму аритмии, встречающуюся в клинической практике, связанную с 10–20% всех ишемических инсультов [20, 21]. МАП встречается у 1–2% населения, распространенность заболевания нарастает с возрастом, с 0,2% у лиц в возрасте младше 55 лет до более чем 11% в возрасте 85 лет и старше [13]. Кроме того, распространенность МАП нарастает, даже после коррекции показателей распространенности с учетом общей тенденции к старению населения [27].

У пациентов с ишемическим инсультом и сопутствующей МАП отмечаются худшие исходы с более выраженным нарушением функционирования и более высокими показателями смертности, по сравнению с пациентами без МАП [0]. Некоторые исследования, основанные на данных медицинских реестров, связывают ухудшение исхода либо с исходной большей тяжестью инсульта, либо с влиянием сердечно-сосудистых осложнений [4, 20]. Тем не менее, точные причины большей тяжести инсульта при МАП остаются неизвестными. Исследования результатов компьютерной томографии без контрастирования предполагают наличие у пациентов с МАП больших размеров инфаркта головного мозга [17]. МАП также связывают со снижением скорости реканализации артерий и более высокой распространенности геморрагической трансформации при ишемическом инсульте у пациентов, получающих лечение тканевым активатором плазминогена внутривенно [19, 31, 35]. Кроме того, МАП, по-видимому, является прогностическим фактором негативного исхода ишемического инсульта, не зависящим от других известных исходных показателей, таких как возраст, применение тканевого активатора плазминогена, уровня глюкозы, тяжести и объема инсульта [18, 30].

Одним из возможных механизмов ухудшения исхода может являться нарушение коллатерального кровообращения у пациентов с МАП [8]. Было продемонстрировано, что качество коллатерального кровообращения позволяет прогнозировать исход у пациентов с окклюзией проксимальных внутричерепных сосудов, особенно у пациентов, результаты визуализационных исследований которых позволяют предполагать наличие значительного объема ишемизированной пенумбры [26].

Инфаркт миокарда

Распространенность постинфарктного кардиосклероза у пациентов с инсультом по данным исследований в среднем составляет около 11% [25]. Инсульт и ИМ характеризуются определенным сходством факторов риска, таких как курение, злоупотребление алкоголем и ТИА.

Перенесенный ранее ИМ оказывает значимое влияние на исход инсульта в краткосрочном периоде (наблюдение в течение 3 месяцев) [33]. В ходе Фрамингемского исследования [34] пациенты с инсультом и ИБС или застойной сердечной недостаточностью характеризовались более низкими показателями выживаемости, по сравнению с пациентами, у которых не наблюдалось указанных заболеваний. В ходе исследования Lai SM et al. (1995), перенесенный ИМ оказывал негативное влияние на выживаемость после инсульта [22], а также являлся независимым прогностическим фактором смерти в ходе исследования Rochester Epidemiology Project [9]. Ухудшение исхода у пациентов с инсультом, перенесших в анамнезе ИМ, по-видимому, не зависит от большей тяжести инсульта, а, скорее, связано с общим снижением устойчивости организма к различным стрессовым факторам, особенно у более пожилых пациентов [2]. У пациентов с инсультом, перенесших ранее ИМ, также повышена вероятность распространенного атеросклеротического поражения [29].

Таким образом, для прогноза течения и исхода ЦВБ необходимо оценивать дисбаланс СРП и наличие других факторов риска для их своевременной коррекции.

Список литературы

1. Гончар И.А. Клинические предикторы прогрессирующего клинического течения ишемического инсульта // Военная медицина. – 2011. – №3. – С. 107–110.
2. Петрова Н.П. Инфаркт миокарда и инсульт у пожилых больных: кислородзависимый метаболизм нейтрофилов и антиоксидантная защита // Клиническая геронтология. – 2008. – Т.14, №3. – С. 63–66.
3. Силина Е.В., Румянцева С.А., Болевич С.Б. Закономерности течения свободнорадикальных процессов и прогноз ишемического и геморрагического инсульта // Журнал неврологии и психиатрии. Инсульт. – 2011. – №12. – С. 36–42.
4. Фоякин А.В. Постоянная форма мерцательной аритмии и предикторы внезапной кардиальной аритмической смерти у больных с ишемическим инсультом // Терапевт. арх. – 2002. – Т.74. – №9. – С. 67–70.
5. Alexandrova M., Bochev P., Markova V. Dynamics of free radical processes in acute ischemic stroke: influence on neurological status and outcome // J. Clin. Neurosci. – 2004. – №11. – P. 501–506.
6. Alexandrova M.L., Bochev P.G., Markova V.I. Oxidative stress in the chronic phase after stroke // Redox. Rep. – 2003. – №8(3). – P. 169–176.
7. Aygul R., Demircan B., Erdem F. Plasma values of oxidants and antioxidants in acute brain hemorrhage: role of free radicals in the development of brain injury // Biol. Trace Elem. Res. – 2005. – №108. – P. 43–52.
8. Bang O., Saver J., Alger J., for the UCLA Collateral Investigators: Determinants of the distribution and severity of hypoperfusion in patients with ischemic stroke // Neurology. – 2008. – №71. – P. 1804–1811.
9. Broderick J.P., Phillips S.J., O'Fallon W.M. Relationship of cardiac disease to stroke occurrence, recurrence and mortality // Stroke. – 1992. – №23. – P. 1250–1256.
10. Chan P.H. Mitochondria and neuronal death/survival signaling pathways in cerebral ischemia // Neurochem. Res. – 2004. – №29(11). – P. 1943–1949.
11. Chan P.H. Reactive oxygen radicals in signaling and damage in the ischemic brain. J. Cereb // Blood Flow Metab. – 2001. – №21(1). – P. 2–14.
12. Cherubini A., Ruggiero C., Polidori M.C. Potential markers of oxidative stress in stroke // Free Radic. Biol. Med. – 2005. – №39(7). – P. 841–852.
13. Fuster V, Ryden L, Cannom D. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society // Europace. – 2006. – №8. – P. 651–745.
14. Gentile NT, Seftchick MW, Huynh T. Decreased mortality by normalizing blood glucose after acute ischemic stroke // Acad Emerg Med. – 2006. – №13. – P. 174–180.
15. Gilgun-Sherki Y., Rosenbaum Z., Melamed E. Antioxidant therapy in acute central nervous system injury: current state // Pharmacol. Rev. – 2002. – №54(2). – P. 271–284.
16. Hickenbottom S.L., Grotta J.C., Strong R. Nuclear factor-kappaB and cell death after experimental intracerebral hemorrhage in rats // Stroke. – 1999. – №30. – P. 2472–2477.
17. Jorgensen H., Nakayama H., Reith J. Acute stroke with atrial fibrillation: The Copenhagen Stroke Study // Stroke. – 1996. – №27. – P. 1765–1769.
18. Kammersgaard L., Olsen T. Cardiovascular risk factors and 5-year mortality in the Copenhagen Stroke Study // Cerebrovasc Dis. – 2005. – №21. – P. 187–193.
19. Kimura K, Iguchi Y, Yamashita S. Atrial fibrillation as an independent predictor for no early recanalization after IV-t-PA in acute ischemic stroke // J Neurol Sci. – 2008. – №267. – P. 57–61.
20. Kimura K, Minematsu K, Yamaguchi T, for the Japan Multicenter Stroke Investigators' Collaboration: Atrial fibrillation as a predictive factor for severe stroke and early death in 15,831 patients with acute ischemic stroke // J Neurol Neurosurg Psychiatry. – 2005. – №76. – P. 679–683.
21. Kolominsky-Rabas P., Weber M., Gefeller O. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria. Incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study // Stroke. – 2001. – №32. – P. 2735–2740.
22. Lai S.M., Alter M., Friday G. Prognosis for survival after an initial stroke // Stroke. – 1995. – №26. – P. 2011–2015.
23. Loh K.P., Huang S.H., De Silva R. Oxidative stress: apoptosis in neuronal injury // Curr. Alzheimer Res. – 2006. – №3(4). – P. 327–337.
24. Love S. Oxidative stress in brain ischemia // Brain Pathol. – 1999. – №9(1). – P. 119–131.
25. Martin R, Bogouslavsky J, for the Lausanne Stroke Registry Group. Mechanisms of late stroke after myocardial infarct: the Lausanne Stroke Registry // J Neurol Neurosurg Psychiatry. – 1993. – №56. – P. 760–764.
26. Miteff F, Levi C, Bateman G. The independent predictive utility of CT angiographic collateral status in acute ischemic stroke // Brain. – 2009. – №132. – P. 2231–2238.

27. Miyasaka Y., Barnes M., Gersh B. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence // *Circulation*. – 2006. – №114. – P. 119–125.

28. Morley J.E., Perry H.M., Miller D.K. Something about frailty // *J. GerontolABiolSci Med Sci*. – 2002. – №57. – P. 698–704.

29. Newman E.J., Rahman F.S., Lees K.R. Elevated serum urate concentration independently predicts poor outcome following stroke in patients with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. – 2006. – №22. – P. 79–82.

30. Paciaroni M., Agnelli G., Caso V. Acute hyperglycemia and early hemorrhagic transformation in ischemic stroke // *Cerebrovasc Dis*. – 2009. – №28. – P. 119–123.

31. Paciaroni M., Agnelli G., Corea F. Early hemorrhagic transformation of brain infarction: rate, predictive factors, and influence on clinical outcome: results of a prospective multicenter study // *Stroke*. – 2008. – №39. – P. 2249–2256.

32. Potashkin J.A., Meredith G.E. The role of oxidative stress in the dysregulation of gene expression and protein metabolism in neurodegenerative disease // *Antioxid. Redox. Signal*. – 2006. – №8(1–2). – P. 144–151.

33. Prencipe M., Culasso F., Rasura M. Long-term prognosis after a minor stroke. 10-year mortality and mayor stroke recurrence rates in a hospital-based cohort // *Stroke*. – 1998. – №29. – P. 126–132.

34. Sacco R.L., Wolf P.A., Kannel W.B. Survival and recurrence following stroke. The Framingham Study // *Stroke*. – 1982. – №13. – P. 290–295.

35. Wahlgren N., Ahmed N., Eriksson N. Multivariable analysis of outcome predictors and adjustment of main outcome results to baseline data profile in randomised controlled trials: SITSMOST // *Stroke*. – 2008. – №39. – P. 3316–3322.

36. Wang C., Ko H.S., Thomas B. Stress-induced alterations in parkin solubility promote parkin aggregation and compromise parkin's protective function // *Hum. Mol. Genet*. – 2005. – №14(24). – P. 3885–3897.

37. Wu J., Hua Y., Keep R.F. Oxidative brain injury from extravasated erythrocytes after intracerebral hemorrhage // *Brain Res*. – 2002. – №953. – P. 45–52.

38. Xue M., Del Bigio M.R. Intracortical hemorrhage injury in rats: relationship between blood fractions and brain cell death // *Stroke*. – 2000. – №31. – P. 1721–1727.

39. Zeevalk G.D., Bernard L.P., Song C. Mitochondrial inhibition and oxidative stress: reciprocating players in neurodegeneration // *Antioxid. Redox. Signal*. – 2005. – №7(9–10). – P. 1117–1139.

References

1. Gonchar I.A. Klinicheskie prediktorypro gressirujushhego klinicheskogo techenija ishemicheskogo insul'ta // *Voenajamedicina*. 2011. no. 3. pp. 107–110.

2. Petrova N.P. Infarkt miokarda iinsul't u pozhilykhol'nykh: kislorodzavisimyyj metabolizm nejjtrofilov i antioksidantnaja zashhita // *Klinicheskaja gerontologija*. 2008. T.14, no. 3. pp. 63–66.

3. Silina E.V., Rumjanceva S.A., Bolevich S.B. Zakonomernosti techenija svobodnoradikalnykh processov i prognoz ishemicheskogo i gemorragicheskogo insul'ta // *Zhurnal nevrologii i psikiatrii*. Insul't. 2011. no. 12. pp. 36–42.

4. Fonjakin A.V. Postojannaja forma mercatelnojj aritmii i prediktory vnezapnojj kardialnojj aritmicheskoi smerti u bolnykh s ishemicheskimiinsul'tom // *Terapevt. arkh*. 2002. T.74, no. 9. pp. 67–70.

5. Alexandrova M., Bochev P., Markova V. Dynamics of free radical processes in acute ischemic stroke: influence on neurological status and outcome // *J. Clin.Neurosci*. 2004. no. 11. pp. 501–506.

6. Alexandrova M.L., Bochev P.G., Markova V.I. Oxidative stress in the chronic phase after stroke // *Redox. Rep*. 2003. no. 8(3). pp. 169–176.

7. Aygul R., Demircan B., Erdem F. Plasma values of oxidants and antioxidants in acute brain hemorrhage: role of free radicals in the development of brain injury // *Biol. Trace Elem. Res*. 2005. no. 108. pp. 43–52.

8. Bang O., Saver J., Alger J., for the UCLA Collateral Investigators: Determinants of the distribution and severity of hypoperfusion in patients with ischemic stroke // *Neurology*. 2008. no. 71. P.1804–1811.

9. Broderick JP, Phillips SJ, O'Fallon WM. Relationship of cardiac disease to stroke occurrence, recurrence and mortality // *Stroke*. 1992. no. 23. P.1250–1256.

10. Chan P.H. Mitochondria and neuronal death/survival signaling pathways in cerebral ischemia // *Neurochem. Res*. 2004. no. 29(11). pp. 1943–1949.

11. Chan P.H. Reactive oxygen radicals in signaling and damage in the ischemic brain. *J. Cereb // Blood Flow Metab*. 2001. no. 21(1). pp. 2–14.

12. Cherubini A., Ruggiero C., Polidori M.C. Potential markers of oxidative stress in stroke // *Free Radic. Biol. Med*. 2005. no. 39(7). pp. 841–852.

13. Fuster V., Ryden L., Cannon D. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society // *Europace*. 2006. no. 8. pp. 651–745.

14. Gentile N.T., Seftchick M.W., Huynh T. Decreased mortality by normalizing blood glucose after acute ischemic stroke // *AcadEmerg Med*. 2006. no. 13. pp. 174–180.

15. Gilgun-Sherki Y., Rosenbaum Z., Melamed E. Antioxidant therapy in acute central nervous system injury: current state // *Pharmacol. Rev*. 2002. no. 54(2). P.271–284.

16. Hickenbottom S.L., Grotta J.C., Strong R. Nuclear factor-kappaB and cell death after experimental intracerebral hemorrhage in rats // *Stroke*. 1999. no. 30. P.2472–2477.

17. Jorgensen H, Nakayama H, Reith J. Acute stroke with atrial fibrillation: The Copenhagen Stroke Study // *Stroke*. 1996. no. 27. pp. 1765–1769.

18. Kammersgaard L, Olsen T. Cardiovascular risk factors and 5-year mortality in the Copenhagen Stroke Study // *Cerebrovasc Dis*. 2005. no. 21. pp. 187–193.

19. Kimura K, Iguchi Y, Yamashita S. Atrial fibrillation as an independent predictor for no early recanalization after IV-t-PA in acute ischemic stroke // *J Neurol Sci*. 2008. no. 267. pp. 57–61.

20. Kimura K, Minematsu K, Yamaguchi T, for the Japan Multicenter Stroke Investigators' Collaboration: Atrial fibrillation as a predictive factor for severe stroke and early death in 15,831 patients with acute ischemic stroke // *J NeurolNeurosurg Psychiatry*. 2005. no. 76. P.679– 683.

21. Kolominsky-Rabas P, Weber M, Gefeller O. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria. Incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study // *Stroke*. 2001. no. 32. pp. 2735–2740.

22. Lai SM, Alter M, Friday G. Prognosis for survival after an initial stroke // *Stroke*. 1995. no. 26. pp. 2011–2015.

23. Loh K.P., Huang S.H., De Silva R. Oxidative stress: apoptosis in neuronal injury // *Curr. Alzheimer Res*. 2006. no. 3(4). pp. 327–337.

24. Love S. Oxidative stress in brain ischemia // *Brain Pathol*. 1999. no. 9(1). pp. 119–131.

25. Martin R., Bogousslavsky J., for the Lausanne Stroke Registry Group. Mechanisms of late stroke after myocardial infarct: the Lausanne Stroke Registry // *J NeurolNeurosurg Psychiatry*. 1993. no. 56. pp.760–764.

26. Miteff F., Levi C., Bateman G. The independent predictive utility of CT angiographic collateral status in acute ischemic stroke // *Brain*. 2009. no. 132. pp. 2231–2238.
27. Miyasaka Y., Barnes M., Gersh B. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence // *Circulation*. 2006. no. 114. pp. 119–125.
28. Morley J.E., Perry H.M., Miller D.K. Something about frailty // *J GerontolABiolSci Med Sci*. 2002. no. 57. pp. 698–704.
29. Newman E.J., Rahman F.S., Lees K.R. Elevated serum urate concentration independently predicts poor outcome following stroke in patients with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2006. no. 22. pp. 79–82.
30. Paciaroni M., Agnelli G., Caso V. Acute hyperglycemia and early hemorrhagic transformation in ischemic stroke // *Cerebrovasc Dis*. 2009. no. 28. pp. 119–123.
31. Paciaroni M., Agnelli G., Corea F. Early hemorrhagic transformation of brain infarction: rate, predictive factors, and influence on clinical outcome: results of a prospective multicenter study // *Stroke*. 2008. no. 39. pp. 2249–2256.
32. Potashkin J.A., Meredith G.E. The role of oxidative stress in the dysregulation of gene expression and protein metabolism in neurodegenerative disease // *Antioxid. Redox. Signal*. 2006. no. 8(1–2). pp. 144–151.
33. Principe M., Culasso F., Rasura M. Long-term prognosis after a minor stroke. 10-year mortality and mayor stroke recurrence rates in a hospital-based cohort // *Stroke*. 1998. no. 29. P. 126–132.
34. Sacco R.L., Wolf P.A., Kannel W.B. Survival and recurrence following stroke. The Framingham Study // *Stroke*. 1982. no. 13. pp. 290–295.
35. Wahlgren N., Ahmed N., Eriksson N. Multivariable analysis of outcome predictors and adjustment of main outcome results to baseline data profile in randomised controlled trials: SITSMOST // *Stroke*. 2008. no. 39. pp. 3316–3322.
36. Wang C., Ko H.S., Thomas B. Stress-induced alterations in parkin solubility promote parkin aggregation and compromise parkin's protective function // *Hum. Mol. Genet*. 2005. no. 14(24). P. 3885–3897.
37. Wu J., Hua Y., Keep R.F. Oxidative brain injury from extravasated erythrocytes after intracerebral hemorrhage // *Brain Res*. 2002. no. 953. pp. 45–52.
38. Xue M., Del Bigio M.R. Intracortical hemorrhage injury in rats: relationship between blood fractions and brain cell death // *Stroke*. 2000. no. 31. pp. 1721–1727.
39. Zeevalk G.D., Bernard L.P., Song C. Mitochondrial inhibition and oxidative stress: reciprocating players in neurodegeneration // *Antioxid. Redox. Signal*. 2005. no. 7(9–10). pp. 1117–1139.

Рецензенты:

Румянцева С.А., д.м.н., профессор кафедры неврологии ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздравсоцразвития России, г. Москва;

Ступин В.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии №1 лечебного факультета ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздравсоцразвития России, г. Москва.

Работа поступила в редакцию 03.08.2012.