
Обзор литературы

УДК 616.831-005

БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ПЕРЕНЕСЕННОГО ОСТРОГО НАРУШЕНИЯ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

А. В. Маслюкова*,
И. К. Томилова,
Е. А. Баклушина

ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, 153012, Россия, г. Иваново, Шереметевский просп., д. 8

РЕЗЮМЕ Проведен анализ научной литературы, посвященной биохимическим аспектам патогенеза повреждений головного мозга при остром нарушении мозгового кровообращения с целью выявления возможных предикторов эффективности проводимой реабилитации у этих групп пациентов. Биохимические маркеры, сгруппированные в соответствии с патогенетическими механизмами острого нарушения мозгового кровообращения в группы биомаркеров эксайтотоксичности и нарушения обмена биогенных аминов, воспаления и нарушения гематоэнцефалического барьера, коагуляции/тромбоза и эндотелиальной дисфункции, перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты, а также характеризующие гормональный, иммунный, микро- и макроэлементный статусы, обмен липидов и глюкозы, могут быть использованы как потенциальные предикторы эффективности различных программ реабилитации.

Ключевые слова: инсульт, реабилитация, предикторы восстановления, биохимические маркеры.

* Ответственный за переписку (*corresponding author*): anmaslukova@rambler.ru.

Стремительное развитие науки и техники, накопленные знания о деятельности мозга существенно расширяют возможности междисциплинарного подхода к лечению и нейрореабилитации больных после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), однако открытым остается вопрос определения реабилитационного потенциала пациента и выявления инструментальных и клинико-лабораторных предикторов эффективности различных программ реабилитации. Для эффективной работы в данном направлении необходимо суммировать все имеющиеся на текущий момент данные патогенеза ОНМК,

определить биомаркеры данной патологии, секвестрировать те из них, которые доступны для определения в рутинной практике, и создать «батарейку» биохимических, нейрофизиологических тестов, позволяющих оценивать возможность проведения реабилитационных мероприятий в том или ином объеме, а также осуществлять прогноз в краткосрочной и долгосрочной перспективе. Таким образом, мультимодальный подход с применением нейрофизиологических и биохимических методик, возможно, является одним из перспективных способов решения ряда методологических проблем нейрореабилитации, в част-

BIOCHEMICAL MARKERS OF ENDURED ACUTE CEREBRAL CIRCULATION DISORDER

Maslyukova A. V., Tomilova I. K., Baklushina E. K.

ABSTRACT The authors analyzed scientific reports concerning biochemical aspects of the pathogenesis of cerebral injuries in acute cerebral circulation disorder in order to reveal the possible predictors of the conducted rehabilitation effectiveness in these groups of patients. Biochemical markers which were classified in accordance with pathogenetic mechanisms of acute cerebral circulation disorder into excitotoxicity and biogenic amines metabolism disorder group, hematoencephalic barrier inflammation and disorder group, coagulation/thrombosis and endothelial dysfunction group, lipid peroxidation and antioxidant protection group which define hormonal, immune, micro- and macroelemental states are allowed to be used as the potential predictors of the efficacy of various rehabilitation programs.

Key words: insult, rehabilitation, restoration predictors, biochemical markers.

ности проблемы стратификации пациентов после перенесенного инсульта.

Общеизвестно, что мозг человека, составляя не более 2% от массы тела, утилизирует около четверти всего потребляемого организмом кислорода, поэтому клетки головного мозга являются наименее устойчивыми к субстратно-кислородной недостаточности [11]. Последствия циркуляторной ишемии мозга, степень ее повреждающего действия зависят от степени тяжести и длительности снижения церебральной гемодинамики.

Одной из первых реакций ткани мозга на ишемию является активация анаэробного гликолиза и усиление образования лактата и ионов H^+ , что обуславливает формирование метаболического ацидоза. Значительное нарастание уровня лактата в первые минуты после развития ишемии мозга вызывает снижение кислотно-щелочного баланса (рН) до 6,4–6,7. Длительное время считалось, что этот ацидоз является одним из основных повреждающих механизмов при ишемическом инсульте. Эта так называемая «гипотеза лактатацидоза» часто приводится в качестве объяснения «парадокса глюкозы» при ишемии головного мозга [48]. Данный парадокс заключается в том, что избыточное поступление глюкозы, основного источника энергии для ткани мозга, во время фокальной ишемии головного мозга не уменьшает поражение ткани, как можно было бы предположить, а, наоборот, увеличивает его. Конкретные механизмы этого процесса не выяснены, и неясно, способен ли ацидоз, развивающийся при ишемии головного мозга, вызывать поражение его ткани. В частности, по мнению ряда авторов, тот факт, что ацидоз блокирует NMDA-рецептор и таким образом оказывает антиэксайтотоксичный эффект, указывает на сложную роль, которую он играет при ишемии головного мозга. Ацидоз угнетает метаболические реакции и ионный транспорт, может усиливать образование АФК в реакциях Фентона и Габера – Вейсса. В дальнейшем наблюдается ингибирование NAD/NADH-зависимого пути окисления, увеличение уровня восстановленных форм пиридиннуклеотидов и флавинов и, как следствие, потеря клеткой способности к окислению энергетических субстратов, т. е. формируется «субстратный голод». Снижение содержания АТФ, повышение уровня неорганического фосфора, формирование лактатацидоза приводит к обесточиванию Na^+/K^+ -АТФазной ферментной системы, которая управляет энергозависимым ионным транспортом. Деполаризация нейронов и клеток глии вследствие локального дефицита энергии вызывает активацию потенциал-зависимых кальциевых каналов и выделение во внеклеточное пространство возбуждающих аминокис-

лот. В частности, глутамат, который в условиях нормальной продукции энергии был бы незамедлительно поглощен пресинаптическим нейроном или астроцитами, теперь в большом количестве накапливается во внеклеточном пространстве. Вследствие активации глутаматных NMDA- и AMPA-рецепторов повышается внутриклеточное содержание Ca^{2+} . Более того, метаболитные глутаматные рецепторы активируются посредством индукции фосфолипазы C (PLC) и трифосфата инозитола (IP_3), вследствие чего кальций мобилизуется из внутриклеточных хранилищ. Также избыточная активация AMPA-рецепторов вызывает увеличение концентрации натрия и хлора. Следствием этого является тяжелое нарушение ионного гомеостаза, сопровождающееся пассивным притоком воды и отеком клеток, что приводит к осмотическому лизису. Такой литический вид клеточной смерти наблюдается в основном в центральной зоне инфаркта. Клетки, избежавшие этой самой тяжелой формы дезинтеграции, обнаруживаются только в зоне пенумбры, где эксайтотоксичность способна инициировать молекулярные события, ведущие к апоптозу и воспалению [36].

Исследованиями, проведенными Институтом мозга РАН, было установлено, что в сыворотке крови больных с острым ишемическим инсультом титр аутоантител к фенциклидинсвязывающему белку NMDA-рецепторов в 5 раз превышал норму уже через 3 часа от начала заболевания. Степень повышения титра аутоантител к глутаматным NMDA-рецепторам коррелировала с тяжестью инсульта. В ряде работ показано, что NMDA- и AMPA-эксайтотоксичность является преобладающим механизмом, запускающим каскад дальнейших патобиохимических реакций, приводящих к гибели клеток мозга. Таким образом, запуск глутамат-кальциевого каскада характеризуется нарушением энергетического метаболизма (активацией гликолиза, дискоординацией в цикле Кребса, торможением дыхания в митохондриальной цепи, дефицитом АТФ), усилением выброса возбуждающих аминокислотных нейротрансмиттеров, развитием глутаматной эксайтотоксичности и «шоковым» притоком Ca^{2+} в нейроны [31, 39]. В последние годы появились данные о том, что наряду с Ca^{2+} в механизмах ишемического повреждения мозга принимают участие и ионы Zn^{2+} , в связи с чем возникло понятие Zn^{2+} -опосредованной эксайтотоксичности [26].

Альтернативной причиной повышения концентрации внеклеточного глутамата в соседних с ишемизированными клетками нейронах является распространяющаяся депрессия – феномен, при котором развивается преходящее нарушение

ионного градиента мембран клеток мозга, имеющее форму волны, движущейся по тканям мозга. Эти волны называются периинфарктной деполяризацией [15, 39]. Волны периинфарктной деполяризации возникают с частотой 1–4 в час, они были обнаружены посредством функциональной МРТ [45] и инфракрасной спектроскопии в ближнем диапазоне [41]. Так как интенсивное восстановление трансмембранного потенциала требует затраты энергии, периинфарктная деполяризация ведет к дальнейшему нарушению метаболизма, и каждая ее волна ведет к превращению зоны пенумбры в область инфаркта [15, 39]. Кроме того, периинфарктная деполяризация усугубляет нарушения микроциркуляции в зоне пенумбры [43].

Таким образом, при рассмотрении в динамике биохимических показателей, характеризующих процессы эксайтотоксичности, обмена биогенных аминов, тканевого ацидоза, а также состояние макро- и микроэлементного гомеостаза, представляется возможным выявление среди них предикторов эффективности реабилитационных мероприятий.

Вслед за эксайтотоксичностью происходит развитие оксидативного стресса и накопление низкомолекулярных цитотоксических продуктов. Развитие оксидативного стресса в условиях ишемии головного мозга протекает в несколько стадий, и наиболее важной является продукция АФК. В настоящее время выделяют десять видов АФК, имеющих разную реакционную способность, характеризующихся различным временем жизни и выполняемыми функциями. АФК образуются на всех этапах глутамат-кальциевого каскада, но ведущую роль в индукции АФК при ишемии мозга играют глутамат- и аспартатергические системы. Так, активация NMDA-рецепторов на постсинаптической мембране глутаматергического синапса приводит к увеличению внутриклеточного Ca^{2+} и продукции АФК (супероксид-радикала, гидроксил-радикала, NO-радикала). В этих нейронах происходит активация Ca-зависимой нейрональной NO-синтазы, что приводит, во-первых, к гиперпродукции NO-синтазы, а во-вторых, в условиях дефицита субстрата NO-синтазы – L-аргинина – к образованию супероксид-радикала и гидроксил-радикала. При взаимодействии супероксид-радикала и NO образуется более агрессивная молекула – пероксинитрит ($ONOO^-$), которая вызывает повреждение макромолекул. Более существенная роль в образовании NO и $ONOO^-$ в условиях нейродеструкции принадлежит индуцибельной NO-синтазе, которая менее зависима от Ca^{2+} и экспрессируется в глиальных клетках под действием различных цитокинов (интерлейкин 1-бета ($IL-1\beta$), фактор некроза опухоли альфа ($TNF-\alpha$),

индуцируемый при гипоксии фактор 1 – hypoxia inducible factor 1 (HIF-1)) и регулируется факторами транскрипции (NF-карра B, JNK, c-fos) [5]. Каинатные и AMPA-рецепторы также участвуют в Ca^{2+} -зависимой активации АФК за счет изменения токов Na^+ и K^+ , изменения энергетической активности нейрона и активации потенциалзависимых Ca^{2+} -каналов. Все ионотропные глутаматные рецепторы опосредованно участвуют в генерации АФК биоэнергетическими системами нейрона за счет снижения потенциала на мембране митохондрий и накопления восстановленных форм пиридиннуклеотидов. Другим не менее важным источником образования АФК при ишемии мозга является реакция окисления гипоксантина и ксантина в мочевую кислоту, катализируемая ксантиндегидрогеназой, которая превращается в ксантинооксидазу и генерирует супероксид-радикал. При наличии в среде металлов переменной валентности, таких как железо или цинк, в этой реакции образуется более реакционная молекула – гидроксил-радикал [3, 5]. Образование АФК в условиях ишемии мозга происходит и при неферментативном окислении 6-гидроксидопамина и 6-аминодопамина, накопление которых может происходить при стимуляции адренергических нейронов. Участие катехоламинов в продукции АФК может также реализовываться через интенсификацию глюкозомонофосфатного шунта в нейтрофилах [3]. Кроме того, активация АФК митохондриями возрастает под действием $IL-1\beta$ и $TNF-\alpha$. Миграция фагоцитов в область ишемического повреждения приводит к концентрации в ней миелопероксидазы, которая при наличии своего субстрата гидропероксида способна быстро вырабатывать гипохлорит-анион [3].

Усиление образования АФК в условиях ишемии происходит на фоне снижения функциональной активности антиоксидантной системы нейрона. Наибольшее значение в защите нейрона в условиях ишемии имеют супероксиддисмутаза (СОД), каталаза, глутатионредуктаза, цистеин, метионин, цистин, а также гистидинсодержащие дипептиды (карнозин, анзерин, гомокарнозин). Наибольшее значение в антиоксидантной защите нейрона имеет Zn-Cu-СОД и Mn-СОД, способные предотвращать разрушение митохондриальной мембраны, препятствуя таким образом выделению цитохрома C, способного индуцировать апоптоз [19]. Новый механизм антиоксидантной защиты в виде избыточной экспрессии антиапоптотического белка Bcl-2 выявлен в нейронах. Считают, что Bcl-2 является металлосодержащим белком, тушителем свободных радикалов и АФК [3, 9].

Резкое усиление продукции АФК в условиях антиоксидантной недостаточности приводит к

развитию оксидативного стресса, являющегося основным универсальным механизмом повреждения головного мозга. В условиях оксидативного стресса АФК атакуют макромолекулы клеточной мембраны нейрона, что приводит к их окислительной модификации и деструкции. Мембраны нейрона характеризуются высоким содержанием арахидоновой, декозагексаеновой и других полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), легко окисляемых под действием АФК, особенно супероксид-радикала и гидроксил-радикала. Окисление жирных кислот мембран носит цепной характер и идет по свободнорадикальному механизму с промежуточным образованием нестабильных алкоксильных и пероксильных радикалов и в конечном итоге с образованием стабильных продуктов: п-алкеналей, 2-алкеналей, 2,4-алкадиенов, алкatriенов, α -гидроксиалкеналей, гидропероксиалкенов и малонового диальдегида. Кроме малонового диальдегида, основными продуктами окисления жирных кислот, соответственно ω -6-ПНЖК и ω -3-ПНЖК, являются гексеналь, 4-гидрокси-2,3-трансноненаль, пропаналь, 4-гидрокси-2,3-трансгексеналь, а также 4-гидроксиоктеналь, 4-гидроксидекеналь [3, 5]. Малоновый диальдегид, взаимодействуя с белками и нуклеиновыми кислотами, кроме того, вызывает образование межмолекулярных сшивок, причем это свойство усиливается при ацидозе. Как показал в своих работах Ю. И. Губский [10], подобное действие альдегидов и гидроксиалкеналей приводит к изменению структуры рецепторов, ионных каналов, цитоскелета клетки, ферментов, торможению синтеза внутриклеточных посредников и вызывает деструкцию дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и рибонуклеиновой кислоты (РНК).

В литературе накоплены многочисленные данные, касающиеся изучения механизмов перекисного окисления липидов и его роли в нормальном и патологическом функционировании клеток, однако АФК вызывают и окислительную модификацию белков [2, 7, 10, 11], в первую очередь белков плазматических мембран [2, 10]. Подтверждением этого может служить феномен, названный Л. Д. Бергельсоном «молекулярной памятью липидов». Суть его заключается в том, что многие краткосрочные события, протекающие в белковой молекуле клеточной мембраны, влияют на долговременные параметры функционирования мембранного бислоя. Таким образом, «память» липидов обеспечивает усиление сигнала, передаваемого из внешней среды на клеточную мембрану [8]. В окислительной модификации белков особая роль принадлежит гидроксил-радикалу, NO-радикалу, пероксинитриту, гипохлориданион-радикалу. В результате окислительной модификации белков образуются: ортотирозин, 6-ни-

тротриптофан, 3-нитротирозин, 2-оксогистидин, в белковой молекуле возникают карбонильные, сульфоновые группы, битирозиновые сшивки, а также повышается степень фрагментации молекул [1, 10, 12, 18]. Многие авторы считают, что дитирозин является специфическим маркером окислительного стресса головного мозга [10]. Кроме того, АФК модифицируют антиапоптозные белки (Bcl-2 и др.), снижая их функции, а избыток NO-радикала усиливает синтез проапоптотических белков (fas и apo-1), приводя к апоптотической гибели нейрона [4].

In vitro показано, что продукты свободнорадикального окисления белков опосредуют окислительные повреждения ДНК. Также перекисное окисление белков приводит к снижению функции белков в цепи переносчиков электронов, активности АТФазы, избирательности действия транспортных пор. Изменение redox-потенциала митохондриальной мембраны приводит к дисфункции каскада дыхательной цепи, нарушая метаболизм в нейрональной клетке [6]. Окислительная модификация белков играет ключевую роль в молекулярных механизмах окислительного стресса и является пусковым механизмом в окислительной деструкции других молекул клетки (липиды, ДНК). Наиболее подвержены окислению пиримидиновые основания в положении C5–C6, образующие тимидингликоль, тимингликоль, цитозин-гликоль, которые могут подвергаться гидролитическому дезаминированию, превращаясь в производные метилурацила. Причем наибольшее значение в качестве маркера окислительного повреждения этих оснований имеют тимидингликоль и 5-гидроксиметилурацил, обнаруживаемые в моче больных нейродегенеративными патологиями. Кроме того, тимидингликоль и 5-гидроксиметилурацил являются цитотоксическими соединениями, тормозят репликацию, приводят к нарушению экспрессирующего геномного синтеза функциональных, структурных и регуляторных продуктов (ферментов, медиаторов, цитокинов, регулирующих белков, гормонов), увеличению проапоптотических генов CD95, снижению экспрессии белка Bcl-2.

Таким образом, неконтролируемая продукция АФК биоэнергетическими и нейрохимическими системами нейрона и дальнейшее развитие оксидативного стресса, являющегося важным звеном повреждающего действия глутамат-кальциевого каскада, вызывает ряд необратимых нарушений в нейроиммунно-эндокринных взаимодействиях, метаболизме и структуре ишемизированного мозга [6, 10, 17, 21, 29, 42, 55]. Оценка гормонального статуса важна и для объяснения сведений о гипергликемии при остром инсульте. Эксперимен-

тальные данные, полученные на животных, свидетельствуют о пагубном эффекте гипергликемии во время фокальной ишемии головного мозга [25, 38]. Клинические данные также позволяют предполагать, что гипергликемия, наблюдающаяся во время острой фазы инсульта, ухудшает прогноз заболевания [13, 34]. Персистирующая после острой фазы инсульта гипергликемия также является независимым прогностическим фактором, связанным с увеличением объема инфаркта и худшим функциональным восстановлением у пациентов с инсультом [44]. Спорным остается вопрос о том, имеют ли эти события причинно-следственную связь, или гипергликемия просто является эпифеноменом, возможно обусловленным стрессовой реакцией (т. е. эффектом сопутствующего выброса катехоламинов и глюкокортикоидов, соответствующего объему поражения ткани) [54]. Противоречивая роль наблюдающегося лактатацидоза уже обсуждалась выше. Альтернативной является глюкокортикоидная гипотеза [47]. Она предполагает, что гипергликемия усиливает выделение глюкокортикоидов, которые также выделяются во время ишемии в рамках стрессовой реакции. Глюкокортикоиды способны оказывать непосредственный цитотоксический эффект [37], а блокада глюкокортикоидных рецепторов уменьшает повреждающее действие гипергликемии [47]. С другой стороны, гипергликемия и ацидоз продемонстрировали протективный эффект *in vitro* [40, 53], и некоторые экспериментальные исследования показывают, что гипергликемия в отдельных случаях способна оказывать положительное действие [30].

Следовательно, показатели, определяющие состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы во взаимосвязи с нейроиммунными и эндокринными показателями, могут выступать в роли потенциальных предикторов эффективности реабилитации при оценке их изменений в динамике.

Кроме того, в роли потенциальных биомаркеров для стратификации пациентов после перенесенного инсульта или черепно-мозговой травмы могут выступать показатели воспаления, коагуляции/тромбоза и эндотелиальной дисфункции. Так, ранняя стадия воспаления, которая начинается через несколько часов после развития ишемии, характеризуется экспрессией молекул адгезии в сосудистом эндотелии и циркулирующих лейкоцитах. Таким образом, лейкоциты прилипают к эндотелию и мигрируют из крови в паренхиму головного мозга, что очень важно для вызванного инсультом воспаления. Вновь экспрессированные молекулы адгезии, такие как ICAM-1 и VCAM-1, облегчают взаимодействие между эндотелием

и лейкоцитами в качестве первого этапа трансмиграции лейкоцитов из крови в ткань. Они взаимодействуют с бета₂-интегринами CD11b/CD18 (Mac-1) и CD11a/CD18 (LFA-1), которые, в свою очередь, экспрессируются на лейкоцитах [27]. Гранулоциты аккумулируются в капиллярах пениумбры и затрудняют уже нарушенную микроциркуляцию в этой области. Блокирование этого взаимодействия посредством антител CD8, CD 11 или ICAM-1 уменьшает не только количество лейкоцитов, но и размер инфаркта [14].

Большая роль в процессах воспаления отводится популяции клеток микроглии. Ингибирование микроглиальной активации продемонстрировало защитный эффект в экспериментальных моделях инсульта. Активированные лейкоциты (гранулоциты, моноциты/макрофаги, лимфоциты), также как и нейроны, и глиальные клетки (астроциты, микроглия) продуцируют цитокины и хемокины [22, 49], среди которых провоспалительные цитокины, такие как TNF α , IL-1 и IL-6, играют важную роль как медиаторы воспалительного ответа. Они отвечают за переход от ранней, эксайтотоксичной фазы к фазе воспаления [33, 50]. Их регуляция зависит от факторов транскрипции, таких как NF κ B, которые, в свою очередь, активируются свободными кислородными радикалами. Цитокин-мРНК, TNF- α и IL-1 могут быть обнаружены только через несколько часов после индукции экспериментальной фокальной ишемии, а экспрессия IL-6 наступает только после примерно 24 ч [16]. Эти цитокины выделяются, главным образом, микроглиальными клетками и макрофагами [22]. У пациентов с инсультом установлена зависимость интратекальной концентрации IL-1 и IL-6 и размеров инфаркта [24]. Помимо индукции молекул адгезии, вышеупомянутые цитокины также повышают проницаемость гематоэнцефалического барьера и индуцируют протромботические функции эндотелия [32].

Также наблюдается индукция не только провоспалительных, но и противовоспалительных цитокинов, таких как TGF-бета-1 и IL-10. Подавляя воспаление, эти цитокины оказывают защитный эффект в условиях ишемии головного мозга [32].

Кроме цитокинов, в фазе воспаления активируются: индуцибельная синтаза оксида азота (iNOS) и циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2). На модели фокальной ишемии головного мозга показано, что iNOS индуцируется на уровне митохондриальной РНК (мРНК) [32]. Экспрессия белка достигает своего пика через 24 часа. Ингибирование экспрессии iNOS позволяет уменьшить размеры экспериментального инфаркта примерно на 30% даже при начале лечения через 24 ч после развития ишемии [32]. Действие оксида азота (NO), который

вырабатывается в гораздо больших количествах iNOS, чем конститутивными синтазами NO, опосредовано образованием высокотоксичного пероксинитрита и индукцией p53, который, возможно, вызывает прямое повреждение ДНК [35]. ЦОГ-2 в основном образуется в зоне пенумбры [20]. Этот фермент оказывает разрушительное действие на ткань пенумбры, главным образом посредством образования свободных кислородных радикалов и токсичных простаноидов [33]. Это представляется вероятным механизмом повреждения, так как и генетическое, и фармакологическое ингибирование ЦОГ-2 оказывает протективный эффект [46, 51]. ЦОГ-2, также как и iNOS, являются перспективными мишенями для лечения пациентов с инсультом, так как их блокирование эффективно даже в сроки от 6 до 24 часов после развития ишемии [51].

Не только сохранившаяся активированная микроглия, но и моноциты циркулирующей крови мигрируют в пораженную ткань головного мозга. Эта трансмиграция опосредуется хемокинами, моноцитарным аттрактантным белком 1 (MCP-1), который индуцируется в течение 1–2 дней после развития ишемии и вызывает иммиграцию моноцитов [23]. Более того, около трети этих трансмигрировавших клеток в течение 14 дней после развития инсульта дифференцируются в микроглиальные клетки, практически не отличимые от аутохтонной микроглии [52]. Также наблюдается их трансдифференциация в астроциты. Независимо от этого была установлена важная роль астроцитов в процессе воспаления, способность вырабатывать и провоспалительные, и нейротективные факторы, такие как эритропоэтин (EPO), TGF-бета-1 и металлопротеин-2 [28].

Таким образом, в настоящее время ишемический инфаркт рассматривается как следствие сложных и длительных процессов, а не просто как следствие снижения локальной перфузии. Из-за высокой потребности ткани головного мозга в кислороде и глюкозе нарушение перфузии ведет к истощению субстратов в течение нескольких минут, при этом имеет место накопление токсичных метаболитов. Развивающееся вследствие этих процессов снижение продукции энергии клетками обуславливает нарушение имеющихся ионных градиентов и снижение мембранного потенциала. Нейроны и клетки глии деполяризуются.

В зависимости от степени и продолжительности дефицита энергии клетки подвергаются не только функциональному, но и структурному повреждению. Весьма сложная последовательность событий в области ишемии соответствует четко определенному стереотипному пространственно-временному паттерну. Ключевой для понимания этих механизмов является концепция ишемической полутени (пенумбры). Каскад ишемического поражения начинается с эксайтотоксичности, образования реактивных свободных кислородных радикалов, нарастания ацидоза ткани и развития перинфарктной деполяризации. За этим следуют стадии воспаления и программированной клеточной смерти (апоптоз). Это связано с повреждением ДНК, которое, в свою очередь, запускает программы восстановления ДНК. Хотя процесс все еще не полностью изучен, известно, что процессы ремоделирования хроматина, т. е. эпигенетические механизмы, и активация факторов транскрипции включают сложные генные программы. Эти изменения иницируют, с одной стороны, экспрессию разрушающих белков, вовлеченных в процессы воспаления и апоптоза, а с другой – систему защитных генов, способствующих репарации области ишемического повреждения. Именно активация этих защитных генов обеспечивает ишемическую толерантность определенных участков поврежденной области. Огромный интерес вызывают недавно открытые защитные механизмы эндогенного и экзогенного замещения клеток. Кроме этих аутохтонных механизмов, присущих ткани головного мозга, на уровне целостного организма включаются и другие механизмы, имеющие большое клиническое значение. Вот почему биохимические маркеры, оцениваемые в динамике и сгруппированные в соответствии с патогенетическими механизмами ОНМК в группы биомаркеров эксайтотоксичности и нарушения обмена биогенных аминов, воспаления и нарушения гематоэнцефалического барьера, коагуляции/тромбоза и эндотелиальной дисфункции, перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты, а также характеризующие гормональный, иммунный, микро- и макроэлементный статусы, обмен липидов и глюкозы, могут быть использованы как предикторы эффективности различных программ реабилитации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вьюшина, А. В. Перекисное окисление белков сыворотки крови у крыс, селектированных по скорости выработки условного рефлекса активного избегания в

норме и при стрессе / А. В. Вьюшина, И. Г. Герасимова, М. А. Флеров // Бюл. экспериментальной биологии и медицины. – 2002. – Т. 133, № 3. – С. 286–288.

2. Дубинина, Е. Е. Окислительная модификация белков: окисление триптофана и образование битирозина в очищенных белках с использованием системы Фентона / Е. Е. Дубинина, С. В. Гавровская, Е. В. Кузьмич // Биохимия. – 2002. – Т. 67, № 3. – С. 413–421.
3. Колесник, Ю. М. Сигнальная роль активных форм кислорода в регуляции физиологических функций / Ю. М. Колесник, И. Ф. Беленичев, О. В. Ганчева // Патология. – 2005. – Т. 2, № 1. – С. 4–10.
4. Максимович, Н. Е. Показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в плазме крови крыс с ишемией-реперфузией головного мозга при введении L-аргинина и различных ингибиторов NO-синтаз / Н. Е. Максимович, В. В. Зинчук, Д. А. Маслаков // Белорусский медицинский журнал. – 2004. – № 4. – С. 67–69.
5. Максимович, Н. Е. Системный анализ эффектов различных модуляторов L-аргинин – NO системы на состоянии окислительного стресса у крыс с ишемией головного мозга / Н. Е. Максимович, В. В. Зинчук, Д. А. Маслаков // Проблемы интеграции функций в физиологии и медицине : матер. конф. с междунар. участием. – Минск : Бизнесофсет, 2004. – С. 231–232.
6. Пескин, А. В. Взаимодействие активного кислорода с ДНК (обзор) / А. В. Пескин // Биохимия. – 1997. – Т. 62, вып. 12. – С. 1571–1578.
7. Различия в процессах перекисного окисления белков у беременных крыс, селективированных по порогу возбудимости нервной системы / А. В. Вьюшина [и др.] // Бюл. экспериментальной биологии и медицины. – 2002. – Т. 133, № 2. – С. 292–294.
8. Синицкая, Н. С. Роль пептидов в свободнорадикальном окислении и старении организма / Н. С. Синицкая, В. Х. Хавинсон // Успехи современной биологии. – 2002. – Т. 122, № 6. – С. 557–568.
9. Скворцова, В. И. Механизмы повреждающего действия церебральной ишемии и нейропротекция / В. И. Скворцова // Вестник РАМН. – 2003. – № 11. – С. 74–81.
10. Токсикологические последствия окислительной модификации белков при различных патологических состояниях (обзор литературы) / Ю. И. Губский [и др.] // Современные проблемы токсикологии. – 2005. – № 3. – С. 20–26.
11. Флеров, М. А. Перекисное окисление белков новорожденных крыс, подвергшихся пренатальному стрессу / М. А. Флеров, А. В. Вьюшина, И. Г. Герасимова // Бюл. экспериментальной биологии и медицины. – 2004. – Т. 13, № 7. – С. 42–45.
12. Флеров, М. А. Перекисное окисление липидов в стратуме крыс при стрессе после введения кортизола / М. А. Флеров, И. А. Герасимова, В. В. Раицкая // Рос. физиологический журн. им. И. М. Сеченова. – 2002. – Т. 88, № 7. – С. 881–885.
13. Admission glucose level and clinical outcomes in the NINDS rt-PA Stroke Trial / A. Bruno // Neurology. – 2002. – Vol. 59, № 5. – P. 669–674.
14. Anti-CD11b monoclonal antibody reduces ischemic cell damage after transient focal cerebral ischemia in rat / H. Chen // Ann. Neurol. – 1994. – Vol. 35. – P. 458–463.
15. Back, T. Cortical Negative DC Deflections Following Middle Cerebral Artery Occlusion and KCl-Induced Spreading Depression: Effect on Blood Flow, Tissue Oxygenation, and Electroencephalogram / T. Back, K. Kohno, K. A. Hossmann // J. Cereb. Blood. Flow Metab. – 1994. – Vol. 14, № 1. – P. 12–19.
16. Block, F. Interleukin-6 expression in exo-focal neurons after striatal cerebral ischemia / F. Block, M. Peters, M. Nolden-Koch // Neuroreport. – 2000. – Vol. 11. – P. 963–967.
17. Buttini, M. Induction of interleukin-1 beta mRNA after cerebral ischemia in the rat / M. Buttini, A. Sauter // Mol. Brain Res. – 2003. – Vol. 23, № 7. – P. 126–134.
18. Cao, W. Oxygen free radical involvement in ischemia and reperfusion injury to brain / W. Cao, J. M. Carney // Neurosci. Lett. – 2000. – Vol. 88, № 4. – P. 233–238.
19. Chan, P. H. Reactive Oxygen Radicals in Signaling and Damage in the Ischemic Brain / P. H. Chan // J. Cereb. Blood. Flow Metab. – 2001. – Vol. 21, № 1. – P. 2–14.
20. Cyclooxygenase-2 is induced globally in infarcted human brain / T. Sairanen [et al.] // Ann. Neurol. – 1998. – Vol. 43. – P. 738–747.
21. Dhar-Mascareno, M. Hypoxia-reoxygenation-induced mitochondrial damage and apoptosis in human endothelial cells / M. Dhar-Mascareno, J. M. Cacramo // Free Radic. Biol. Med. – 2005. – Vol. 38, № 10. – P. 1548–1554.
22. Differences in origin of reactive microglia in bone marrow chimeric mouse and rat after transient global ischemia / K. L. Lambertsen [et al.] // J. Neuropathol. Exp. Neurol. – 2011. – Vol. 70(6). – P. 481–494.
23. Differential and time-dependent expression of monocyte chemoattractant protein-1 mRNA by astrocytes and macrophages in rat brain: effects of ischemia and peripheral lipopolysaccharide administration / N. G. Gourmala [et al.] // J. Neuroimmunol. – 1997. – Vol. 74. – P. 35–44.
24. Early intrathecal production of interleukin-6 predicts the size of brain lesion in stroke / E. Tarkowski [et al.] // Stroke. – 1995. – Vol. 26. – P. 1393–1398.
25. Effect of blood pressure and diabetes on stroke in progression / H. S. Jorgensen [et al.] // Lancet. – 1994. – Vol. 344, № 8916. – P. 156–159.
26. Emsley, H. C. Inflammation and infection in clinical stroke / H. C. Emsley, P. J. Tyrrell // J. Cereb. Blood Flow Metab. – 2002. – Vol. 22. – P. 1399–1419.
27. Endothelial ICAM-1 expression associated with inflammatory cell response in human ischemic stroke / P. J. Lindsberg [et al.] // Circulation. – 1996. – Vol. 94. – P. 939–945.
28. Erythropoietin is a paracrine mediator of ischemic tolerance in the brain: evidence from an in vitro model / K. Ruscher [et al.] // J. Neurosci. – 2002. – Vol. 22. – P. 10291–10301.
29. Glenberg, A. M. Component-level theory of effects of spacing of repetitions on recall and recognition / A. M. Glenberg // Memory Cognition. – 1999. – Vol. 15, № 12. – P. 92–112.
30. Hyperglycemia reduces the extent of cerebral infarction in rats / M. D. Ginsberg // Stroke. – 1987. – Vol. 18, № 3. – P. 570–574.
31. Iijima, T. Repeated Negative DC Deflections in Rat Cortex Following Middle Cerebral Artery Occlusion Are Abolished by MK-801: Effect on Volume of Ischemic Injury / T. Iijima, G. Mies, K. A. Hossmann // J. Cereb.

- Blood. Flow Metab. – 1992. – Vol. 12, № 5. – P. 727–733.
32. Inducible nitric oxide synthase gene expression in vascular cells after transient focal cerebral ischemia / C. Iadecola [et al.] // *Stroke*. – 1996. – Vol. 27. – P. 1373–1380.
 33. Inflammation and stroke: putative role for cytokines, adhesion molecules and iNOS in brain response to ischemia / G. Del Zoppo [et al.] // *Brain. Pathol.* – 2000. – Vol. 10. – P. 95–112.
 34. Is hyperglycaemia an independent predictor of poor outcome after acute stroke? Results of a long term follow up study / C. J. Weir [et al.] // *BMJ*. – 2007. – Vol. 314. – P. 1303–1306.
 35. Kolb, J. P. Mechanisms involved in the pro- and anti-apoptotic role of NO in human leukemia / J. P. Kolb // *Leukemia*. – 2000. – Vol. 14. – P. 1685–1694.
 36. Lo, E. H. Mechanisms, challenges and opportunities in stroke / E. H. Lo, T. Dalkara, M. A. Moskowitz // *Nat. Rev. Neurosci.* – 2003. – Vol. 4. – P. 399–415.
 37. Metyrapone, an Inhibitor of Glucocorticoid Production, Reduces Brain Injury Induced by Focal and Global Ischemia and Seizures / V. L. Smith-Swintosky [et al.] // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 1996. – Vol. 16, № 4. – P. 585–598.
 38. Myers, R. E. Nervous System Effects of Cardiac Arrest in Monkeys Preservation of Vision / R. E. Myers, M. Yamaguchi // *Arch. Neurol.* – 1977. – Vol. 34, № 2. – P. 65–74.
 39. Nedergaard, M. Characterization of Cortical Depolarizations Evoked in Focal Cerebral Ischemia / M. Nedergaard, A. J. Hansen // *J. Cereb. Blood. Flow Metab.* – 1993. – Vol. 13. – P. 568–574.
 40. Neuroprotective Effect of High Glucose Against NMDA, Free Radical, and Oxygen-Glucose Deprivation through Enhanced Mitochondrial Potentials / S. Y. Seo [et al.] // *Neuroscience*. – 1999. – Vol. 19. – P. 8849–8855.
 41. Noninvasive Near Infrared Spectroscopy Monitoring of Regional Cerebral Blood Oxygenation Changes During Peri-Infarct Depolarizations in Focal Cerebral Ischemia in the Rat / T. Wolf // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 2007. – Vol. 17, № 9. – P. 950–954.
 42. Paul, V. N. Prooxidant role of histidine in hypoxic stressed mice and Fe³⁺-induced lipid peroxidation / V. N. Paul, K. Chopra, S. K. Kulkarni // *Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol.* – 2000. – Vol. 22, № 7. – P. 551–555.
 43. Penumbra Microcirculatory Changes Associated With Peri-infarct Depolarizations in the Rat / E. Pinard [et al.] // *Stroke*. – 2002. – Vol. 33(2). – P. 606–612.
 44. Persistent Poststroke Hyperglycemia Is Independently Associated With Infarct Expansion and Worse Clinical Outcome / T. A. Baird [et al.] // *Stroke*. – 2003. – Vol. 34, № 9. – P. 2208–2214.
 45. Potassium-Induced Cortical Spreading Depressions During Focal Cerebral Ischemia in Rats: Contribution to Lesion Growth Assessed by Diffusion-Weighted NMR and Biochemical Imaging / E. Busch [et al.] // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 1996. – Vol. 16, № 6. – P. 1090–1099.
 46. Reduced susceptibility to ischemic brain injury and N-methyl-D-aspartate-mediated neurotoxicity in cyclooxygenase-2-deficient mice / C. Iadecola [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2001. – Vol. 98. – P. 1294–1299.
 47. Schurr, A. Glucose and the ischemic brain: a sour grape or a sweet treat? / A. Schurr // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. – 2001. – Vol. 4, № 4. – P. 287–292.
 48. Siesjo, B. K. Acidosis and ischemic brain damage / B. K. Siesjo // *Neurochem. Pathol.* – 1988. – Vol. 9. – P. 31–88.
 49. Stable markers of oxidant damage to proteins and their application in the study of human disease / M. J. Davies [et al.] // *Free Radic. Biol. Med.* – 1999. – Vol. 27, № 11–12. – P. 1151–1163.
 50. Stroke, IL-1ra, IL1RN, infection and outcome / K. J. Becker // *Neurocrit. Care*. – 2014. – Vol. 21(1). – P. 140–146.
 51. Sugimoto, K. Delayed effect of administration of COX-2 inhibitor in mice with acute cerebral ischemia / K. Sugimoto, C. Iadecola // *Brain Res.* – 2003. – Vol. 960. – P. 273–276.
 52. Targeting gene-modified hematopoietic cells to the central nervous system: use of green fluorescent protein uncovers microglial engraftment / J. Priller [et al.] // *Nat. Med.* – 2001. – Vol. 7. – P. 1356–1361.
 53. Tian, G. F. Protective Effect of High Glucose Against Ischemia-Induced Synaptic Transmission Damage in Rat Hippocampal Slices / G. F. Tian, A. J. Baker // *J. Neurophysiol.* – 2002. – Vol. 88. – P. 236–248.
 54. Tracey, F. Hyperglycemia in the acute phase of stroke and stress response / F. Tracey, R. W. Stout // *Stroke*. – 1994. – Vol. 25, № 2. – P. 524–525.
 55. Vemuganti, R. Inhibition of intercellular adhesion molecule-1 protein expression by antisense oligonucleotides is neuroprotective after transient middle cerebral artery occlusion in rat / R. Vemuganti, R. I. Dempsey, K. K. Bowen // *Stroke*. – 2004. – Vol. 35, № 1. – P. 179–184.