

2. Вірогідний вплив на частоту (14,3 %) складної інтубації трахеї має рак щитоподібної залози.

Перспективним є подальше вивчення діагностичної цінності різних тестів-предикторів і співвідношення їх із ступенем ларингоскопічної картини за Кормаком — Ліхеном.

ЛІТЕРАТУРА

1. Буров Н. Е. Протокол обеспечения проходимости дыхательных путей (обзор литературы) / Н. Е. Буров // Клиническая анестезиология и реаниматология. – 2005. – Т. 2, № 4. – С. 2-15.

2. Молчанов И. В. Трудный дыхательный путь с позиции анестезиолога-реаниматолога : пособие для врачей / И. В. Молчанов, И. Б. Заболотских, М. А. Магомедов. – Петрозаводск : ИнтелТек, 2006. – 128 с.

3. Анестезиологическое обеспечение операций на щитовидной железе / А. А. Неговский, Т. И. Шпажникова, А. А.

Знаменский, М. Н. Замятин // Общая реаниматология. – 2008. – Т. IV, № 6. – С. 65-68.

4. Олман К. Оксфордский справочник по анестезии / К. Олман, А. Уилсон ; пер с англ. Е. А. Евдокимова, А. А. Митрохина. – М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2009. – 764 с.

5. Поллард Б. Дж. Руководство по клинической анестезиологии / Б. Дж. Поллард ; пер. с англ. Л. В. Колотилова, В. В. Мальцева. – М. : МЕДпресс-информ, 2006. – 912 с.

6. Ревер Н. Атлас по анестезиологии / Н. Ревер, Х. Тиль ; пер. с нем. – М. : МЕДпресс-информ, 2009. – 392 с.

7. Руководство по анестезиологии / М. М. Багиров, М. В. Бондарь, А. Ф. Бубало [и др.] ; под ред. Ф. С. Глумчера, А. И. Трещинского. – К. : Медицина, 2008. – 608 с.

8. Difficult intubation in thyroid surgery: Myth or reality? / R. Amathieu, N. Smail, M. P. Poloujadoff [et al.] // Anesth Analg. – 2006. – Vol. 103. – P. 965–968.

9. Prediction of difficult tracheal intubation in thyroid surgery / A. Bouaggad, S. E. Nejmi, M. A. Bouderkha [et al.] // Anesth Analg. – 2004. – Vol. 99. – P. 603–606.

УДК 616.13-018.74

О. В. Петелкакі, канд. мед. наук, доц.,

О. О. Тарабрін, д-р мед. наук, проф.

ПАТОГЕНЕЗ І ЛІКУВАННЯ СУБАРАХНОЇДАЛЬНОГО КРОВОВИЛИВУ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.13-018.74

А. В. Петелкаки, О. А. Тарабрин

ПАТОГЕНЕЗ И ЛЕЧЕНИЕ СУБАРАХНОИДАЛЬНОГО КРОВОИЗЛИЯНИЯ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Приведен анализ данных литературы о роли перекисных соединений в возникновении нарушений деятельности головного мозга при субарахноидальном кровотечении (САК). Рассмотрены механизмы нарушений митохондриального дыхания в формировании свободных радикалов при САК, состояние системы антиоксидантной защиты, а также эффективность патогенетически обусловленной терапии в клинических условиях.

Ключевые слова: субарахноидальное кровоизлияние, перекисное окисление липидов, митохондрии, окислительный стресс.

UDC 616.13-018.74

O. V. Petelkaki, O. O. Tarabrin

PATHOGENESIS AND TREATMENT OF SUBARACHNOID HAEMORRHAGE

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

The analysis of literature data on oxygen radicals role in deteriorations caused by subarachnoidal haemorrhage (SAH) has been made. Mechanisms of mitochondrial-dependent production of free radicals, state of antioxidant defence as well as effectiveness of pathogenetically based therapy in patients has been considered.

Key words: subarachnoidal haemorrhage, lipid peroxidation, mitochondria, oxidative stress.

Розрив аневризми головного мозку є частою причиною спонтанного субарахноїдального крововиливу (САК), що характеризується високою смертністю та формуванням тяжких ускладнень. Анатомічні посмертні дослідження свідчать, що в 5 % населення є дрібні артеріальні аневризми судин головного мозку і в 10 зі 100 000 розвивається САК [1]. Смертність у ранньому періоді після САК спостерігається у 15–20 % хворих, а у 40 % — протягом першого місяця з моменту розвитку. При цьому виживає та повертається до соціальної активності третина пацієнтів, але з

наявністю серйозних когнітивних, рухових порушень [1; 5].

Головна увага при обґрунтуванні адекватного лікування пацієнтів, зниженні смертності та запобіганні тяжким ускладненням приділяється вазоспазму та його наслідкам, які виникають після САК [3; 4]. Останнім часом об'єктом впливу лікувальних заходів стало ушкодження тканини мозку, спричинене САК, вираженість якого також прямо корелює зі смертністю пацієнтів і розвитком ускладнень [4; 9]. Механізми гострого ушкодження мозку все ще маловивчені,

а останні результати вивчення вазоспазму також не дозволяють радикально впливати на проблему купірування наслідків травми головного мозку. Значна кількість даних показує, що окисний стрес відіграє істотну роль у процесах, викликаних травмою головного мозку та розвитком церебрального вазоспазму.

У процесі клітинного дихання продукуються та вивільнюються вільні радикали, що відбувається особливо інтенсивно при його пригніченні. Через високий метаболізм нейронів вони особливо чутливі до ушкоджуючої дії вільних радикалів. При розвитку САК відбувається порушення балансу в бік збільшення продукції перекисних сполук, зниження резервів антиоксидантного захисту як в умовах експерименту на тваринах, так і в клініці [8; 9; 13–15; 19]. При цьому найчастіше йдеться про роль супероксид-аніона, гідроксильних радикалів, оксида азоту й пероксинітриду [15], тому становить істотний інтерес систематизація даних, які показують патогенез САК-індукованих порушень діяльності мозку з урахуванням участі вільних радикалів у механізмах формування вазоспазму й ушкодження тканини мозку, що стало основним завданням цієї роботи.

Джерела вільних радикалів при САК

Роль мітохондрій

Найсильнішим джерелом вільних радикалів при САК є мітохондрії, в яких у результаті ішемії порушується діяльність ланцюга перенесення електронів і активується каскад продукції вільних радикалів за рахунок автоокиснення гемоглобіну [5; 10]. Перенесення електронів протягом нормального мітохондріального дихання супроводжується втратою деякої кількості електронів із транспортного ланцюга з подальшою їх взаємодією з молекулою кисню та формуванням супероксид-аніона. Ці радикали інактивуються супероксиддисмутазою, але в умовах розвитку ішемії, такої як при САК [7], мітохондрії перетворюються в інтенсивне джерело вільних радикалів, які не можуть бути повністю інактивовані антиоксидантними ферментами до того, як вони приводять до пероксидації ліпідів, білків і ДНК [12]. Механізми продукції вільних радикалів у цілому найефективніші в тому випадку, коли активність транспортного дихального ланцюга максимально редукована [14]. Надмірне нагромадження Ca^{2+} в мітохондріях в умовах ішемії призводить до порушення перенесення електронів у дихальному ланцюзі та зниження потенціалу мембрани мітохондрії за рахунок збільшення проникності мембрани, яка реалізується у вигляді відкриття неспецифічних пор, через які можуть проходити молекули масою менше 1500 дальтон. Відкриття каналів високої провідності [4] супроводжується максимальним зростанням

окиснення субстратів і споживання кисню в процесі реалізації активності мітохондрій, спрямованої на створення електрохімічного градієнта, акумулюється більше вільних електронів для їх взаємодії з киснем і створення супероксид-аніонів [18; 21]. Дослідження активності мітохондрій при САК показало наявність порушеного мітохондріального дихання, що супроводжується вивільненням вільних радикалів [13; 14]. Очевидно, одним із перспективних напрямків подальшого розвитку методів лікування САК може бути фармакологічне розділення дихального ланцюга електронів, а також зменшення проникності клітинної мембрани [19, 20].

Гемоглобін і продукція вільних радикалів

Вивільнення оксигемоглобіну (окси-Hb) у цереброспінальну рідину при САК являє собою важливе джерело супероксид-аніона (O_2^-) та перекису водню (H_2O_2) в процесі автоокиснення і формування метгемоглобіну [5]. Іони заліза, які вивільнюються оксигемоглобіном, можуть каталізувати генерування гідроксил-аніонів (OH^-) із O_2^- і H_2O_2 [5; 14]. Метгемоглобін і оксигемоглобін реагують з перекисом водню, в результаті чого утворюється феригемоглобін (Fe^{4+}), який також являє собою сильний окисник [17]. Ферилгемопротейн може ініціювати перекисне окиснення ліпідів із подальшим самопідтримуючим автокаталітичним циклом [19]. У багатьох дослідженнях показана здатність гемоглобіну окиснювати ліпіди мембран і ДНК [2; 6]. Субарахноїдальні гемолізати також збільшують фрагментацію ДНК і апоптоз в мозку щурів [18]. Це ушкодження має зворотню залежність від експресії супероксиддисмутази, що вказує на причетність вільнорадикальних механізмів до його розвитку [8]. В деяких дослідженнях встановлено зв'язок гемоглобінзалежного генерування вільних радикалів і вазоспазму, а також здатність хелаторів заліза блокувати вазоспазм [19]. Важливо також наголосити, що гемоглобінзалежне утворення вільних радикалів забезпечує цитотоксичність по відношенню до нейронів [15], а також ушкоджує судинний ендотелій [2]. Хелатори іонів заліза також мають нейропротекторну дію при ушкодженнях ЦНС [11].

Ферментативні джерела вільних радикалів

Нагромадження внутрішньоклітинного Ca^{2+} в нейронах за допомогою вольт-чутливих і глутамат-чутливих каналів під дією позаклітинного гемоглобіну й ішемії тканини мозку при САК супроводжується збільшенням продукції вільних радикалів за рахунок активації кількох прооксидантних ферментативних систем: фосфоліпаз, ксантиноксидази, а також синтази оксиду азоту [3; 6; 9].

Етерифікована арахідонова кислота вивільнюється в результаті розпаду фосфоліпідів мем-

брани за рахунок активності фосфоліпази А2. Арахідонова кислота метаболізується циклооксигеназою, ліпооксигеназою, а також цитохромом Р450. У кожному із цих шляхів метаболізму утворюється супероксид-аніон [6]. Цей механізм розглядається як суттєве джерело вільних радикалів при травмі мозку й ішемії [5; 6; 20; 21], а також може бути істотним джерелом вільних радикалів при САК. В умовах спостереження на культурі нейронів встановлено, що ушкодження клітин опосередковується метаболічним перетворенням арахідонової кислоти, утворенням вільних радикалів, причому антиоксиданти здатні запобігти ушкодуючому ефекту арахідонової кислоти в культурі нейронів [6]. Збільшення активності фосфоліпази А2 також відмічається при САК [17]. Численні дослідження показують підвищену експресію циклооксигенази та ліпооксигенази [3; 15; 20] в умовах формування САК. Пригнічення цих метаболічних шляхів було ефективним щодо зниження вираженості церебрального вазоспазму, причому невідомо, пов'язаний терапевтичний ефект зі зниженням продукції радикалів або зі зниженням продукції ейкозаноїдів [11; 13]. У деяких роботах показано, що метаболіти арахідонової кислоти, вільні радикали продукують Р450 [9; 12], але роль даного джерела в механізмах розвитку САК не визначена. Показано, що пригнічення активності даного ензиму при САК редукує вираженість церебрального вазоспазму у щурів [6].

Ксантиндегідрогеназа (КДГ) — фермент, наявний у ендотеліоцитах головного мозку і необхідний для метаболізму пуринів до сечової кислоти. Ксантиндегідрогеназа не спричинює утворення вільних радикалів, але в умовах ішемії, гіпоксії, цитотоксичності, викликаной Ca^{2+} -активуєчими протеазами, конвертує в ксантинооксидазу [7], яка, в свою чергу, каталізує окиснення гіпоксантину в ксантин, що результується у формуванні сечової кислоти, супероксид-аніона та перекису водню. Через пригнічення активності ксантинооксидази знижується вираженість ішемічного ушкодження мозку [7], і в деяких дослідженнях показано збільшення активності даного ензиму при САК [3; 5]. Дослідження ефектів пригнічення активності ксантинооксидази при САК нечисленні, висловлена точка зору, що даний шлях утворення вільних радикалів не є таким же суттєвим, як інші шляхи утворення. В дослідженнях Kim показано, що пригнічення активності ксантинооксидази не впливає на церебральний вазоспазм, обумовлений вільними радикалами у собак після експериментального САК [7].

Оксид азоту (NO^-) — вільний радикал, який утворюється із L-аргініну з участю НАДФ і кисню під впливом синтази оксида азоту (NOS), що представлена у вигляді трьох ізоформ: ендотеліальна NOS (eNOS), нейрональна NOS (nNos) та індукбельна NOS (iNOS) [2]. Нейрональна й

індуцибельна синтази оксида азоту проявляють підвищену активність [18], і рівень метаболітів оксида азоту суттєво зростає протягом декількох діб після САК [18; 19].

Дискутабельним залишається питання про те, в якій мірі оксид азоту викликає токсичні або нейропротекторні ефекти. Деякі дослідники вказують на те, що оксид азоту може знижувати нейротоксичність за рахунок модифікації структури та функції NMDA-рецепторів [10], окрім сприятливої дії на мікроциркуляцію в зоні САК [15]. F. A. Sehba і J. B. Bederson [18] висунули припущення про те, що гемодинамічні порушення, які розвиваються після САК, на рівні мозкової циркуляції мають три основні фази, протягом кожної з них відмічаються різні за своїм характером ефекти оксида азоту, чим можна пояснити суперечливі дані щодо характеру дії оксида азоту на нервову тканину. Дані автори показали, що перекисне ушкодження, яке спричинюється оксидом азоту, виникає через 6 год з моменту розвитку САК, тимчасом як оксид азоту уже не викликає подальшого збільшення об'ємного кровотоку в судинах мозку. В цей період основним продуцентом оксида азоту є iNOS [18]. Розглядаючи травму мозку в зв'язку з дією вільних радикалів, варто наголосити, що оксид азоту здатний взаємодіяти з супероксид-аніоном з утворенням пероксинітриду (ONOO^-), який, у свою чергу, веде до формування гідроксильних радикалів (OH^-) [13].

Таким чином, і оксид азоту, і пероксинітрид можуть розглядатися як нейротоксичні вільні радикали [10], які викликають глибокі зміни на рівні ДНК і мітохондрій, що призводить клітину до загибелі [21]. У роботі [15] досліджували роль пригнічення активності iNOS у формуванні гострого ушкодження мозку при САК і не виявили зниження проявів набряку чи дезінтеграції ГЕБ. На противагу цим даним, інші дослідники [4] виявили збільшення продукції оксида азоту після САК з використанням його попередника L-аргініну, а також суттєве зниження вираженості набряку мозку, що свідчить скоріше про нейропротекторну дію оксида азоту, ніж про його нейротоксичність в умовах формування САК.

НАДФ-оксидаза являє собою фермент, зв'язаний з мембраною нейронів [1; 2; 8; 9] і здатний продукувати супероксид-аніон, який вивільнюється у внутрішньоклітинне середовище [8]. НАДФ-оксидаза прямо забезпечує розвиток окиснювального стресу і нейронального апоптозу *in vitro* [15] та збільшення активності НАДФ-оксидази, пов'язане з формуванням окиснювального стресу у щурів з модульованим САК [17]. Підвищена активність НАДФ-оксидази в судинній сітці мозку після САК супроводжувалася збільшенням вазоспазму, індукованого вільними радикалами, а пригнічення активності даного ферменту запобігало розвитку САК і покращувало

мозковий кровотік [8; 9]. Нейрональна НАДФ-оксидаза в умовах САК була пригнічена під дією гіпербаричної оксигенації, що приводило до зниження вільнорадикального ушкодження тканини мозку [8]. Пригнічення активності ензиму супроводжувалося зниженням смертності, неврологічного дефіциту і загибелі нейронів [8; 9]. Значна редукція проявів гострого ушкодження тканини мозку та неврологічного дефіциту також відмічена у щурів із генетичним дефектом генів, що кодують НАДФ, в умовах моделювання САК [15]. Проте в цій роботі не було вивчено спрямоване пригнічення активності НАДФ-оксидази в умовах моделювання САК.

Порушення антиоксидантного захисту

У тканині мозку міститься кілька ферментних протективних систем, які забезпечують зниження рівня вільних радикалів і є активними під час нормального клітинного дихання, — супероксиддисмутаза (СОД), глутатіонпероксидаза, а також каталаза [1; 2]. Однак при відтворенні САК активність вказаних ферментів знижується або модулюється так, що їх антиоксидантна активність значно зменшується [1; 2; 21]. Зниження активності Zn- і Cu-залежних СОД відмічено при розвитку САК у щурів [7], тимчасом як вивчення САК у людини показало суттєве збільшення співвідношення СОД/глутатіонпероксидазна активність. При нормальних фізіологічних умовах перекис водню утворюється з кисню з допомогою СОД, яка потім нейтралізується глутатіонпероксидазою, що запобігає формуванню гідроксил-радикалів [10]. Проте збільшення активності СОД щодо активності глутатіонпероксидази створює стан надмірної продукції гідроксил-аніонів. Збільшення відношення СОД/глутатіонпероксидазна активність після САК корелює з розвитком вазоспазму [14; 15] і є суттєвим джерелом формування вільних радикалів і, звісно, джерелом вільнорадикального ушкодження мозку.

Ушкодження мозку, спричинене вільними радикалами

На клітинному рівні вільні радикали призводять до нейродегенерації шляхом активації ПОЛ, ініціації протеолізу, а також руйнування ДНК, що призводить до апоптозу, ушкодження ендотелію та збільшення проникності ГЕБ [1; 2; 14; 16]. Перекисне окиснення ліпідів мембрани супроводжується вивільненням багатьох перекисів, які, у свою чергу, ушкоджують мембрану та порушують її проникність [5; 6; 18]. Окиснення протеїнів спричинює порушення функції ензимів і клітинних рецепторів. Вільні радикали також можуть ініціювати апоптотичний каскад або спричинювати клітинні некробіотичні процеси за рахунок мітохондріальних механізмів [12; 13]. Окиснювальний стрес також спричинює апоптоз за рахунок активації p53, індукції цитохрому С з

вивільненням і активацією каспази-9 і каспази-3 [6]. У інших дослідженнях встановлено, що окиснювальний стрес активує p38 мітоген-активуючий протеїн (МАП)-кіназу і сигнал-регулюючий кіназу (ЕРК), які опосередковують розвиток апоптозу [12]. Редукція окиснювального стресу призводить до пригнічення апоптозу. Підвищена експресія СОД у трансгенних щурів призводить до суттєвої редукції апоптозу при експериментальному САК, і ця редукція може бути опосередкована активуванням Akt/глікогенсинтази-кінази-3 β , яка забезпечує виживання клітини [17]. В інших дослідженнях встановлена ефективність системного використання антиоксидантів при САК. У роботі [20] показано, що нікарвен, який має здатність інактивувати вільні радикали, покращував відновлення поведінкових реакцій при САК. У дослідженні [19] показано, що введення тирилазад-подібних антиоксидантів U101033E і U74389G запобігало індукції білків теплового шоку в тканині мозку при САК. Ендотеліальні клітини також чутливі до оксидантного стресу [1; 2], який призводить до порушення функціонального стану ГЕБ при різних ушкодженнях мозку [15], тимчасом як вільні радикали, індуючи порушення ГЕБ, мають велике значення при САК. Антиоксидантна терапія також була ефективною на деяких експериментальних моделях САК [20].

Окиснювальний стрес і вазоспазм

Вазоспазми — одне з основних ускладнень САК [5; 15]. Проте залишаються малодослідженими патогенетичні механізми розвитку церебрального вазоспазму після САК і ефективної патогенетично обґрунтованої терапії. Одним із факторів, який обумовлює формування вазоспазму, є активація ПОЛ [14; 15]. Підвищений рівень супероксид-аніонів у ЦСР після САК також корелює з вираженістю вазоспазму [21]. Хелатори заліза, ебселен, тирилазад, нікарацен, які безпосередньо нейтралізують вільні радикали, а також інгібітори ферментів, генеруючи вільні радикали, можуть запобігати формуванню церебрального вазоспазму, що встановлено на різних експериментальних моделях САК [4; 8; 9; 15]. Окиснювальний стрес стимулює проліферацію та гіпертрофію гладком'язових клітин, а також індукує апоптоз ендотеліоцитів [1]. Подібні зрушення асоційовані зі змінами скорочувальної відповіді церебральних судин. Показано, що ізольовані смужки стінки середньої мозкової артерії бика в умовах окиснювального стресу гальмують брадикінін-індуковану та залежну від ендотелію дилатацію судин [2]. Запобігали таким змінам скорочувальної активності в умовах нейтралізації вільних радикалів, а також під дією гальмування як p38 MAP-кінази, так і тирозин-кінази. Таким чином, ліпідна пероксидація фосфоліпідів пов'язана з продукцією діацилгліцеролу та по-

дальшою активацією протеїн-кінази С (PKC) — ключового ферменту скорочувальної активності гладком'язових клітин [2; 16]. Отже, актуальними є подальші дослідження механізмів скорочувальної активності гладком'язових клітин в умовах окиснювального стресу.

Патогенетичне обґрунтування лікувальних підходів при САК у клінічних умовах

Нині багато антиоксидантів використовується з метою купірування ушкоджень мозку, а також судинного спазму при САК. Ебселен — органічний антиоксидант, який демонструє глутатіонпероксидазоподібну активність, показує достатню ефективність щодо редукції вазоспазму у тварин [9], проте в клінічній практиці ефективність препарату виявилася менше очікуваної. Хоча ебселен при його використанні в проміжку до 96 год з моменту розвитку САК не показав відмінностей, згідно зі шкалою Glasgow Outcome Scale (GOS), порівняно з контролем, подальший аналіз із виділенням підгрупи пацієнтів, які мали відстрочені неврологічні порушення, спричинені ішемією, дозволив встановити наявність розбіжностей між групою спостереження та групою контролю [20].

Інший антиоксидант, який був ефективним на етапі клінічних досліджень, — тирилазад месилат. У чотирьох рандомізованих контрольованих спостереженнях, які були проведені в Європі, Австралії, Новій Зеландії, та двох — у Північній Америці, не було відмічено зменшення показників смертності, GOS, або симптоматичного вазоспазму [18]. Нікаравен — ((+/-)-N,N'-пропілен-єдинікотинамід) — синтетична сполука, яка має здатність зв'язувати гідроксильні радикали, запобігає вазоспазму і характеризується нейропротекторними ефектами в умовах експериментального моделювання САК [17]. При цьому нікаравен також спричинював значну редукцію симптоматичного вазоспазму і кумулятивної смертності в рандомізованому контрольному дослідженні [20].

У цілому, дані клінічного використання антиоксидантів свідчать про потенційну терапевтичну ефективність препаратів даної групи. Однак у клінічних дослідженнях, як правило, вираженість дії препаратів порівняно більш низька, ніж в умовах експерименту, що може пояснюватися тим, що процес продукції вільних радикалів є скоріше наслідком травми мозку. Також важливий фактор — різниця характеру та вираженості травми мозку при різних клінічних варіантах розвитку САК. Проте більшість авторів розглядають використання антиоксидантів як компонент комплексної терапії проявів САК і запобігання його ускладненням.

Таким чином, аналіз даних літератури свідчить про те, що патогенез порушень діяльності

мозку, які виникають у зв'язку з формуванням САК, характеризується глибокими метаболічними розладами, які реалізуються на основі порушення клітинного дихання та гіперпродукції вільних радикалів. У зв'язку з цим є перспективними підходи до фармакологічної корекції таких станів, які базуються на використанні антиоксидантної терапії, а також терапії, спрямованої на зменшення вираженості запальних змін ушкодженої тканини, корекцію функції ендотелію щодо його здатності продукувати оксид азоту.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Zavgorodnyia A. N.* Эндотелиальные механизмы патогенеза цереброваскулярной патологии / А. Н. Завгородняя, В. А. Малахов // *Український медичний часопис*. – 2006. – № 2 (52). – С. 32–39.
2. *Дисфункции эндотелия. Патогенетическое значение и методы коррекции* / под ред. Н. Н. Петрищева. – СПб. : ИИЦ ВМА, 2007. – 296 с.
3. *Activation of the JAK-STAT signaling pathway in the rat basilar artery after subarachnoid hemorrhage* / К. Osuka, Y. Watanabe, K. Yamauchi [et al.] // *Brain Res.* – 2006. – Vol. 1072. – P. 1–7.
4. *Ayer R. E.* Oxidative stress in subarachnoid haemorrhage: significance in acute brain injury and vasospasm / R. E. Ayer, J. H. Zhang // *Acta Neurochir. Suppl.* – 2008. – Vol. 104. – P. 33–41.
5. *Calvert J. W.* Pathophysiology of an hypoxic-ischemic insult during the perinatal period / J. W. Calvert, J. H. Zhang // *Neurol. Res.* – 2005. – Vol. 27. – P. 246–260.
6. *Caro A. A.* Role of cytochrome P450 in phospholipase A2 – and arachidonic acid-mediated cytotoxicity / A. A. Caro, A. I. Cederbaum // *Free Radic. Biol. Med.* – 2006. – Vol. 40. – P. 364–375.
7. *Cerebrospinal fluid superoxide dismutase and serum malondialdehyde levels in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: preliminary results* / M. Y. Kaynar, T. Tanriverdi, R. Kemerdere [et al.] // *Neurol. Res.* – 2005. – Vol. 27. – P. 562–567.
8. *Inhibition of NADPH oxidase attenuates vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage in rats* / J. S. Zheng, R. Y. Zhan, S. S. Zheng [et al.] // *Stroke*. – 2005. – Vol. 36. – P. 1059–1064.
9. *Lassegue B.* Vascular NAD(P)H oxidases: specific features, expression, and regulation / B. Lassegue, R. E. Clempus // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2003. – Vol. 285. – R277–R297.
10. *Limited role of inducible nitric oxide synthase in blood brain barrier function after experimental subarachnoid hemorrhage* / H. Yatsushige, J. W. Calvert, J. Cahill, J. H. Zhang // *Journal of Neurotrauma*. – 2006. – Vol. 23. – P. 1874–1879.
11. *Melatonin ameliorates cerebral vasospasm after experimental subarachnoidal haemorrhage correcting imbalance of nitric oxide levels in rats* / M. A. Aladag, Y. Turkoz, H. Parlakpınar [et al.] // *Neurochem. Res.* – 2009. – Vol. 39, N 11. – P. 1935–1944.
12. *Mitochondrial involvement in nitric oxide-induced cellular death in cortical neurons in culture* / S. Figueroa, M. J. Oset-Gasque, C. Arce [et al.] // *J. Neurosci. Res.* – 2006. – Vol. 83. – P. 441–449.
13. *Mitochondrial respiratory chain and free radical generation in stroke* / M. A. Moro, A. Almeida, J. P. Bolanos, I. Lizasoain // *Free Radic Biol Med.* – 2005. – Vol. 39. – P. 1291–1304.

14. *Oxidative stress in mitochondria: decision to survival and death of neurons in neurodegenerative disorders* / M. Naoi, W. Maruyama, M. Shamoto-Nagai [et al.] // *Mol. Neurobiol.* – 2005. – Vol. 31. – P. 81–93.
15. *Ayer R. E. Oxidative stress in subarachnoid haemorrhage: significance in acute brain injury and vasospasm* / R. E. Ayer, J. H. Zhang // *Acta Neurochirurgia Supplementum.* – 2008. – Vol. 104. – P. 33–41.
16. *Role of interleukin-1 β in early brain injury after subarachnoid hemorrhage in mice* / T. Sozen, R. Tsuchiama, Y. Hasegawa [et al.] // *Stroke.* – 2009. – Vol. 40. – P. 2519–2525.
17. *Role of NADPH oxidase in the brain injury of intracerebral hemorrhage* / J. Tang, J. Liu, C. Zhou [et al.] // *J Neurochem.* – 2005. – Vol. 94. – P. 1342–1350.
18. *Sehba F. A. Mechanisms of acute brain injury after subarachnoid hemorrhage* / F. A. Sehba, J. B. Bederson // *Neurol Res.* – 2006. – Vol. 28. – P. 381–398.
19. *The effects of resveratrol on vasospasm after experimental subarachnoidal hemorrhage in rats* / A. Karaoglan, O. Akdemir, S. Barut [et al.] // *Surg. Neurol.* – 2008. – Vol. 70, N 4. – P. 337–343.
20. *Warner D. S. Oxidants, antioxidants and the ischemic brain* / D. S. Warner, H. Sheng, I. Batinic-Haberle // *J Exp Biol.* – 2004. – Vol. 207. – P. 3221–3231.
21. *Won S. J. Cellular and molecular pathways of ischemic neuronal death* / S. J. Won, D. Y. Kim, B. J. Gwag // *J. Biochem. Mol. Biol.* – 2002. – Vol. 35. – P. 67–86.

*Передплатуйте
і читайте
журнал*

ІНТЕГРАТИВНА АНТРОПОЛОГІЯ

У ВИПУСКАХ ЖУРНАЛУ:

**Передплата приймається
у будь-якому
передплатному пункті**

Передплатний індекс 08210

- ◆ Методологія інтегративних процесів
- ◆ Генетичні аспекти біології та медицини
- ◆ Патологічні стани і сучасні технології
- ◆ Філософські проблеми геронтології та геріатрії
- ◆ Дискусії