

Рисунок 6 — Дендрограмма, построенная на основании расчетных значений генотипической структуры по локусу IL-13 (C1111T)

Как видно из рисунков 5 и 6, по локусу IL-13 (C1111T) имеется четкое выделение группы пациентов с хроническим гастритом различной степени активности, не инфицированных *H. pylori*, в отдельный кластер. В связи с этим можно предположить, что данный локус имеет взаимосвязь с устойчивостью к инфицированию *H. pylori* у пациентов с хроническим гастритом. Различия между кластерами 5, 8 и 1 максимальны (более чем в 6 раз,  $p < 0,05$ ), что свидетельствует о том, что данный локус может быть связан также с риском развития онкологических процессов желудка независимо от статуса инфицированности *H. pylori*.

#### Заключение

Проведен популяционно-генетический анализ в группах пациентов с различной патологией ЖКТ по мононуклеотидным полиморфизмам генов цитокинов IL-1 $\beta$  (C511T), IL-2 (T330G) и IL-13 (C1111T) в зависимости от присутствия CagA-штаммов *H. pylori*. По локусу IL-1b (C511T) отмечена тенденция риска развития рака желудка при инфицировании CagA-штаммами *H. pylori*. По локусу IL-2 (T330G) выявлена статистически значимая ( $p < 0,05$ ) связь с раком желудка независимо от статуса инфицированности *H. pylori*. По локусу IL-13 (C1111T) показана статистически значимая ( $p < 0,05$ ) ассоциация с устойчивостью к инфицированию *H. pylori* пациентов с

хроническими гастритами, а также с риском развития рака желудка независимо от статуса инфицированности *H. pylori*.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Pathogenesis of Helicobacter pylori infection / J. G. Kusters [et al.] // Clin Microbiol Rev. — 2006. — Vol. 19, № 3. — P. 449–490.
2. IL-1 beta pro-inflammatory genotypes protect against gastroesophageal reflux disease through induction of corpus atrophy / T. Ando [et al.] // GUT. — 2006. — Vol. 55, № 2. — P. 158–164.
3. Effect of genetic polymorphism Interleukin-1B on gastritis, gastric juice pH, and recurrence of peptic ulcer disease in Japanese subjects / T. Furuta [et al.] // Gastroenterology. — 2002. — Vol. 123, № 1. — P. 92–105.
4. Increased risk of noncardia gastric cancer associated with proinflammatory cytokine gene polymorphisms / E. M. El-Omar [et al.] // Gastroenterology. — 2003. — Vol. 124. — P. 1193–1201.
5. Padol, I. Effect of Th1 cytokines on acid secretion in pharmacologically characterised mouse gastric glands / I. Padol, R. Hunt // Gut. — 2004. — Vol. 53. — P. 1075–1081.
6. Interleukin-2 Gene Polymorphisms Associated with Increased Risk of Gastric Atrophy from Helicobacter pylori Infection / Sh. Togawa [et al.] // Helicobacter. — 2005. — Vol. 10, № 3. — P. 172–178.
7. Cytokines, cytokine gene polymorphisms and Helicobacter pylori infection: Friend or foe? / C. Figueiredo [et al.] // World J Gastroenterol. — 2014. — Vol. 20, Is. 18. — P. 5235–5243.
8. Interleukin-1  $\beta$  (IL-1  $\beta$ ) polymorphisms and gastric mucosal levels of IL-1 $\beta$  cytokine in Korean patients with gastric cancer // Y.-W. Chang [et al.] // Int J Cancer. — 2005. — Vol. 114. — P. 465–471.
9. Helicobacter pylori seropositivity and cytokine gene polymorphisms / Y. Saijo [et al.] // World J. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 13. — P. 4445–4451.
10. Genetic factors involved in the development of Helicobacter pylori-related gastric cancer / N. Hamajima [et al.] // Cancer Sci. — 2006. — Vol. 97. — P. 1129–1138.

Поступила 28.08.2015

УДК 616.15-092.9:616.831-005.1]:591.044

### ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГОРМОНОВ СТРЕССА И ЛИПИДНОГО СПЕКТРА СЫВОРОТКИ КРОВИ КРЫС ПРИ ОСТРОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ

Т. Н. Чубукова, Т. С. Угольник

Гомельский государственный медицинский университет

**Цель:** изучение изменений показателей гормонов стресса и липидного спектра сыворотки крови крыс-самцов линии Wistar при острой церебральной ишемии (ОЦИ).

**Материалы и методы.** Исследование проведено на 40 половозрелых крысах-самцах линии Wistar массой 220–300 г. Моделирование ОЦИ осуществлялось путем хронической двусторонней окклюзии общих сонных артерий в течение трех часов ( $n = 23$ ). Группу контроля составили интактные животные ( $n = 17$ ).

В сыворотке крови крыс определяли уровень общего холестерина (ОХ, ммоль/л), триглицеридов (ТГ, ммоль/л), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП, ммоль/л), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП, ммоль/л), липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП, ммоль/л), аденокортикотропного гормона (АКТГ, нмоль/л), кортизола (нмоль/л). Индекс атерогенности (ИА) рассчитывали по формуле:  $ИА = (ОХ - ЛПВП) / ЛПВП$ .

**Результаты.** В сыворотке крови крыс опытной группы концентрация ОХ увеличилась в 1,1 раза ( $p = 0,03$ ), концентрации ТГ — в 1,2 раза ( $p = 0,012$ ), концентрация ЛПОНП — в 2 раза ( $p = 0,01$ ), концентрация кортизола — в 1,4 раза ( $p = 0,02$ ) по сравнению с группой контроля. У крыс опытной группы выявлена обратная умеренной силы корреляционная взаимосвязь между показателем уровня кортизола и ИА ( $p = 0,025$ ). В группе крыс с ОЦИ наблюдались тенденции прямой взаимосвязи АКТГ с ТГ и ЛПНП сыворотки крови,  $p > 0,05$ . У крыс контрольной группы корреляционная взаимосвязь АКТГ и ТГ сыворотки крови была статистически значимой ( $p = 0,012$ ).

**Вывод:**

ОЦИ в период «терапевтического окна» у крыс сопровождается сложным комплексом компенсаторно-приспособительных реакций, которые могут быть характерны для генерализованного стрессорного ответа.

**Ключевые слова:** острая церебральная ишемия, кортизол, АКТГ, липидный спектр, крысы.

## CHANGES OF STRESS HORMONES LEVELS AND SERUM LIPID SPECTRUM INDICATORS OF RATS IN ACUTE CEREBRAL ISCHEMIA

*T. N. Chubukova, T. S. Ugolnick*

**Gomel State Medical University**

**Objective:** to study the changes of stress hormones levels and serum lipid spectrum indicators of Wistar male rats in acute cerebral ischemia (ACI).

**Material and methods.** The study was performed on 40 mature Wistar male rats weighing 220–300 g. ACI simulation was performed by means of 3-hour chronic occlusion of bilateral common carotid arteries ( $n = 23$ ). The control group consisted of intact animals ( $n = 17$ ).

The levels of total cholesterol (TC, mmol/l), triglyceride (TG, mmol/l), high density lipoproteins (HDL, mmol/l), low density lipoprotein (LDL, mmol/l), lipoproteins of very low density (VLDL mmol/l), adrenocorticotrophic hormone (ACTH nmol/l), and cortisol (nmol/l) were assessed in the serum of the rats. Atherogenic index (AI) was calculated according to the formula:  $AI = (TC - HDL) / HDL$ .

**Results.** TC concentration in the serum of the rats of the experimental group was 1.1 times as high ( $p = 0.03$ ), the concentration of TG — 1.2 times as high ( $p = 0.012$ ), the concentration of VLDL — 2 times as high ( $p = 0.01$ ), cortisol concentration — 1.4 times as high ( $p = 0.02$ ) compared with the control group. The rats of the experimental group revealed a moderate inverse correlation between the levels of cortisol and index AI ( $p = 0.025$ ). The group of ACI rats observed a tendency of direct relation of ACTH with TG and LDL serum,  $p > 0.05$ . The correlation of ACTH and serum triglycerides in the rats of the control group was statistically significant ( $p = 0.012$ ).

**Conclusion:**

ACI during the period «therapeutic window» in rats is accompanied by a complex set of compensatory and adaptive reactions which may be characteristic of a generalized stress response.

**Key words:** acute cerebral ischemia, cortisol, ACTH, lipid spectrum, rats.

### **Введение**

По данным ВОЗ, Республика Беларусь входит в четверку стран Европейского региона с высокими показателями смертности трудоспособного населения от церебро-васкулярных заболеваний, наиболее значимым из которых является инфаркт мозга [1]. Исследования Institute for Health Metrics and Evaluation (США), проводимые с 1990 по 2010 гг., показали, что в Республике Беларусь на 15 % увеличился показатель потерянных лет жизни населения (от англ.: «years of life lost») от инфаркта мозга, что может быть связано с распространением факторов риска, которые относятся к управляемым, в частности, нарушением диеты, гиперхолестеринемией и стрессом [2].

Инфаркт мозга — это необратимый морфологический дефект, который проходит не-

сколько стадий формирования. На начальном его этапе развивается острая церебральная ишемия (ОЦИ), которая представляет собой динамический обратимый процесс метаболических и функциональных изменений в мозговой ткани. Проведение патогенетического лечения в период 3–6 часов от начала заболевания является наиболее эффективным, что позволило сформулировать концепцию «терапевтического окна» [3, 4].

Исследователи отводят значительную роль в патогенезе инфаркта мозга дислипидемии. Повышение концентрации липопротеидов низкой (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП) в крови, увеличение их проницаемости через сосудистую стенку приводит к атеросклеротическому повреждению сосудов и ишемии ткани мозга [5, 6].

У пациентов, перенесших инфаркт мозга, наблюдаются изменения липидного спектра сыворотки крови. Наиболее распространены: дислиппротеидемия со снижением липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия в сочетании со снижением ЛПВП [7]. В остром периоде инфаркта мозга в сыворотке крови пациентов увеличивается уровень общего холестерина (ОХ) и ЛПНП, снижается концентрация ЛПВП и аполипопротеина А1 [8]. В то же время исследованиями американских ученых показано, что повышение концентрации ЛПНП сыворотки крови связано со снижением риска инфаркта мозга [9]. Исследователи из Китая обнаружили увеличение ЛПВП в крови пациентов с лакунарным инфарктом мозга [10]. Таким образом, данные об изменениях липидного спектра сыворотки крови при инфаркте мозга неоднозначны.

Большинством исследователей показатели липидного спектра рассматриваются как предикторы инфаркта мозга, влияющие на прогноз развития заболевания. Однако гораздо меньше уделяется внимания тому факту, что ОЦИ — тяжелый патологический процесс, который может вызывать метаболические нарушения. Так, известно, что гипоксия тканей головного мозга приводит к дисфункции эндотелия сосудов, усилению образования оксида азота, повышению проницаемости сосудистой стенки для липопротеидов и сосудистому ремоделированию [11].

ОЦИ является патологическим процессом, который сопровождается генерализованной реакцией острого стресса и взаимосвязан с изменениями концентрации стресс-гормонов. По данным российских авторов, в остром периоде инфаркта мозга у пациентов наблюдается увеличение концентрации кортизола в венозной крови, которая прямо коррелирует с тяжестью заболевания [12]. В экспериментальных исследованиях ряда авторов показано, что крысы с низкой устойчивостью к стрессу более подвержены ишемии головного мозга, вызванной билатеральной окклюзией общих сонных артерий, по сравнению со стресс-устойчивыми животными. Это указывает на значительную роль стресс-гормонов в патогенезе ОЦИ [13, 14].

Действие гормонов стресса при ОЦИ рассматривается большинством исследователей как повреждающее, хотя потенциально они могут исполнять и адаптивную роль. Например, кортизол выполняет регуляторно-метаболическую и противовоспалительную. Метаболическая функция глюкокортикоидов связана в том числе с активацией липолиза и иных катаболических процессов, что сопровождается увеличением концентрации свободных жирных кислот в крови и изменениями липидного спектра сыворотки. Противовоспалительный эффект кортизола яв-

ляется механизмом, влияющим на масштабы повреждения органов и тканей.

Таким образом, изучение роли гормонов стресса в патогенезе изменений липидного спектра сыворотки крови при ОЦИ является проблемой, которая обладает актуальностью и новизной и нуждается во всестороннем исследовании.

#### **Цель исследования**

Изучить изменения показателей гормонов стресса и липидного спектра сыворотки крови крыс-самцов линии Wistar при острой церебральной ишемии (ОЦИ).

#### **Материалы и методы**

Исследование проводилось на 40 половозрелых крысах-самцах линии Wistar весом 220–300 г. Животные содержались в виварии на типовом рационе питания, со свободным доступом к пище и воде. Исследование одобрено этическим комитетом УО ГГМУ (заключение комитета по этике от 14.12.2009 г.) и проводилось с соблюдением принципов Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (Страсбург, Франция, 1986), Хельсинкской Декларации Всемирной медицинской ассоциации (Форталеза, Бразилия, 2013) [15, 16].

Экспериментальные животные были разделены на интактную ( $n = 17$ ) и опытную ( $n = 23$ ) группы. В опытной группе моделирование ОЦИ проводили путем двусторонней перевязки общих сонных артерий [17]. Крыс оперировали под общей ингаляционной анестезией с использованием диэтилового эфира. По срединной линии шеи делали надрез, последовательно рассекая кожу, подкожно-жировую клетчатку, поверхностную фасцию. Латерально от трахеи выделяли общие сонные артерии. Под каждой из них проводили иглу с 3/0 капроновой нитью, сосуды лигировали. Кожу ушивали узловыми швами. Через 3 часа после оперативного вмешательства крыс выводили из эксперимента путем декапитации.

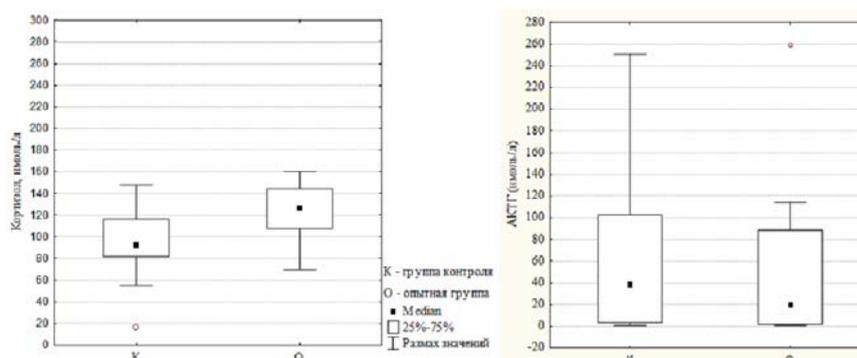
Пробу крови, взятую во время декапитации, объемом 5–10 мл отстаивали при комнатной температуре в течение 10 мин, центрифугировали 15 мин при 1500 об/мин на центрифуге ЦЛМН-Р10-01-Элекон (Россия). Биохимические показатели сыворотки крови и стресс-гормоны определяли на автоматическом биохимическом анализаторе «Cobas» 6000 («Roche Diagnostics», Швеция). Для оценки уровня АКТГ (нмоль/л) и кортизола (нмоль/л) использовали иммунохимический модуль Е601, для оценки концентрации ОХ (ммоль/л), ТГ (ммоль/л), ЛПВП (ммоль/л), ЛПНП (ммоль/л), ЛПОНП (ммоль/л) — биохимический модуль С501. Индекс атерогенности (ИА) рассчитывали по формуле:  $ИА = (ОХ - ЛПВП) / ЛПВП$ .

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета прикладного программного обеспечения «Statsoft (USA) Statistica», 8.0. В связи с тем, что распределение изучаемых показателей отличалось от нормального (критерий Шапиро-Уилка), для обработки данных использовали непараметрические методы и критерии. Анализ количественных показателей в двух независимых группах проводили с использованием критерия Манна-Уитни (U, Z). Для анализа взаимосвязей количественных показателей применяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена ( $r_s$ ). Данные описательной статистики по количественным

показателям в тексте и таблице приведены в виде медианы и квартилей — Me ( $Q_{25\%}$ ;  $Q_{75\%}$ ). Нулевую гипотезу отклоняли при уровне статистической значимости  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение**

Медиана концентрации кортизола в сыворотке крови у животных опытной группы составила 126,4 нмоль/л и была в 1,4 раза выше таковой в группе контроля ( $p = 0,014$ ). Медиана АКТГ в опытной группе крыс составила 19,0 нмоль/л, контрольной — 38,4 нмоль/л. Статистически значимых различий по концентрации АКТГ сыворотки крови выявлено не было (рисунок 1).



**Рисунок 1 — Концентрация кортизола и АКТГ в сыворотке крови крыс опытной и контрольной групп**

Активация ГННСА приводит к выработке АКТГ в гипофизе и стимулирует синтез надпочечниками кортизола. Увеличение концентрации кортизола у животных опытной группы является признаком активации ГННСА. В период «терапевтического окна» при ОЦИ кортизол по механизму обратной связи тормозит секрецию АКТГ в гипоталамусе [18, 19].

У крыс опытной группы наблюдали статистически значимые изменения липидного спектра сыворотки крови: концентрация ОХ увеличилась на 8,8 % ( $p = 0,03$ ), ТГ — на 19,7 % ( $p = 0,012$ ), ЛПОНП — в 2 раза ( $p = 0,01$ ) по срав-

нению с интактными животными. Результаты представлены в таблице 1.

Холестерин является непосредственным предшественником глюкокортикоидов и при стресс-реакции во время ОЦИ может появляться нейрогуморальный «запрос» на активацию его синтеза. Другой возможной причиной увеличения концентрации ОХ в сыворотке крови крыс опытной группы может являться разрушение клеточных мембран в ходе обширного гипоксического повреждения и активации процессов перекисного окисления в тканях головного мозга.

**Таблица 1 — Показатели липидного спектра сыворотки крови крыс опытной и контрольной групп**

№ п/п	Показатель, ед. изм.	Опыт (n = 23)	Контроль (n = 17)	U	Z	p
1	ОХ, ммоль/л	2,47 (2,27; 2,65)*	2,27 (2,02; 2,41)	124,5	-2,167	0,030
2	ТГ, ммоль/л	0,73 (0,66; 1,03)*	0,61 (0,58; 0,73)	105,5	-2,515	0,012
3	ЛПОНП, ммоль/л	0,22 (0,14; 0,27)*	0,11 (0,08; 0,17)	91,0	-2,569	0,010
4	ЛПВП, ммоль/л	1,81 (1,67; 1,99)	1,76 (1,58; 1,92)	170,0	-0,972	0,331
5	ЛПНП, ммоль/л	0,44 (0,30; 0,52)	0,39 (0,32; 0,45)	172,5	-0,906	0,364
6	ИА	0,3 (0,3; 0,4)	0,3 (0,2; 0,3)	162,5	-1,169	0,214

\*Различия между группами статистически значимы при  $p < 0,05$

Активация ГННСА при стрессе вызывает интенсификацию липолиза, что сопровождается высвобождением свободных жирных ки-

слот. Повышение ТГ в сыворотке крови при ОЦИ можно рассматривать как адаптивную реакцию печени для предупреждения накоп-

ления ТГ в гепатоцитах. Увеличение концентрации ЛПОНП в крови крыс опытной группы можно расценивать как компенсаторно-приспособительную реакцию, возникающую в ответ на повышение уровня ТГ в сыворотке. Транспорт эндогенных ТГ к периферическим органам является основной функцией ЛПОНП [20]. Полученные результаты согласуются с данными клинических исследований, которые показывают, что у пациентов в острый период инфаркта мозга наблюдается гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия [8].

Известно, что при стрессе увеличивается уровень ЛПНП наряду с увеличением глюкокортикоидов [18]. ЛПНП является транспортной формой холестерина, которая используется для биосинтеза кортизола. При увеличении концентрации кортизола в сыворотке крови во время ОЦИ возрастает потребность в ЛПНП как в структурном компоненте. Отсутствие статистически значимых различий по содержанию

ЛПНП в сыворотке крови животных опытной и контрольной групп может быть обусловлено расходом этого липопротеида у крыс, перенесших ОЦИ, для биосинтеза кортизола.

При проведении корреляционного анализа между содержанием стресс-гормонов и показателями липидного спектра сыворотки крови в контрольной и опытной группах были выявлены статистически значимые взаимосвязи. В опытной группе животных это была взаимосвязь концентрации кортизола с ИА и концентрации АКТГ с ЛПНП, а у животных контрольной группы — взаимосвязь между содержанием АКТГ и уровнем ТГ.

При проведении корреляционного анализа была выявлена обратная умеренной силы статистически значимая взаимосвязь между концентрацией кортизола сыворотки крови и ИА в опытной группе животных ( $r_s = -0,467$ ;  $p = 0,025$ ). В контрольной группе данная взаимосвязь не была статистически значимой (рисунок 2).

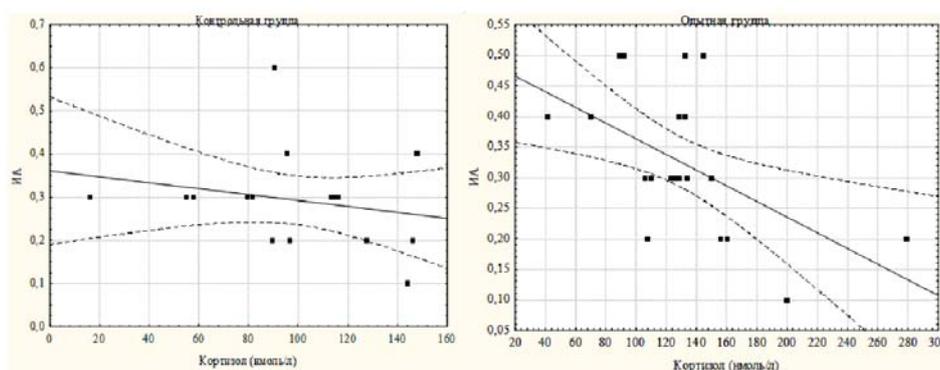


Рисунок 2 — Взаимосвязь между ИА и концентрацией кортизола в сыворотке крови крыс опытной и контрольной групп

В норме у крыс линии Wistar холестерин присутствует преимущественно в составе ЛПВП, а в ЛПОНП содержится всего лишь около 10 % от ОХ [21]. В опытной группе крыс относительно контрольной концентрация ОХ в сыворотке крови увеличивается на 8,8 %, ЛПОНП — в 2 раза. Отсутствие же статистически значимых различий между группами по показателю ИА при наличии различий по концентрации ОХ и ЛПОНП мы связываем с низкой долей ЛПОНП как фракции ОХ. Наибольший вклад вносит ЛПВП. Кроме того, в литературных источниках имеются сведения о способности глюкокортикоидов снижать активность 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазы и лимитировать синтез холестерина, входящего в состав ЛПНП и ЛПОНП [22].

В опытной группе выявлена тенденция к наличию обратной взаимосвязи между концентрацией АКТГ и ЛПНП в сыворотке крови ( $r_s = -0,413$ ;  $p = 0,05$ ). Активация ГГНСА при стрессе

вызывает увеличение продукции АКТГ. АКТГ стимулирует синтез кортизола в надпочечниках. При этом биосинтез кортизола сопровождается расходом ЛПНП как структурного компонента.

Данные корреляционного анализа между АКТГ и ТГ приведены на рисунке 3.

У крыс с ОЦИ была выявлена тенденция к наличию прямой взаимосвязи концентрации АКТГ и ТГ ( $r_s = 0,386$ ;  $p = 0,076$ ) в сыворотке крови. В контрольной группе данная взаимосвязь была статистически значима ( $r_s = 0,592$ ;  $p = 0,012$ ).

Взаимосвязь АКТГ с уровнем ТГ сыворотки крови крыс контрольной группы обусловлена влиянием данного гормона на мобилизацию жиров. АКТГ усиливает липолиз живой ткани с образованием свободных жирных кислот, которые используются для синтеза ТГ [23]. Отсутствие статистически значимой взаимосвязи между уровнем АКТГ и ТГ в опытной группе животных через 3 часа после ОЦИ может быть обусловлено тем, что при стрессе наблюдается нарушение механизмов обратных связей [18].

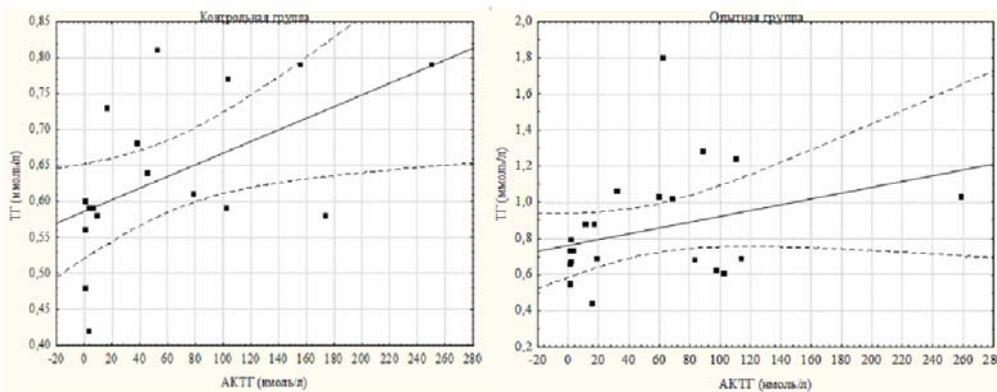


Рисунок 3 — Взаимосвязь концентрации АКТГ и ТГ сыворотки крови крыс опытной и контрольной групп

### Выводы

1. ОЦИ в период «терапевтического окна» у крыс сопровождается сложным комплексом компенсаторно-приспособительных реакций, которые могут быть характерны для генерализованного стрессорного ответа.

2. У животных опытной группы через 3 часа после ОЦИ происходит активация ГННСА, что приводит к повышению концентрации кортизола в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой ( $p = 0,02$ ).

3. Через 3 часа после ОЦИ наблюдается увеличение концентрации ОХ ( $p = 0,03$ ), ТГ ( $p = 0,012$ ) и ЛПОНП ( $p = 0,01$ ) в сыворотке крови крыс относительно интактных животных.

4. Изменения липидного спектра и гормонов стресса в крови крыс через 3 часа после ОЦИ обуславливают появление взаимосвязи сыровоточного кортизола с ИА ( $r_s = -0,467$ ;  $p = 0,025$ ).

В опытной группе животных через 3 часа после ОЦИ наблюдается явление исчезновения обратных связей между АКТГ и показателями липидного спектра, присутствующими у крыс контрольной группы.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. European detailed mortality database [Электронный ресурс] / WHO Regional Office for Europe. — WHO, 2015. — Режим доступа: <http://data.euro.who.int/dmdb/>. — Дата доступа: 12.08.2015.
2. The Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study [Электронный ресурс] / Institute for Health Metrics and Evaluation. — University of Washington, 2015. — Режим доступа: [http://www.healthdata.org/sites/default/files/files/country\\_profiles/GBD/ihme\\_gbd\\_country\\_report\\_belarus.pdf](http://www.healthdata.org/sites/default/files/files/country_profiles/GBD/ihme_gbd_country_report_belarus.pdf). — Дата доступа: 19.08.2015.
3. Гусев, Е. И. Ишемия головного мозга / Е. И. Гусев, В. И. Скворцова. — М.: Медицина, 2001. — 328 с.
4. Haddad, G. G. Brain hypoxia and ischemia / G. G. Haddad, Sh. P. Yu. — New York: Humana Press, 2009. — 345 p.
5. Risk factors for ischemic stroke – a case control study / V. Sorganvi [et al.] // International journal of advanced biological research. — 2014. — Vol. 4, № 1. — P. 9–12.
6. Волошин, П. В. Эндотелиальная дисфункция при цереброваскулярной патологии / П. В. Волошин, В. А. Малахов, А. Н. Загородняя. — Харьков, 2006. — 92 с.
7. Липовецкий, Б. М. Дислипидемии, атеросклероз и их связь с ишемической болезнью сердца и мозга / Б. М. Липовецкий. — Санкт-Петербург: Эко-Вектор. — 65 с.

8. Питание как фактор риска нарушения липидного обмена у пациентов, перенесших острый инфаркт мозга / Н. Л. Баукова [и др.] // Здоровье и окружающая среда: сб. науч. тр. — Минск: РНМБ, 2014. — Т. 1, Вып. 24. — 300 с.

9. Lipid profil components and risk of ischemic stroke: the Northern Manhattan Study (NOMAS) / J. Z. Willey [et al.] // Neurology. — 2009. — Vol. 66, № 11. — P. 1400–1406.

10. Paradoxal elevation of high density lipoprotein cholesterol in association with lacunar-type cerebral infarction / G.-L. Meng [et al.] // Medical Science Monitor. — 2015. — № 21. — P. 1872–1878.

11. Boroujerdi, A. Defining the critical hypoxic threshold that promotes vascular remodeling in the brain / A. Boroujerdi, R. Milner // Experimental Neurology. — 2015. — № 3. — P. 132–140.

12. Чарикова, И. А. Эмоциональные нарушения у больных в остром периоде ишемического инсульта / И. А. Чарикова, Н. Н. Ахтямов, Л. И. Волкова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. — 2013. — № 3. — С. 36–40.

13. Дельтатан облегчает ишемию головного мозга при стрессорных нагрузках: экспериментальное исследование / Е. В. Коплик [и др.] // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». — 2009. — № 2. — С. 11–18.

14. Судаков, К. В. Системные основы эмоционального стресса / К. В. Судаков, П. Е. Умрюхин. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 112 с.

15. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and scientific purposes. Strasbourg, 18.III.1986. — European Treaty Series. — № 123.

16. WMA Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects // 64th WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil, October 2013 [Электронный ресурс] / World Medical Association. — Ferney-Voltaire, 2015. — Режим доступа: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>. — Дата доступа: 30.07.2015.

17. Laser-doppler scanning of local cerebral blood flow and reserve capacity and testing of motor and memory function in a chronic 2-vessel occlusion model in rats / P. T. Ulrich [et al.] // Stroke. — 1998. — Vol. 29, № 11. — P. 2412–2420.

18. Жигулина, В. В. Биохимический ответ организма на стресс (обзор литературы) / В. В. Жигулина // Верхневолжский медицинский журнал. — 2014. — Т. 12, Вып. 4. — С. 25–30.

19. Влияние иммобилизации на показатели стресс-реакции у крыс и собак / Т. А. Томова [и др.] // Вестник Томского государственного университета. — 2014. — № 1. — С. 183–198.

20. Курашвили, Л. В. Липидный обмен при неотложных состояниях / Л. В. Курашвили, В. Г. Васильков. — Пенза, 2003. — 198 с.

21. Cantafora, A. Characterization of lipoprotein fraction isolated from plasma of male Wistar rats by gradient ultracentrifugation / A. Cantafora, E. Bravo, Ch. Ch. Yan // Experimental biology and medicine. — 1993. — Vol. 204. — P. 90–96.

22. Bernini, F. Safety of HMG-CoA reductase inhibitors: focus on atorvastatin / F. Bernini, A. Poli, R. Paoletti // Cardiovascular drugs and therapy. — 2001. — № 15. — P. 211–218.

23. Нарушение обменных процессов в печени крыс под действием стресса / С. Е. Фоменко [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. — 2013. — № 2. — С. 67–70.

Поступила 28.08.2015