

DOI: 10.7868/S086981391807002X

## ЦЕРЕБРАЛЬНЫЙ КРОВОТОК ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ

© К. А. Сысоев, Г. И. Лобов, Д. П. Дворецкий

Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия  
E-mail: sysoevka@infan.ru

В обзоре рассмотрены современные представления о патогенезе ишемического инсульта на примере как клинической практики, так и экспериментальных данных. Представлены исследования, характеризующие важность состояния гематоэнцефалического барьера в патогенезе ишемического инсульта. Рассмотрена значимость состояния глии на последствиях острой церебральной ишемии. Освещена значимость воспаления в течение и последствиях ишемического поражения. Обозначены приоритетные подходы к изучению роли нарушений ионных механизмов поддержания мембранного потенциала при острой церебральной ишемии.

*Ключевые слова:* ишемический инсульт, ишемия, церебральный кровоток, головной мозг.

Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. Т. 104. № 8. С. 904—921. 2018

K. A. Sysoev, G. I. Lobov, D. P. Dvoretzkiy. CEREBRAL BLOOD FLOW IN COURSE OF ISCHEMIC STROKE. I. P. Pavlov Institute of Physiology of the RAS, St. Petersburg, Russia; e-mail: sysoevka@infan.ru.

Acute ischemic brain damage is an extremely difficult condition, often leading to irreversible consequences. In clinical practice, ischemic stroke represents the dominant problem among acute disorders of cerebral circulation. It is not possible to clearly define the risk group for ischemic stroke, although it is traditionally referred to as overweight, elderly age, lipid and carbohydrate metabolism disorders, cardiovascular pathology. The review considers modern concepts of the pathogenesis of ischemic stroke by the example of both clinical practice and experimental data. The studies characterizing the importance of the blood-brain barrier in the pathogenesis of ischemic stroke are presented. The significance of the glia state on the consequences of acute cerebral ischemia is considered. The importance of inflammation in the course and consequences of ischemic injury is highlighted. Priority approaches to the study of the role of violations of ionic mechanisms of maintaining the membrane potential in acute cerebral ischemia are indicated.

*Key words:* ischemic stroke, ischemia, cerebral blood flow, brain.

RUSSIAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY. V. 104. N 8. P. 904—921. 2018

Согласно имеющимся данным, количество случаев ишемического инсульта в мире составляет около 3.5 млн в год и со старением населения заболе-

ваемость инсультом постоянно увеличивается [45]. Клинические и экспериментальные исследования показывают, что повреждения мозга, вызванные инсультом, являются сложными патофизиологическими процессами, включающими воспалительную реакцию, апоптоз/смерть нейронов, ишемическое реперфузионное повреждение, нарушение гематоэнцефалического барьера, высвобождение нейротоксических веществ, генерацию свободных радикалов, окислительный стресс и отек мозга [57].

Острое нарушение церебрального кровотока — обычно внезапно начинающаяся и неконтролируемая последовательность событий. Зачастую сложно выявить пусковое звено данного патологического процесса. Анатомические дефекты кровообращения головного мозга часто являются фактором, усугубляющим тяжесть клинических проявлений ишемии. Вместе с тем для выявления гипоплазии Виллизиевого круга необходимо трудоемкое исследование (магнитно-резонансная томография), которое не представляется возможным провести на диспансерном этапе всем представителям групп риска. Важным аспектом, характеризующим ишемический инсульт, является развитие токсического отека в период реперфузии. Механизмы данного процесса на сегодняшний день не вполне ясны. Роль респираторного взрыва и активные формы кислорода (АФК) различаются в период ишемии и при реперфузии. В период острого ишемического процесса АФК представляют несомненную угрозу нейронам коркового вещества, так как запускают процессы программируемой клеточной гибели и обладают прямым цитотоксическим действием. Вместе с тем при реперфузии АФК способствуют ангиогенезу и восстановлению тканевой пластичности, поэтому антиоксидантная терапия способна нанести вред. Активатор тканевого плазминогена является практически единственным препаратом, применяемым в острый период ишемии. Применение данной биологической субстанции сопряжено с риском кровотечений и обладает рядом противопоказаний. Вместе с тем эффективность тканевого активатора плазминогена не всегда оправдывает ожидания. Все вышеизложенное диктует поиск маркеров ранней диагностики ишемического инсульта, изучение возможностей предотвращения острой ишемии и выявление эффективных фармакологических вмешательств на этапе реабилитации после ишемического повреждения.

## РОЛЬ ПРЕМОРБИДНЫХ ФАКТОРОВ И МОРФОЛОГИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА В РАЗВИТИИ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Ишемический инсульт (ИИ) представляет серьезную медико-социальную проблему. Среди взрослого населения развитых стран это одна из лидирующих (пятая) причин смерти и инвалидности. Среди острых нарушений кровообращения головного мозга ИИ составляет 87 %. Обращает на себя внимание снижение возраста наступления ИИ. Внезапность развития патологического процесса затрудняет своевременную диагностику ИИ. Отсутствие четких диагностических критериев преморбидного фона заболевания диктует поиск эффективных способов оценки функциональных нарушений кровообращения головного мозга (КГМ), предшествующих развитию ИИ. Восстановление кровоснабжения головного мозга после ИИ в подавляющем большинстве случаев носит неполный характер и ведет к тяжелой инвалидности, сопровождающейся нарушением психики, двигательных функций, когнитивных способностей и социальной адаптации. Тяжесть последствий ИИ обусловлена

также особенностями морфологии и физиологии головного мозга. Наличие гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) делает головной мозг уязвимым к ишемии, ввиду того что ГЭБ препятствует выведению продуктов метаболизма и распада ткани головного мозга. Гипоксия, развивающаяся вследствие ИИ, приводит к массивному апоптозу нейронов и клеток глии. Метаболизм глюкозы — основного энергетического субстрата головного мозга — практически прекращается в отсутствие кислорода, что также ведет к гибели нейронов и глиоцитов. В процессе постишемической реперфузии происходит образование АФК, что оказывает повреждающее действие на клетки головного мозга. Существующая терапия пациентов с ИИ подразумевает максимально быстрое восстановление кровообращения, что чревато повреждением липидных слоев клеточных мембран, структурных белков и ДНК активными формами кислорода [34].

Лептоменингеальные анастомозы, называемые также пиальными коллатеральными сосудами, являются соединительными путями между средней, передней и задней сонными артериями. Специализированные артериальные шунты в норме не задействованы, однако способны принимать кровоток при окклюзии одной из артерий. Пациенты, у которых имеется разветвленная сеть пиальных сосудов, отличаются лучшей динамикой восстановления кровообращения и меньшим размером инфаркта. Хотя пиальные сосуды формируются в пренатальном периоде, особенности образа жизни, затрагивающие сосудистую сеть, формируют вторичные изменения и влияют на сохранность коллатералей. Ремоделирование пиальных сосудов способствует увеличению просвета и длины коллатералей, что делает возможной реперфузию области кровоснабжения нефункционирующей артерии. Для развития коллатерального кровообращения критически важно взаимодействие гладкомышечных клеток, лимфоцитов, дендритных клеток и эндотелия. Реваскуляризацию зоны инсульта, по мнению В. Окуеги и соавт. [40], возможно оценить по наличию экспрессии гладкомышечного актина.

## ОЖИРЕНИЕ КАК ФАКТОР РИСКА ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Основные факторы риска возникновения ИИ сходны с таковыми для патологии сердечно-сосудистой системы: пожилой возраст, курение, артериальная гипертензия, гиподинамия, избыточный вес/ожирение, сахарный диабет, дислипидемия [41]. Существуют исследования, свидетельствующие о роли ожирения как самостоятельного фактора риска в развитии инсульта. Наличие ожирения определяется по величине индекса массы тела (ИМТ), соотношения талия—бедро (СТБ) и окружности талии. Результаты исследований по оценке роли ожирения в развитии риска ИИ не всегда совпадают и часто содержат противоречия. Существуют исследования, что показатели наличия абдоминального ожирения коррелируют с риском ИИ независимо от прочих сосудистых факторов и окружность талии имеет большую прогностическую ценность, нежели ИМТ [62]. В то же время G. S. Wannamethee и соавт. [60] показали, что данные ИМТ и окружности талии у пожилых пациентов не связаны с риском ИИ, более того, мужчины с ожирением (ИМТ > 30 кг/м<sup>2</sup>) имеют сниженный риск возникновения ИИ (женщины не были включены в исследование). Феномен получил название «парадокс ожирения», был описан у пожилых пациентов и возможно отражает изменение морфологии тела в пожилом возрасте [60].

## ТРАНЗИТОРНАЯ ИШЕМИЧЕСКАЯ АТАКА — ФАКТОР РИСКА ПОСЛЕДУЮЩЕГО ИИ

Транзиторная ишемическая атака (ТИА) является распространенным видом нарушения кровообращения головного мозга. ТИА характеризуется кратковременной (менее 10 мин) манифестацией симптомов острой церебральной ишемии, после чего восстановление функции ЦНС происходит в течение 24 ч. Наличие эпизодов ТИА приводит к последующему развитию ИИ у 5—10 % пациентов. Вместе с тем у перенесших ИИ имели место ТИА в 15—20 % случаев [23]. Данное расхождение характеризует трудности поиска объективных диагностических критериев ТИА, позволяющих достоверно выявить эпизод ТИА в анамнезе.

В качестве этиологических факторов ТИА рассматривают [43]:

- 1) стеноз внутренней сонной артерии с заполнением просвета продуктами атеросклеротического процесса на 70 %;
- 2) поражение дистальных отделов позвоночных артерий, вертебробазилярного соединения, проксимальных отделов затылочных артерий;
- 3) эмболия конечных отделов затылочных артерий либо среднемозгового артериального ствола;
- 4) расщепление внутренних сонных артерий в области каменистых сегментов либо на уровне С1-С2 при входе в поперечное отверстие.

Вероятность развития после ТИА дальнейших ишемических повреждений традиционно связывают с факторами риска: диабет, дислипидемия, артериальная гипертензия, фибрилляция предсердий, метаболический синдром [25]. Нарушения вегетативной нервной системы вносят значительный вклад в патогенез ТИА. Взаимодействие симпатической и парасимпатической нервной систем обуславливает физиологический либо адаптивный ответ на раздражители в виде преобладания эффектов той или иной иннервации в органах-мишенях [25]. Кровообращение головного мозга подвержено влияниям со стороны вегетативной нервной системы. В целом состояние стресса модифицирует вегетативную иннервацию, с другой стороны, присущая вегетативной нервной системе лабильность влияет на последовательность действия стрессорных факторов [25].

Влияние микроРНК (некодирующие последовательности 20—24 нуклеотидов) на патогенез ТИА также является объектом изучения [11]. МикроРНК вовлечены в посттрансляционную регуляцию экспрессии мРНК клеток-мишеней, поэтому играют важную роль в поддержании нейрональной регуляции [11]. Доставка микроРНК в клетку-мишень осуществляется посредством экзосом (везикул диаметром от 30 до 200 нм). Важной особенностью экзосом является способность проникать через ГЭБ [11]. D. V. Li и соавт. были отобраны для исследования два вида микроРНК: gno-miR-122-5p и gno-miR-300-3p [31]. Экспрессия микроРНК определялась методом ПЦР в реальном времени как в плазме крови, так и в спинно-мозговой жидкости. Оклюзия среднемозговой артерии (ОСМА) проводилась 3 группам крыс линии Sprague—Dawley в течение 5 мин, 10 мин и 2 ч соответственно. После десятиминутной ишемии уровень gno-miR-122-5p в плазме крови был достоверно ниже, чем после пятиминутной ишемии ( $p < 0.05$ ), и ниже, чем у ложнооперированных животных ( $p < 0.01$ ). Показатели gno-miR-300-3p после ишемии в течение 5 мин достоверно превышали значения, полученные у крыс с 10 мин ОСМА ( $p < 0.05$ ) и ложнооперированного контроля ( $p < 0.01$ ). В заключение авторами предлагается использовать gno-miR-122-5p и gno-miR-300-3p как диагностические маркеры, а также попытаться опробовать данные микроРНК в качестве мишеней терапевтических вмешательств при ТИА [11].

Согласно национальному регистру Швеции, 20 % пациентов с ТИА имели эпизод ишемического инсульта в анамнезе [5]. Более чем у 40 % процентов пациентов с ТИА старше 85 лет наблюдалась фибрилляция предсердий в анамнезе [5]. Таким образом, верификация диагноза при ТИА имеет определяющее значение для предупреждения развития ИИ в перспективе.

## ВКЛАД ЭНДОТЕЛИЯ В РЕГУЛЯЦИЮ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО КРОВОТОКА ПРИ ИШЕМИИ

Монослой эндотелиальных клеток, выстилающих внутреннюю поверхность кровеносных сосудов, не только поддерживает сосудистый тонус и таким образом регулирует артериальное давление и кровоток, он также модулирует адгезию и агрегацию тромбоцитов, свертывание крови, ингибирует адгезию и миграцию лейкоцитов, контролирует ангиогенез и пролиферацию гладких мышц, а также воспалительные реакции. Эндотелиоциты высвобождают множество факторов, обладающих вазоконстрикторными и вазодилаторными свойствами, включая такие вазодилаторы, как оксид азота (NO), простагландин (PGI<sub>2</sub>) и эндотелиальный гиперполяризующий фактор (EDHF); дисбаланс этих факторов предрасполагает к развитию инсульта [18].

*Роль оксида азота при ишемии-реперфузии головного мозга.* В физиологических условиях NO образуется из L-аргинина NO-синтазой (NOS) в эндотелиальных клетках и диффундирует к гладким мышцам сосуда, вызывая их релаксацию через активацию растворимой гуанилатциклазы и увеличение концентрации циклического гуанозинмонофосфата (сGMP). В результате многочисленных исследований было показано, что продукция NO играет решающую роль в регуляции мозгового кровотока (CBF), включая базальное высвобождение в условиях покоя и стимулированное или ингибированное высвобождение в патофизиологических условиях [61]. Показано, что количество NO, выделяемого из эндотелия, варьирует в зависимости от диаметра сосуда, NO-опосредованная дилатация наиболее выражена в крупных сосудах. Подобная закономерность характерна для разных регионов, в том числе и в церебральной сосудистой сети крыс: амплитуда NO-опосредованной вазодилатации снижалась вдоль цереброваскулярного дерева, максимальный эффект наблюдался в средней мозговой артерии и снижался с уменьшением размера сосуда [65].

Было показано, что в результате ишемии-реперфузии наблюдается ингибирование эндотелиальной NOS и снижение продукции NO в стенке сосудов, что ограничивает дилатацию церебральных артериол. Введение экспериментальным животным доноров NO или его предшественника L-аргинина демонстрировало выраженный протективный эффект и увеличивало мозговой кровоток в ишемизированной области мозга. Эти данные свидетельствуют, что доноры NO могут быть потенциальными терапевтическими средствами при ТИА и ИИ, хотя и с некоторыми ограничениями. Следует помнить, что NO в ткани головного мозга синтезируется тремя подтипами NO-синтаз (NOS): эндотелиальная (e)NOS, нейрональная (n)NOS и индуцибельная (i)NOS. В физиологических условиях NO выполняет функции регуляции тонуса сосудов и, как отмечалось выше, таким образом участвует в модуляции артериального давления и кровотока. При ИИ концентрация NO в ткани мозга быстро снижается из-за ограничения или прекращения кровотока, а после восстановления образование NO значительно возрастает, что в основном опосредовано nNOS [1]. Активация nNOS и синтез больших количеств NO в этом случае связан в основном с перегрузкой клеток Ca<sup>2+</sup>, вызванной глутаматом в ишеми-

зированных нейронах. Через 10—12 ч после начала ишемического инсульта в клетках микроглии, астроцитах и эндотелиальных клетках экспрессируется iNOS, которая продолжается около недели [39]. Количество NO, синтезируемое с помощью iNOS, в 1000 раз больше, чем с помощью nNOS [42]. Производство значительных количеств NO, индуцированное iNOS, приводит к повреждению головного мозга при реперфузии, кроме того, сверхэкспрессия iNOS способствует образованию TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$ , что запускает вторичную воспалительную реакцию и генерирование АФК [56]. Некоторые специалисты полагают, что селективные ингибиторы nNOS и iNOS могут быть кандидатами для лечения острых ишемических инсультов [18].

*Роль простаглицлина при ишемии-реперфузии головного мозга.* Простаглицлин (PGI<sub>2</sub>), — продукт метаболизма арахидоновой кислоты, осуществляемого с помощью фермента циклооксигеназы (COX), продуцируется эндотелиальными клетками и обладает сосудорасширяющими свойствами. Роль простаглицлина в качестве эндотелиального вазодилатора имеет особое значение для младенцев. В мозговых артериях человека эндотелий-зависимые релаксации в ответ на ацетилхолин больше у младенцев, чем у взрослых; эти релаксации у младенцев эффективно подавляются индометацином, но не L-NMMA. По-видимому, чувствительность к PGI<sub>2</sub> снижается с возрастом [10]. PGI<sub>2</sub>-зависимая вазодилатация зависит от диаметра сосуда. Исследование с использованием периферических сосудов крысы различного диаметра показало, что индометацин не влияет на релаксирующий эффект ацетилхолина во всех сосудах независимо от размера.

Однако после ишемического повреждения в мозге крыс регистрируется увеличение содержания мРНК простаглицлинсинтазы, в церебральных сосудах уровень PGI<sub>2</sub> возрастает. PGI<sub>2</sub> выявляется в эндотелиальных клетках как крупных, так и мелких сосудов головного мозга. Показано, что повышенные уровни PGI<sub>2</sub> защищают ткань мозга от ишемического повреждения и уменьшают размер инфаркта [17]. Этот протективный эффект обеспечивается не только эндотелиальными клетками, но и нейронами, показано возрастание уровня PGI<sub>2</sub> в культивируемых *in vitro* корковых нейронах кошки при гипоксии. Производство PGI<sub>2</sub>, по-видимому, является гендерно зависимым. Эндотелиальные клетки, выделенные из пуповинных вен младенцев мужского пола, синтезировали большее количество PGI<sub>2</sub> по сравнению с женскими. Хотя PGI<sub>2</sub> у взрослых людей в физиологических условиях не играет важной роли в вазодилатации, считается, что возрастание активности COX и простаглицлинсинтазы с последующим синтезом вазодилаторов PGI<sub>1</sub> и PGI<sub>2</sub> при ишемии в какой-то мере компенсирует дефицит NO в мозговой ткани.

*Эндотелиальный гиперполяризующий фактор при ишемии мозга.* Эндотелиальный гиперполяризующий фактор (EDHF) — еще один вазодилатор, продуцируемый эндотелием. Идентификация EDHF по сей день является предметом обсуждения, существует мнение о существовании нескольких EDHF в зависимости от сосудистого русла. Кандидатами в EDHF являются эпоксиэйкосатриеновые кислоты (ЭЭТ), пероксид водорода, натрийуретический пептид С-типа, сероводород и ионы K<sup>+</sup>. Полагают, что в головном мозге функцию EDHF преимущественно выполняют ЭЭТ, которые производятся как эндотелиальными клетками, так и астроцитами, и играют важную роль в регуляции церебрального кровотока [9]. Однако независимо от химической природы механизм действия EDHF сводится к открыванию на мембране эндотелиоцитов Ca<sup>2+</sup>-активируемых K<sup>+</sup>-каналов, повышению K<sup>+</sup> в межклеточном пространстве и гиперполяризации мембран гладкомышечных клеток (ГМК), что сопровождается их расслаблением [24]. Вклад EDHF в эндотелий-зависи-

мую релаксацию возрастает с уменьшением размера сосуда [2]. Это положение справедливо и по отношению к церебральным сосудам.

Дилататорные реакции церебральных сосудов на EDHF так же, как и реакции на NO и PGI<sub>2</sub>, изменяются после ишемического повреждения. Высказывалось предположение, что повышение эффективности EDHF-опосредованного механизма вазодилатации при ишемии компенсирует снижение NO-опосредованной вазодилатации, однако было показано, что NO не подавляет EDHF-опосредованную вазодилатацию в средней мозговой артерии, т. е. EDHF имеет важное значение в регуляции кровотока также и в физиологическом состоянии в присутствии NO [50]. Представляется интересным, что после ишемии-реперфузии в паренхиматозных артериолах сохранялась выраженная реакция на EDHF, в то время как в средней мозговой артерии она значительно уменьшалась или отсутствовала [11]. Полагают, что как в мозге, так и на периферии в физиологическом состоянии в мелких артериях и артериолах вазодилатация осуществляется посредством и NO, и EDHF, в то же время при ишемии-реперфузии, когда продукция NO снижается, EDHF играет более значимую роль [11, 27].

В отличие от NO ЭЭТ не оказывают негативного действия на нейроны. Поскольку есть все основания полагать, что в церебральных сосудах функцию EDHF выполняют ЭЭТ, эту группу веществ можно рассматривать в качестве потенциальных кандидатов для профилактики ИИ после ТИА и лечения ИИ.

## ВКЛАД НАРУШЕНИЙ МЕМБРАННОГО ПОТЕНЦИАЛА

Деполаризация мембран — немедленное следствие церебральной ишемии — имеет катастрофические последствия для гомеостаза нейронов и астроглии [15]. В процессе деполаризации мембран происходит утечка внутриклеточного K<sup>+</sup> и усиленный выброс глутамата. ИИ приводит к нарушению проводимости ионных каналов и вызывает изменение ионных градиентов. Хотя каким именно образом происходит деполаризация мембраны и потеря возбудимости нейронов, остается неясным. Кратковременная кислородно-глюкозная депривация (КГД) первичной культуры нейронов гиппокампа мышей была применена для моделирования влияния ишемии на активность ионных каналов и K<sup>+</sup>-градиент нейронов и клеток глии [15]. КГД в течение 30 мин приводила к незначительному повреждению мембранных ионных каналов нейронов, астроцитов и полидендроцитов. В то же время вклад K<sup>+</sup>-градиента в индуцированную ишемией деполаризацию различается в зависимости от типа клетки: нейроны и астроглия чувствительны к воздействию ишемии, а полидендроциты — резистентны. Поскольку полидендроциты являются предшественниками и астроцитов, и нейронов, данная находка может пролить свет на поиск новой стратегии лечения ИИ в будущем [15].

## РОЛЬ АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА В ПАТОГЕНЕЗЕ ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ

В отношении действия АФК в патогенезе ишемии-реперфузии после ИИ существует два представления [64]. АФК обладают повреждающим действием через стресс-индуцированные киназы JNK, провоцируя программируемую клеточную смерть нейронов [64]. Повреждающее действие АФК иллюстрируется нейропротективным эффектом антиоксидантного preconditionирования.

Вместе с тем в процессе восстановления кровоснабжения ишемизированного участка АФК стимулируют репаративные процессы, запуская каскады активации матрикс-металлопротеиназ. АФК способствуют ангиогенезу, стимулируя пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток [64].

Состояние ГЭБ критически важно как в процессе течения ИИ, так и для реабилитации пациентов в период восстановления, обуславливая выраженность системных нарушений. С. Liu и соавт. [33] проводилось изучение проницаемости ГЭБ у пациентов с ИИ. Выявлено, что худший прогноз через 90 дней после реперфузии наблюдался для пациентов, у которых проницаемость ГЭБ была повышена на стороне, противоположной повреждению. Очевидно отек неишемизированного отдела мозга ухудшает восстановительные возможности по преодолению последствий ИИ [33].

## ТОКСИЧЕСКИЙ ОТЕК — СЛЕДСТВИЕ ОСТРОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ

В исследовании С. Vi и соавт. определялось влияние оксидативного стресса на экспрессию аквапорина-4 астроцитами после реперфузии [5]. По мнению авторов, помимо повреждения, вызванного АФК, стимуляция образования аквапорина-4 приводит к возрастанию отека головного мозга, что увеличивает летальность. После ИИ область инфаркта и соседние отделы отекают и набухают [5]. Начальная фаза набухания (так называемый токсический отек) развивается в отсутствие кислорода и приводит к расстройству метаболизма астроцитов: повышению за счет электрохимического градиента внутриклеточной концентрации ионов натрия и хлора, а также воды из периваскулярного пространства «ножек» астроцитов [32]. Кроме того, К. V. Rao и соавт. [47] было продемонстрировано, что АФК может также вызвать увеличение экспрессии AQP4, что, вероятно, усугубляет цитотоксические отеки. Это согласуется с результатами исследователей, которые наблюдали *in vivo* увеличение уровней AQP4 после окклюзии средней мозговой артерии [48, 54], в то же время вступая в противоречие с работами [19, 21, 37], где уровни AQP4 уменьшались. Точные механизмы, лежащие в основе токсического отека, в настоящее время остаются неясными. Другим важным аспектом повреждения ткани головного мозга при ИИ является эксайтотоксичность: патологический процесс, развивающийся под воздействием глутамата и способствующий гиперактивации NMDA-рецепторов, что приводит к повышению концентрации внутриклеточного  $Ca^{2+}$ , апоптозу и гибели нервных клеток [3]. Перспективным терапевтическим направлением является блокировка активности глутамата у пациентов с ИИ. Клинические испытания проходят несколько кандидатов на роль препаратов против эксайтотоксичности: конкурентные и неконкурентные антагонисты NMDA-рецепторов, ингибиторы освобождения глутамата и блокаторы ионных каналов [3].

Выраженный отек мозга — угрожающее жизни осложнение ИИ, развивается у более чем 10 % пациентов с ИИ и приводит к 80 % летальности. Пол, возраст, артериальная гипертензия и сердечная недостаточность в анамнезе, лейкоцитоз, аномалии артерий Виллизиева круга относят к факторам риска злокачественного отека, однако точные патофизиологические механизмы этого грозного осложнения остаются неясными. По мнению O. Volny и соавт. ипсилатеральная гипоплазия венозных синусов твердой мозговой оболочки (ВСТМО) является самостоятельным фактором риска развития злокачественного отека при ИИ [58]. Объяснением данной взаимосвязи является ответственность на-



званного сосудистого отдела как за венозный отток, так и за резорбцию спинно-мозговой жидкости. Резорбция спинно-мозговой жидкости обусловлена гидростатическим градиентом между субарахноидальным пространством и ВСТМО, поэтому морфологические нарушения в синусах приводят к снижению градиента. Авторами делается вывод о прогностическом значении недостаточности ВСТМО в развитии отека после ИИ [58].

## АДИПОКИНЫ — ВОЗМОЖНАЯ ЦЕЛЬ МОНИТОРИНГА И КОРРЕКЦИИ ОСТРОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ

В современном представлении жировая ткань является эндокринным органом, синтезирующим биологические субстанции, называемыми адипокинами. Адипокины способны влиять на метаболизм, функцию эндотелия, ремоделирование сосудистой стенки, а также участвовать в патогенезе атеросклероза и ИИ [41]. К адипокинам относят лептин, адипонектин, висфатин, резистин. Лептин и адипонектин обладают проатерогенными и антиатерогенными свойствами. Висфатин (никотинамидфосфорибозилтрансфераза), являясь, вследствие обладания рядом эффектов (нейропротективного, пронейрогенного и проангиогенного), привлекательной целью терапевтических вмешательств при ИИ, участвует как провоспалительный медиатор в формировании атеросклеротических бляшек каротидных артерий [30]. Резистин продуцируется эндотелием при индукции E-селектина. Определение уровня резистина в плазме крови показало диагностическую значимость в качестве предвестника ИИ [44]. По мнению ряда авторов [16, 27], резистин является многообещающим прогностическим биомаркером лакунарного и атеротромботического ИИ.

Повышенный уровень лептина ассоциирован с риском развития ИИ [52]. Отмечено, что указанная ассоциация имеет место только у пациентов-мужчин [53]. При ИИ повышенный уровень лептина сочетается со снижением адипонектина [26, 28]. Исходя из участия лептина в поддержании артериального давления известно, что адипокин обладает прессорным и дилатирующим эффектами [20]. Повышение тонуса сосудистой стенки происходит за счет симпатической активации, а расслабление — благодаря стимуляции выработки оксида азота [20]. В отношении эндотелия лептин стимулирует выработку эндотелина-1, экспрессию молекул адгезии, синтез MCP-1, продукцию АФК, ангиогенез и агрегацию тромбоцитов [55].

В исследовании S. Behrouzifar и соавт. [4] проводилось изучение нейропротективного действия резистина при экспериментальной модели церебральной ишемии у мышей. Введение резистина, предшествующего окклюзии средней мозговой артерии, уменьшало зону инфаркта, улучшало неврологический статус, понижало содержание малонового альдегида и уровень секреции апоптотических белков, а также способствовало снижению постишемического отека [4].

Согласно X. Wang и соавт. [59], висфатин играет нейропротективную роль при экспериментальном ишемическом инсульте. Использовалась первичная культура кортикальных нейронов эмбрионов мыши. Повышенная экспрессия висфатина достигалась инфицированием клеток вирусом AAV. Моделирование инсульта заключалось в кислородно-глюкозной депривации культивируемых клеток. Эксайтотоксичность моделировалась введением в культуру глутамата и глицина. При проведении исследования авторами отмечено, что при повышенной экспрессии висфатина происходит снижение апоптоза культивируемых нейронов, уменьшение экспрессии каспазы-3, подавляется эксайтотоксичность [59].

## НОВЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Поиск диагностических маркеров ИИ представляет трудоемкую задачу. А. Simats и соавт. проведено исследование хемокина CCL23 в плазме крови пациентов, перенесших ИИ, в роли предвестника патологического процесса [51]. В исследовании принимали участие пациенты, перенесшие ИИ, пациенты с инсультоподобным состоянием, а также здоровые добровольцы [51]. Определение CCL23 осуществлялось трехкратно. Выявлялся начальный уровень CCL23, далее через сутки и через 3 месяца после ИИ. Начальный уровень не позволял выявить ИИ в стационаре, но являлся маркером острого повреждения мозга ( $p = 0.003$ ). У пациентов, перенесших ИИ, происходило нарастание концентрации CCL23 в первые сутки ( $p < 0.001$ ). Начальный уровень CCL23 являлся независимым предвестником ИИ в исходе после выписки ( $p = 0.014$ ), а также смерти в трехмесячный период ( $p = 0.001$ ) [51].

G. M. De Marchis и соавт. проводилось исследование концентрации легкой цепи сывороточного нейрофиламента (sNfL) у пациентов с острым ИИ при транзиторной ТИА [13]. Сывороточные нейрофиламенты — маркеры повреждения аксонов. Прогностическое значение оценивалось в связи с четырьмя клиническими показателями: тяжестью по шкале NIHSS, наличием ТИА или острого ишемического инсульта (ОИИ), размером инфаркта по данным МРТ и клиническим исходом через 3 месяца. Значения NIHSS по мере возрастания находились в прямой зависимости от концентрации sNfL ( $p = 0.01$ ), у пациентов с ТИА уровень sNfL был достоверно ниже, чем при ОИИ ( $p < 0.001$ ), размер инфаркта и клинический исход не были достоверно взаимосвязаны с уровнем sNfL [13].

P. Csecsei и соавт. проведено исследование диагностической роли высокочувствительного сердечного тропонина (ВСТ) и маркеров острофазно-тромбогенного ответа (MCP-1, CRP и tPA) в оценке тяжести проявлений ИИ [12]. Пациенты с острой сердечно-сосудистой патологией были исключены из исследования. Уровни ВСТ определялись через 6 и 24 ч после госпитализации. Параллельно через 6 и 72 ч выявлялись концентрации MCP-1 и CRP. Тяжесть по шкале NIHSS оценивалась трехкратно: при госпитализации, через сутки и при выписке. Концентрация MCP-1 через 6 ч была выше у пациентов с ухудшением NIHSS в первые сутки ( $p = 0.009$ ). Уровни ВСТ через 6 и 24 ч были выше у пациентов с ухудшением NIHSS при выписке ( $p = 0.026$  и  $0.001$  соответственно). Значение ВСТ 9.4 и более через 24 ч было предвестником ухудшения NIHSS при выписке (чувствительность 81 %, специфичность 74 %, зона 0.808,  $p = 0.002$ ). Концентрация ВСТ через 6 и 24 ч была достоверно выше у впоследствии погибших пациентов, чем у выживших. Уровни ВСТ положительно коррелировали с MCP-1, CRP и tPA. Авторами делается заключение о роли ВСТ как независимого предвестника прогрессирующих неврологических нарушений при ИИ в отсутствие острого повреждения миокарда [12].

## ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЕ И ПОСТКОНДИЦИОНИРОВАНИЕ КАК ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

В работе S. Koizumi и соавт. [29] проводилась оценка роли ишемического preconditionирования в активации астроцитов с последующим развитием толерантности к ишемии. Умеренная ишемия либо гипоксия — наиболее частый способ preconditionирования с целью индукции толерантности к ишемии.

Однако в качестве прекоondиционирования в эксперименте имеется также опыт использования гипербарической оксигенации, гипертермии и гипотермии. Помимо этого, изофлурановый наркоз, введение провоспалительных цитокинов, воздействие липополисахарида (ЛПС) также стимулировали резистентность к последующей летальной ишемии. По мнению S. Koizumi и соавт., это свидетельствует о воздействиях факторов врожденного иммунитета на астроциты и микроглию, что формирует толерантность к церебральной ишемии [29]. ЛПС — компонент стенки грамотрицательных бактерий — часто используется для моделирования воспалительных реакций в эксперименте. Действуя через рецептор TLR4, ЛПС воздействует на клетки иммунной системы, стимулируя широкий спектр воспалительных эффектов. У животных с генетическим нокаутом TLR4 ЛПС не стимулирует резистентность к ишемии. Поскольку TLR4 широко представлен на клетках микроглии, индукция толерантности к ишемии в значительной мере обусловлена состоянием микроглии [29].

Астроциты являются наиболее многочисленными представителями клеток глии в ЦНС. Астроглия экспрессирует широкий спектр нейротрансмиттерных рецепторов, в цитоплазматической мембране астроцитов в большом количестве имеются ионные каналы, а в цитоплазме синтезируются переносчики глутамата. Хотя основной функцией астроцитов является контроль нервных функций при физиологических условиях, регуляция в патологически измененных отделах ЦНС при индукции толерантности к ишемии также имеет место [29].

Какие же механизмы лежат в основе опосредованной астроцитами толерантности к ишемии? По данным S. Koizumi и соавт., при использовании экспериментальной окклюзии средней мозговой артерии у мышей наблюдалась повышенная экспрессия рецептора P2X7 на астроцитах [29]. P2X7 — это формирующий ионные каналы рецептор АТФ. Подавление P2X7 приводило к отмене резистентности к ишемии, опосредованной астроцитами. Также авторами было выяснено, что активация транскрипционного фактора NIF-1 $\alpha$  происходит связанным с P2X7 путем. В норме экспрессия NIF-1 $\alpha$  в нейронах находится на низком уровне. В условиях гипоксии либо ишемии NIF-1 $\alpha$  накапливается и активирует транскрипцию молекул-мишеней. В условиях ишемического прекоondиционирования к таковым относятся эритропоэтин, глюкозный транспортер тип 1, фактор роста эндотелия сосудов и адреномедуллин. Все перечисленные молекулы обладают нейропротективным действием в условиях ишемии [29].

В исследовании M. J. Quattromani и соавт. [46] проводилась оценка состояния внеклеточного матрикса после экспериментального ИИ. Поскольку восстановление поврежденной области зависит во многом от активности протеаз и их ингибиторов в очаге повреждения, были изучены MMP-9 и активатор тканевого плазминогена (tPA). Компоненты внеклеточного матрикса формируют перинеуральную сеть, которая окружает ГАМК-ергические нейроны, оказывающие тормозное влияние. Экспериментальные животные подвергались влиянию обогащенной среды: содержание в просторных клетках с наличием игрушек, тоннелей, укрытий и беговых колес. Авторы выявили стимулирующий эффект обогащенной среды на уменьшение плотности перинеуральных сетей вокруг ГАМК-нейронов с одновременной активацией как протеаз, так и ингибиторов протеаз в соматосенсорной коре. По результатам исследования авторами делается вывод о возможности терапии пациентов с ИИ, направленной на модуляцию эффектов протеаз (MMP-9) и ингибиторов протеаз (TIMP) [46].

В работе Y. Wu и соавт. [63] исследовалось посткоondиционирование при введении постишемизированным животным 5-метоксиндол-2-карбоновой

кислоты (MICA). MICA вводилась крысам спустя 1 ч после ишемии в дозе 100 мг/кг массы внутривентриально в течение 1 суток реперфузии. В результате у крыс с посткондиционированием наблюдался меньший размер инфаркта по сравнению с контролем (внутрибрюшинное введение раствора бикарбоната натрия). Исследование клеток мозга выявило увеличение ферментной активности I и IV митохондриальных комплексов в группе крыс, получавших MICA [63]. Также у посткондиционированных животных наблюдалось повышение мембранного потенциала митохондрий, возрастание продукции АТФ и снижение активности каспазы-3. Кроме того, было отмечено уменьшение выраженности оксидативного стресса, отраженное в снижении выработки  $H_2O_2$ , угнетении карбоксилирования белков и подавлении пероксидации липидов. В целом проведенное исследование демонстрирует, что эффект посткондиционирования MICA при экспериментальном ИИ обусловлен защитой функций митохондрий, повышением антиоксидантного потенциала и подавлением оксидативного стресса [63]. В исследовании A. Bustamante и соавт. [8] изучалась активность ADAMATS13 (металлопротеиназы, расщепляющей фактор фон Виллебрандта) у пациентов с ИИ, подвергшихся терапии тканевого активатора пламиногена (ТАП). Пробы плазмы крови были взяты до проведения терапии. В процессе исследования ADAMATS13 был охарактеризован как независимый предвестник полной реканализации ишемического очага. Сниженная концентрация ADAMATS13 предвещала неполную реканализацию. В результате авторы заключили, что определение ADAMATS13 может использоваться для мониторинга реперфузии при ИИ [8].

Состояние микрососудистого эндотелия головного мозга (МСЭГМ) критически важно для восстановления функций ЦНС после ИИ. В процессе ишемии-реперфузии происходит повреждение МСЭГМ вследствие активности метаболитов свободнорадикального окисления и провоспалительных цитокинов. Известно, что  $\omega$ -3 жирные кислоты (ОТЖК) обладают противовоспалительным эффектом. G. Zuo и соавт. [66] исследовали воздействие резолвина D2 (метаболита ОТЖК) на последствия ишемии-реперфузии в эксперименте. ОТЖК способны проникать через ГЭБ благодаря наличию специализированных рецепторов GPR18. Ранее были проведены исследования, что наличие рыбьего жира в диете пациентов после перенесенного ИИ улучшает клинический прогноз. В организме человека резолвин D2 метаболизируется из ОТЖК благодаря липоксигеназе (LOX). G. Zuo и соавт. определили *in vitro*, что уровень экспрессии GPR18 в культурах нейронов и МСЭГМ спустя 72 ч после кислородно-глюкозной депривации падает в 3.5 раза по сравнению с нормальными условиями культивирования [6]. Авторы провели исследование процессов программируемой клеточной гибели нейронов в пенумбре крыс спустя 72 ч после ОСМА [48]. При этом подопытные животные получали резолвин D2 в дозировке 25, 50 и 100 мкг/кг. Уровень апоптоза в группе ОСМА был достоверно выше, чем у ложнооперированных животных. Резолвин D2 в дозе 50 и 100 мкг/кг достоверно снижал уровень апоптоза нейронов по сравнению с 25 мкг/кг. Для МСЭГМ наблюдалась сходная динамика процессов программируемой клеточной гибели. Для определения роли 5-LOX в защитном эффекте резолвина D2 было проведено параллельное определение фермента и метаболита в ткани мозга после ОСМА. Выявлено, что уровень экспрессии 5-LOX в ткани мозга после ОСМА был достоверно ниже, чем у ложнооперированных животных [66]. Аналогично концентрация резолвина D2 в группе после ОСМА была достоверно ниже, чем при отсутствии ишемии [66]. В работе H. Domin и соавт. [14] рассмотрен нейропротективный эффект АСРТ-1 (агонист рецепторов глутамата, проникающий через ГЭБ) при экспериментальной

модели ишемического инсульта у гипертензивных крыс линии SHR. Эффект АСРТ-I определялся не только по объему инфаркта, но и с помощью функциональных тестов: оценивались моторная и сенсомоторная активности. Введение АСРТ-I осуществляли двояко: либо спустя 30 мин после ОСМА, либо через 30 мин после реперфузии. Авторами отмечено, что АСРТ-I не только уменьшал размер инфаркта, но и улучшал сенсомоторную активность при введении после ОСМА. Авторами высказана надежда на клиническую перспективу использования АСРТ-I, так как артериальная гипертензия — важный фактор риска возникновения ИИ [14].

По данным J. Ma и соавт. [36], ростовой фактор GDF11 (принадлежит к семейству TGF- $\beta$ ) оказывает стимулирующее действие в очаге повреждения при ОСМА. Механизм восстанавливающего действия заключается в стимуляции капиллярного эндотелия головного мозга, увеличении объема сосудистой сети, улучшении трофики нейронов. Концентрация GDF11 резко увеличивается в периферическом кровотоке после ИИ. В процессе исследования авторы задались целью выявить механизмы проангиогенного действия GDF11. Оценивался также нейроповеденческий индекс в тесте mNSS. После ОСМА GDF11 вводился в хвостовую вену четырем группам крыс линии Sprague—Dawley в дозах 0.01, 0.02, 0.1 и 0.2 мг/кг соответственно [36]. Кроме этого, была группа ложнопериованных крыс и группа ОСМА без послеоперационных вмешательств. Для определения механизмов восстановительного действия GDF11 была отобрана группа крыс, которым параллельно с GDF11 вводился антагонист киназы ALK5, активирующей сигнальные каскады через специфический рецептор. Максимальный нейропротективный и ангиогенный эффект GDF11 наблюдался в дозе 0.1 мг/кг, вместе с тем введение антагониста ALK5 снижало восстанавливающее действие GDF11. Авторы заключили, что в клинике перспективно использовать в качестве мишени терапевтических воздействий систему GDF11/ALK5 [36].

Липоевая кислота является эндогенным антиоксидантом, а в качестве кофермента митохондриальных мультиферментных комплексов участвует в окислительном декарбоксилировании пировиноградной кислоты и альфа-кетокислот. Согласно X. Gao и соавт., липоевая кислота обладает нейропротективным эффектом при внутрибрюшинном введении у крыс после ОСМА [22]. Для оценки действия липоевой кислоты после ишемии-реперфузии использовались поведенческие тесты и морфологическое окрашивание мозга для установления размера инфаркта. Для определения сигнальных путей действия авторы выделили группу, получавшую рапамицин вместе с липоевой кислотой. Рапамацин — ингибитор mTOR киназы, проводящей сигнал действия липоевой кислоты. Введение рапамицина за 1 ч до ОСМА отменяло положительный эффект липоевой кислоты. Авторами сделано заключение о возможности использования полученных данных в клинической практике [22].

## МЕЗЕНХИМАЛЬНЫЕ СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ ВОССТАНАВЛИВАЮТ ЦЕРЕБРАЛЬНЫЙ КРОВОТОК?

Одним из современных подходов к лечению ИИ является аутотрансплантация мезенхимальных стволовых клеток (МСК) с целью восстановления клеточно-тканевой структуры головного мозга. В эксперименте у мышей спустя 3.5 ч после ОСМА E. Sammalı и соавт. [49] проводилось внутривенное введение взвеси МСК. Эффективность вмешательства оценивалась по состоянию

ГАМК-ергических нейронов и перинейрональных сетей. У мышей, подвергшихся введению МСК, наблюдалось более быстрое и устойчивое улучшение сенсомоторных и когнитивных функций в сравнении с контролем. Через 5 недель после ОСМА у мышей с инъекцией МСК наблюдалась значимая сохранность нейронов на стороне вмешательства и возросшее представительство парвальбумин-позитивных нейронов по периферии зоны ишемии. В то же время парвальбумин-позитивные нейроны, окружающие перинейральные сети, были в меньшем количестве у мышей с инъекцией МСК по сравнению с контролем. Авторы трактуют данное наблюдение как улучшающее функциональное восстановление и стимулирующее нейропротекцию воздействие МСК после ИИ. Также авторами делается вывод о положительном воздействии МСК на увеличение пластичности и стимуляции формирования новых нервных связей по периферии очага ИИ [49].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ИИ — внезапно развивающийся и угрожающий жизни патологический процесс. Атеросклероз, дислипидемия, артериальная гипертензия и сахарный диабет являются общепризнанными факторами риска ИИ. Вместе с тем выявить точные причины развития острой ишемической атаки в настоящее время не представляется возможным. Ограниченность терапевтических воздействий также не способствует эффективному лечению ИИ. Применяемые экспериментальные модели *in vivo* и *in vitro* не отражают преморбидный фон и особенности восстановления в период реперфузии у конкретных пациентов. Используемые в эксперименте субстанции для прекодиционирования и посткодиционирования церебральной ишемии в клинической практике бесполезны, так как у пациентов в прединсультном состоянии отсутствуют функционально-диагностические критерии развития ИИ. Актуальной задачей является поиск предвестников ишемической атаки, разработка препаратов, способных предотвратить развитие ИИ, а также эффективная терапия в период восстановления. Современные знания о патогенезе ИИ хоть и многочисленны, но не создают единой картины патологического процесса. Требуются значительные усилия на разработку адекватных экспериментальных моделей заболевания. Контроль состояния ГЭБ также требует новых диагностических и фармакологических подходов. Важным аспектом диагностики ишемического повреждения головного мозга является верификация ТИА и ИИ. Поиск четких этиологических, лабораторных и функциональных критериев ишемии головного мозга позволит улучшить раннюю диагностику и снизить выраженность неврологических нарушений у пациентов с церебральной ишемией. Таким образом, дальнейшие совместные усилия экспериментаторов и клиницистов необходимы для достижения значимого прогресса в диагностике и лечении ИИ.

Работа выполнена при финансовой поддержке президиума РАН (программа 0134-2018-0002).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

[1] *Adachi N., Lei B., Soutani M., Arai T.* Different roles of neuronal and endothelial nitric oxide synthases on ischemic nitric oxide production in gerbil striatum. *Neurosci. Lett.* 288(2): 151—154. 2000.

- [2] Adeagbo A. S., Triggle C. R. Varying extracellular [K<sup>+</sup>]: a functional approach to separating EDHF- and EDNO-related mechanisms in perfused rat mesenteric arterial bed. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 21(3): 423—429. 1993.
- [3] Amaniea D., Bagetta G. Excitatory and inhibitory amino acid neurotransmitters in stroke: from neurotoxicity to ischemic tolerance. *Curr Opin Pharmacol.* 35: 111—119. 2017.
- [4] Behrouzifar S., Vakili A., Bandegi A. R., Kokhaei P. Neuroprotective nature of adipokine resistin in the early stages of focal cerebral ischemia in a stroke mouse model. *Neurochem Int.* 7(114): 99—107.2018.
- [5] Bi C., Tham D.K.L., Perronnet C., Joshi B., Nabi I. R., Moukhles H. The oxidative stress-induced increase in the membrane expression of the water-permeable channel aquaporin-4 in astrocytes is regulated by caveolin-1 phosphorylation. *Front Cell. Neurosci.* 20(11): 412. 2017.
- [6] Bi J., Li H., Ye S. Q., Ding S. Pre-B-cell colony-enhancing factor exerts a neuronal protection through its enzymatic activity and the reduction of mitochondrial dysfunction in in vitro ischemic models. *J. Neurochem.* 120(2): 334—346. 2012.
- [7] Buchwald F., Norrving B., Petersson J. Transient ischemic attack and ischemic stroke patients with or without prior stroke. *Acta Neurol. Scand.* 2017 Dec; 136(6): 654—659. doi: 10.1111/ane.12782.
- [8] Bustamante A., Ning M., García-Berrocoso T., Penalba A., Boada C., Simats A., Pagola J., Ribó M., Molina C., Lo E., Montaner J. Usefulness of ADAMTS13 to predict response to recanalization therapies in acute ischemic stroke. *Neurology.* 90(12): e995-e1004.2018.
- [9] Campbell W. B., Fleming I. Epoxyeicosatrienoic acids and endothelium-dependent responses. *Pflügers Arch.* 459(6): 881—895. 2010.
- [10] Charpie J. R., Schreier K. D., Papadopoulos S. M., Webb R. C. Endothelium dependency of contractile activity differs in infant and adult vertebral arteries. *J. Clin. Invest.* 93(3): 1339—1343. 1994.
- [11] Cipolla M. J., Smith J., Kohlmeyer M. M., Godfrey J. A. SKCa and IKCa Channels, myogenic tone, and vasodilator responses in middle cerebral arteries and parenchymal arterioles: effect of ischemia and reperfusion. *Stroke.* 40(4): 1451—1457. 2009.
- [12] Csecsei P., Pusch G., Ezer E., Berki T., Szapary L., Illes Z., Molnar T. Relationship between cardiac troponin and thrombo-inflammatory molecules in prediction of outcome after acute ischemic stroke. *J. Stroke Cerebrovasc.* 14. 2017.
- [13] De Marchis G. M., Katan M., Barro C., Fladt J., Traenka C., Seiffge D. J., Genesicke L. H., Disanto G., Sutter R., Peters N., Sarikaya H., Goeggel-Simonetti B. Engelter M., Lyrer P. A., Christ-Crain M., Arnold M., Kuhle J., Bonati L. H. Serum neurofilament light chain in patients with acute cerebrovascular events. *Eur. J. Neurol.* 25(3): 562—568.2017.
- [14] Domin H., Przykaza Ł., Kozniewska E., Boguszewski P.M., Śmiałowska M. Neuroprotective effect of the group III mGlu receptor agonist ACPT-I after ischemic stroke in rats with essential hypertension. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 84(PtA): 93—101. 2018.
- [15] Du Y., Wang W., Lutton A. D., Kiyoshi C. M., Ma B., Taylor A. T., Olesik J. W., McTigue D. M., Askwith C. C., Zhou M. Dissipation of transmembrane potassium gradient is the main cause of cerebral ischemia-induced depolarization in astrocytes and neurons. *Exp. Neurol.* 30(303):1—11. 2018.
- [16] Efstathiou S. P., Tsiakou A. G., Tsioulos D. I., Panagiotou T. N., Pefanis A. V., Achimastos A. D., Mountokalakis T. D. Prognostic significance of plasma resistin levels in patients with atherothrombotic ischemic stroke. *Clin. Chim. Acta.* 378(1—2): 78—85. 2007.
- [17] Fang Y. C., Wu J. S., Chen J. J., Cheung W. M., Tseng P. H., Tam K. B., Shyue S. K., Chen J. J., Lin T. N. Induction of prostacyclin/PGI<sub>2</sub> synthase expression after cerebral ischemia-reperfusion. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 26(4): 491—501. 2006.
- [18] Feletou M., Vanhoutte P. M. EDHF: an update. *Clin. Sci. (Lond.).* 117(4): 139—155. 2009.
- [19] Friedman B., Schachtrup C., Tsai P. S., Shih A. Y., Akassoglou K., Kleinfeld D., Lyden P. D. Acute vascular disruption and aquaporin 4 loss after stroke. *Stroke.* 40(6): 2182—2190. 2009.
- [20] Fruhbeck G., Gomez-Ambrosi J., Muruzabal F. J., Burrell M. A. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 280(6): E827—E847. 2001.

- [21] Frydenlund D. S., Bhardwaj A., Otsuka T., Mylonakou M. N., Yasumura T., Davidson K. G., Zeynalov E., Skare O., Laake P., Haug F. M., Rash J. E., Agre P., Ottersen O. P., Amiry-Moghaddam M. Temporary loss of perivascular aquaporin-4 in neocortex after transient middle cerebral artery occlusion in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 103(36): 13 532—13536. 2006.
- [22] Gao X., Chen W., Li J., Shen C., Zhou P., Che X., Li X., Xie R. The protective effect of alpha-lipoic acid against brain ischemia and reperfusion injury via mTOR signaling pathway in rats. *Neurosci. Lett.* 9 (671): 108—113. 2018.
- [23] Giles M. F., Rothwell P. M. Transient ischaemic attack: clinical relevance, risk prediction and urgency of secondary prevention. *Curr. Opin. Neurol.* 22(1): 46—53. 2009.
- [24] Goto K., Ohtsubo T., Kitazono T. Endothelium-dependent hyperpolarization (EDH) in hypertension: The role of endothelial ion channels. *Int. J. Mol. Sci.* 19(1): 2018.
- [25] Guan L., Collet J. P., Mazowita G., Claydon V. E. Autonomic nervous system and stress to predict secondary ischemic events after transient ischemic attack or minor stroke: possible implications of heart rate variability. *Front. Neurol.* 9: 90. 2018.
- [26] Jaleel A., Aqil S., Jaleel S., Jaleel F. Adipocytokines in subjects with and without ischemic cerebrovascular disease. *Acta. Neurol. Belg.* 110: 234—238. 2010.
- [27] Jamaluddin M. S., Weakley S. M., Yao Q., Chen C. Resistin: functional roles and therapeutic considerations for cardiovascular disease. *Br. J. Pharmacol.* 165(3): 622—632. 2012.
- [28] Kantorova E., Chomova M., Kurca E., Sivak S., Zelenak K., Kucera P., Galajda P. Leptin, adiponectin and ghrelin, new potential mediators of ischemic stroke. *Neurol. Endocrinol. Lett.* 32(5): 716—721. 2011.
- [29] Koizumi S., Hirayama Y., Morizawa Y. M. New roles of reactive astrocytes in the brain; an organizer of cerebral ischemia. *Neurochem. Int.* 2. 2018.
- [30] Letra L., Sena C. Cerebrovascular disease: consequences of obesity-induced endothelial dysfunction. *Adv. Neurobiol.* 19: 163—189. 2017.
- [31] Li D. B., Liu J. L., Wang W., Luo X. M., Zhou X., Li J. P., Cao X. L., Long X. H., Chen J. G., Qin C. Plasma exosomal miRNA-122—5p and miR-300—3p as potential markers for transient ischaemic attack in rats. *Front. Aging Neurosci.* 10: 24. 2018.
- [32] Liang D., Bhatta S., Gerzanich V., Simard J. M. Cytotoxic edema: mechanisms of pathological cell swelling. *Neurosurg. Focus.* 22(5): E2. 2007.
- [33] Liu C., Yan S., Zhang R., Chen Z., Shi F., Zhou Y., Zhang M., Lou M. Increased blood-brain barrier permeability in contralateral hemisphere predicts worse outcome in acute ischemic stroke after reperfusion therapy. *J. Neurointerv. Surg.* 19. 2018.
- [34] Liu H., Li J., Zhao F., Wang H., Qu Y., Mu D. Nitric oxide synthase in hypoxic or ischemic brain injury. *Rev. Neurosci.* 26(1): 105—117. 2015.
- [35] Luksha L., Agewall S., Kublickiene K. Endothelium-derived hyperpolarizing factor in vascular physiology and cardiovascular disease. *Atherosclerosis.* 202(2): 330—344. 2009.
- [36] Ma J., Zhang L., Niu T., Ai C., Jia G., Jin X., Wen L., Zhang K., Zhang Q., Li C. Growth differentiation factor 11 improves neurobehavioral recovery and stimulates angiogenesis in rats subjected to cerebral ischemia/reperfusion. *Brain Res. Bull.* (139): 38—47. 2018.
- [37] Meng S., Qiao M., Lin L., Del Bigio M. R., Tomanek B., Tuor U. I. Correspondence of AQP4 expression and hypoxic-ischaemic brain oedema monitored by magnetic resonance imaging in the immature and juvenile rat. *Eur. J. Neurosci.* 19(8): 2261—2269. 2004.
- [38] Mirzaei H., Regnier F. Protein:protein aggregation induced by protein oxidation. *J. Chromatogr. Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* 873(1): 8—14. 2008.
- [39] Niwa M., Inao S., Takayasu M., Kawai T., Kajita Y., Nishashi T., Kabeya R., Sugimoto T., Yoshida J. Time course of expression of three nitric oxide synthase isoforms after transient middle cerebral artery occlusion in rats. *Neurol. Med. Chir. (Tokyo).* 41(2): 63—72; 2001.
- [40] Okyere B., Creasey M., Lebovitz Y., Theus M. H. Temporal remodeling of pial collaterals and functional deficits in a murine model of ischemic stroke. *J. Neurosci. Methods.* 1(293): 86—96. 2018.
- [41] Opatrilova R., Caprnda M., Kubatka P., Valentova V., Uramova S., Nosal V., Gaspar L., Zachar L., Mozos I., Petrovic D., Dragasek J., Filipova S., Büsselberg D., Zulli A., Rodrigo L., Kruzliak P., Krasnik V. Adipokines in neurovascular diseases. *Biomed. Pharmacother.* 23(98): 424—432. 2017.
- [42] Pannu R., Singh I. Pharmacological strategies for the regulation of inducible nitric oxide synthase: neurodegenerative versus neuroprotective mechanisms. *Neurochem. Int.* 49(2): 170—182. 2006.



- [43] Panuganti K. K., Dulebohn S. C. Transient ischemic attack. [Updated 2017. Nov 18]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2018 Jan.
- [44] Prugger C., Luc G., Haas B., Morange P. E., Ferrieres J., Amouyel P., Kee F., Ducimetiere P., Empana J. P. PRIME Study Group. Multiple biomarkers for the prediction of ischemic stroke: the prime study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 33(3): 659—666. 2013.
- [45] Pucciarelli G., Vellone E., Savini S., Simeone S., Ausili D., Alvaro R., Lee C. S., Lyon K. S. Roles of changing physical function and caregiver burden on quality of life in stroke: a longitudinal dyadic analysis. *Stroke.* 48(3): 733—739. 2017.
- [46] Quattromani M. J., Pruvost M., Guerreiro C., Backlund F., Englund E., Aspberg A., Jaworski T., Hakon J., Ruscher K., Kaczmarek L., Vivien D., Wieloch T. Extracellular matrix modulation is driven by experience-dependent plasticity during stroke recovery. *Mol. Neurobiol.* 13. 2017.
- [47] Rao K. V., Jayakumar A. R., Reddy P. V., Tong X., Curtis K. M., Norenberg M. D. Aquaporin-4 in manganese-treated cultured astrocytes. *Glia.* 58(12): 1490—1499. 2010.
- [48] Ribeiro Mde C., Hirt L., Bogousslavsky J., Regli L., Badaut J. Time course of aquaporin expression after transient focal cerebral ischemia in mice. *J. Neurosci. Res.* 83(7): 1231—1240. 2006.
- [49] Sammali E., Alia C., Vegliante G., Colombo V., Giordano N., Pischiutta F., Boncoraglio G. B., Barilani M., Lazzari L., Caleo M., De Simoni M.-G., Gaipa G., Citerio G., Zanier E. R. Intravenous infusion of human bone marrow mesenchymal stromal cells promotes functional recovery and neuroplasticity after ischemic stroke in mice. *Sci. Rep.* 7(1): 6962. 2017.
- [50] Schildmeyer L. A., Bryan R. M., jr. Effect of NO on EDHF response in rat middle cerebral arteries. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 282(2): H734—738. 2002
- [51] Simats A., Garcia-Berrosco T., Penalba A. J., Giralt D., Llovera G., Jiang Y., Ramiro L., Bustamante A., Martinez-Saez E., Canals F., Wang X., Liesz A., Rosell A., Montaner J. CCL23: A new CC chemokine involved in human brain damage. *Intern. Med.* 7. 2018.
- [52] Soderberg S., Stegmayr B., Ahlbeck-Glader C., Slunga-Birgander L., Ahren B., Olsson T. High leptin levels are associated with stroke. *Cerebrovasc. Dis.* 15: 63—69. 2003.
- [53] Soderberg S., Stegmayr B., Stenlund H., Sjostrom L. G., Agren A., Johansson L., Weinehall L., Olsson T. Leptin, but not adiponectin, predicts stroke in males. *J. Intern. Med.* 256(2): 128—136. 2004.
- [54] Taniguchi M., Yamashita T., Kumura E., Tamatani M., Kobayashi A., Yokawa T., Maruno M., Kato A., Ohnishi T., Kohmura E., Tohyama M., Yoshimine T. Induction of aquaporin-4 water channel mRNA after focal cerebral ischemia in rat. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 78(1—2): 131—137. 2000.
- [55] Trayhurn P., Beattie J. H. Physiological role of adipose tissue as an endocrine and secretory organ. *Proc. Nutr. Soc.* 60(3): 329—339. 2001.
- [56] Trickler W. J., Mayhan W. G., Miller D. W. Brain microvessel endothelial cell responses to tumor necrosis factor- $\alpha$  involve a nuclear factor  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) signal transduction pathway. *Brain Res.* 1048(1—2): 24—31. 2005.
- [57] Vidale S., Consoli A., Arnaboldi M., Consoli D. Postischemic inflammation in acute stroke. *J. Clin. Neurol.* 13(1):1—9. 2017.
- [58] Volny O., Cimflova P., Mikulik R. Ipsilateral sinus hypoplasia and poor leptomeningeal collaterals as midline shift predictors. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 25(7): 1792—1796. 2016.
- [59] Wang X., Li H., Ding S. Pre-B-cell colony-enhancing factor protects against apoptotic neuronal death and mitochondrial damage in ischemia. *Sci. Rep.* 31(6):32416. 2016.
- [60] Wannamethee G. S., Shaper A. G., Whincup P. H., Lennon L., Sattar N. Adiposity, adipokines, and risk of incident stroke in older men. *Stroke.* 44(1): 3—8. 2013.
- [61] Willis A. P., Leffler C. W. Endothelial NO and prostanoid involvement in newborn and juvenile pig pial arteriolar vasomotor responses. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 281(6): H2366—H2377. 2001.
- [62] Winter Y., Rohmann S., Linseisen J., Lanczik O., Ringleb P. A., Hebebrand J., Back T. Contribution of obesity and abdominal fat mass to risk of stroke and transient ischemic attacks. *Stroke.* 39(12): 3145—3151. 2008.
- [63] Wu J., Jin Z., Yang X., Yan L.-J. Post-ischemic administration of 5-methoxyindole-2-carboxylic acid at the onset of reperfusion affords neuroprotection against stroke injury by preserving mitochondrial function and attenuating oxidative stress. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 12. 2018.

[64] *Yang J., Qi J., Xiu B., Yang B., Niu C., Yang H.* Reactive oxygen species play a biphasic role in brain ischemia. *J. Invest. Surg.* Feb 8: 1—6. 2018.

[65] *You J., Johnson T. D., Marrelli S. P., Bryan R. M., jr.* Functional heterogeneity of endothelial P2 purinoceptors in the cerebrovascular tree of the rat. *Am. J. Physiol.* 277: H893—900. 1999.

[66] *Zuo G., Zhang D., Mu R., Shen H., Li X., Wang Z., Li H., Chen G.* Resolvin D2 protects against cerebral ischemia/reperfusion injury in rats. *Mol. Brain.* 11(1): 9. 2018.

Поступила 19 IV 2018  
После доработки 16 VI 2018