

Выявлена статистически значимая разность между группами в фазу II и III, которая должна быть обусловлена взаимодействием коллагеновых и эластиновых волокон.

Свойства деформации и прочности, с которыми связана растяжимость, зависят от плотности расположения соединительнотканых волокон: чем более плотно они расположены, тем больше потенциал растяжения, чем более свободно расположены волокна, тем прочнее кожа.

Со свойствами сократимости связана волнистость и муаровость: чем более закручены соединительнотканые волокна, тем лучше сокращается кожа.

Статистически значимой прямой или обратной связи сократимости и растяжимости мы не обнаружили, тем не менее способность к деформации и упругость оказались больше в области эпигастрия, сокращалась лучше кожа гипогастрия. В эпигастрии большая извитость соединительнотканых волокон соответствовала меньшей деформации и лучшему сокращению образцов кожи. Таким образом, результаты механических и гистологических исследований имеют единое направление.

Выводы

1. Механические свойства кожи определяются не волокнами отдельного вида, а их взаимным расположением и влиянием друг на друга, т. е. архитектоникой соединительнотканых волокон.

2. Эти свойства динамичны и изменяются по мере перестройки соединительнотканых волокон под действием внешних и внутренних сил.

3. Свойства сократимости и растяжимости кожи хотя и обусловлены одними и теми же микроанатомическими структурами, зависят от разных характеристик соединительнотканых волокон и не имеют прямой зависимости. Наблюдается некоторая тенденция к обратной зависимости этих свойств в совокупности. Однако в отдельно взятом случае, зная одно свойство, невозможно предсказать второе.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Лимберг, А. А. Планирование местнопластических операций / А. А. Лимберг. — Л.: МЕДГИЗ, 1963. — 590 с.
2. Cordes, S. Tissue Expanders / S. Cordes, K. H. Calhoun, F. B. Quinn // UTMB Dept. of Otolaryngology Grand Rounds [Electronic resource]. — 1997. — Mode of access: <http://www.utmb.edu/otoref/grnds/tissue-expand.html>. — Date of access: 10.01.2009.
3. Hendriks, F. M. Mechanical Behaviour of Human Skin in Vivo: A Literature Review / F. M. Hendriks // Nat.Lab. Unclassified Report 2001/820 [Electronic resource]. — 2001. — Mode of access: www.extra.research.philips.com/publ/rep/nl-ur/NL-UR2001-820.pdf. — Date of access: 10.01.2009.
4. Пейпл, А. Д. Пластическая и реконструктивная хирургия лица / Под ред. А. Д. Пейпла; пер. с англ. — М.: БИНОМ, 2007. — С. 52.
5. Федоров, А. Е. О механических свойствах кожи человека / А. Е. Федоров, В. А. Самарцев, Т. А. Кириллова // Российский журнал биомеханики. — 2006. — Т. 10, № 2. — С. 24–42.
6. Finite element crash simulations of the human body: Passive and active muscle modelling / S. Mukherjee [et al.] // Sadhana. — 2007. — Vol. 32, № 4. — P. 409–426.
7. Non-invasive prediction of skin flap shrinkage: A new concept based on animal experimental evidence / K.H. Lim [et al.] // Journal of Biomechanics. — 2008. — Vol. 41, № 8. — P. 1668–1674.
8. Серов, В. В. Соединительная ткань (функциональная морфология и общая патология) / В. В. Серов, А. Б. Шехтер. — М.: Медицина, 1981. — 312 с.
9. Effects of subcutaneous expansion on the mechanical properties of porcine skin / S. M. Belkoff [et al.] // Journal of surgical research. — 1995. — Vol. 58, № 2. — P. 117–123.

Поступила 13.08.2009

УДК 616-091.818:616.83-005.4

МЕХАНИЗМЫ АПОПТОЗА ПРИ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Т. С. Угольник, Т. Н. Чубукова

Гомельский государственный медицинский университет

В статье представлен литературный обзор, обобщающий современные данные о механизмах апоптоза, который развивается вследствие ишемии головного мозга.

Ключевые слова: ишемия головного мозга, инфаркт мозга, апоптоз, Aif, микроэлементы, металлотионеины, половой диморфизм, PARP, NO.

MECHANIZMS OF APOPTOSIS IN CEREBRAL ISCHEMIA

T. S. Ugolnick, T. N. Chubukova

Gomel State Medical University

The article consists of the literary review, which summarized current data about mechanisms of apoptosis, in consequence of the developing cerebral ischemia.

Key words: cerebral ischemia, cerebral infarction, apoptosis, Aif, methallothioneins, micronutrients, sexual dimorphism, PARP, NO.

Введение

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) включают различные формы острых и хронических расстройств мозгового кровообращения, сопровождаются стойкими последствиями и являются одной из наиболее актуальных проблем современной ангионеврологии [1].

По данным ВОЗ за 2009 г., ЦВЗ приводят к значительным трудовым потерям, являются ведущей причиной инвалидизации населения, занимают второе место в структуре общей смертности, что определяет научную и социально-экономическую значимость проблемы.

Смертность от ЦВЗ в странах СНГ наиболее высокая: стандартизованный коэффициент смертности (СКС) достигает 225,42 на 100 тыс. населения. В Российской Федерации у мужчин он составляет 324,4, у женщин — 238,6 на 100 тыс. населения, в Украине соответственно: 210,2 и 147,2. В Республике Беларусь показатели смертности также высокие (190,6 — у мужчин и 122,9 — у женщин). В странах Европейского Союза показатели смертности от сосудистых заболеваний головного мозга на порядок ниже и достигают 60,8 на 100 тыс. населения, составляя во Франции 34,6 у мужчин и 25,5 — у женщин, в Швеции соответственно 47,6 и 40,0, в Англии — 49,4 и 46,6 [2].

Одной из наиболее тяжелых форм ЦВЗ является инсульт [3]. Инсульт — это клинический синдром, представленный очаговыми и (или) общемозговыми нарушениями, которые развиваются внезапно вследствие острого нарушения мозгового кровообращения и сохраняются не менее 24 ч или заканчиваются смертью больного в эти или более ранние сроки [4].

По данным American Heart Association (2009 г.), наиболее распространенным типом инсульта (до 87 % случаев) является инфаркт мозга. В связи с этим большое количество современных научных работ посвящено изучению патогенеза церебральной ишемии и инфаркта мозга [5, 6, 7, 8, 9, 10]. Значительный интерес представляют работы по изучению апоптоза — процесса, на фоне которого развивается каскад биохимических реакций [11, 12, 13, 14, 15]. По данным В.И. Скворцовой [9], ранние признаки апоптоза при церебральной ишемии наблюдаются уже после 1–2 ч от начала инфаркта, выраженные проявления — спустя 12 ч, максимальные — на 2 и 3 сут.

Апоптотические изменения в клетках нервной ткани при инфаркте мозга наблюдаются в зоне пенумбры и представлены сморщиванием клетки, конденсацией и фрагментацией ядра, разрушением цитоскелета, буллезным выпячиванием клеточной мембраны [9, 11, 15]. Пенумбра, или зона «ишемической полутени» соответствует перифокальной зоне инфаркта.

Она формируется вокруг «ядерной» (центральной) зоны ишемии [13, 8, 10]. При фокальной ишемии мозга большинство апоптотических клеток определяется вдоль внутренней границы ишемического ядра [5]. Апоптоз клеток и другие последствия ишемии участвуют в доформировании очага инфаркта в зоне пенумбры [8, 9]. В связи с этим изучение механизмов апоптоза в перспективе позволит создавать новые фармакологические препараты и применять терапевтические методики, ориентирующие свое воздействие на механизм медленной клеточной гибели, способные продлить период «терапевтического окна» [6, 9, 13]. Продолжительность «терапевтического окна» — периода, в течение которого возможно восстановление функций нейронов в области «ишемической полутени», обычно определяется 3–6 ч от начала инсульта [8, 16].

В настоящее время не существует единого мнения о влиянии половых различий на механизмы апоптоза при инфаркте мозга, недостаточно изучена роль белков металлотионеинов и микроэлементов в этих процессах [6, 17, 18]. В связи с этим целью обзора стало обобщение современных данных о механизмах апоптоза, развивающегося вследствие ишемии головного мозга.

Ишемия головного мозга является одним из результатов снижения мозгового кровотока и ограничения поступления кислорода к его тканям. Этот процесс относится к числу наиболее распространенных причин нарушений функций мозга. Тотальная церебральная ишемия является следствием остановки сердца, грубых нарушений ритма, выраженной системной артериальной гипертензии, фокальная (локальная) — возникает при нарушении кровообращения в отдельном сосудистом бассейне головного мозга. Церебральная ишемия является основополагающим процессом патогенеза инфаркта мозга [8].

Патогенез ишемии мозга можно выразить в виде схемы патобиохимических каскадов:

- 1 этап — снижение мозгового кровотока;
- 2 этап — глутаматная эксайтоксичность;
- 3 этап — внутриклеточное накопление кальция;
- 4 этап — активация внутриклеточных ферментов;
- 5 этап — повышение синтеза NO и развитие оксидантного стресса;
- 6 этап — экспрессия генов;
- 7 этап — отдаленные последствия ишемии (реакции местного воспаления, микроваскулярные нарушения, повреждение гематоэнцефалического барьера);
- 8 этап — апоптоз [19].

Апоптоз играет важную роль в механизмах повреждения ткани мозга. Термин «апоптоз»

впервые был упомянут в классическом труде J. F. Kerr в 1972 г. и дословно означает «опадание листьев». Апоптоз является генетически запрограммированным универсальным механизмом клеточной гибели, при котором происходит разделение клетки на части в виде апоптотических тел [12, 14, 19]. Этот механизм связан с генетически определенной элиминацией клеток и отвечает за гибель клеток в нормальных и патологических условиях [14].

Механизм клеточной гибели путем апоптоза состоит из двух этапов: фазы формирования и проведения апоптотических сигналов, а также фазы, при которой происходит разрушение клеточных структур. В каскаде реакций апоптотической гибели принимают участие цистеинсодержащие протеазы — каспазы, которые находятся в клетках в неактивном состоянии [15]. В настоящее время выделяют три группы каспаз: активаторы цитокинов (каспазы 1, 4, 5, 13), каспазы-индукторы (2, 8, 9, 10), каспазы-эффекторы (3, 6, 7). Проведение апоптотических сигналов осуществляется каспазами-индукторами, а демонтаж клеточных структур — каспазами-эффекторами [14].

Существует два основных пути проведения апоптотических сигналов: внешний и внутренний. Внешний сигнальный путь является рецепторно-опосредованным. Инициация апоптоза осуществляется при участии рецепторов, членов суперсемейства фактора некроза опухоли (TNF) и соответствующих лигандов. Наиболее известными из них являются FasL/FasR, TNF- α /TNFR1, Apo3L/DR3, Apo2L/DR4, Apo2L/DR5. Связывание рецепторов с лигандами приводит к активации каспазы-8. Внутренний сигнальный путь опосредован нерцепторными стимулами: ионизирующим излучением, токсическими агентами, глюкокортикоидами и другими факторами, которые повреждают ДНК клетки. Вследствие этого активируется ген проапоптотического белка p53 и гены семейства bcl-2 (Bcl-10, Bax, Bak, Bid, Bad, Bim, Bik, Blk). Белки этих генов индуцируют повышение проницаемости мембраны митохондрий и выход в цитозоль цитохрома С, апоптоз-индуцирующего фактора (Aif) и ДНКазы. Цитохром С активирует цитозольный белок АРАF-1, образуя апоптосому, в которой происходит активация каспазы-9 [11, 14]. Активированные эффекторные каспазы осуществляют демонтаж клеточных структур: реорганизацию цитоскелета, разрыв ядерной мембраны, фрагментацию ДНК [14].

В настоящее время в литературе значительное внимание уделяется роли Aif в апоптозе, в том числе и при инсульте. С. Culmse et al. на модели экспериментального инфаркта мозга, проводимой на мышах, а также на модели экспериментальной ишемии *in vitro* с исполь-

зованием клеточных культур было показано, что Aif играет одну из ключевых ролей в механизме апоптоза при ишемии нервной ткани. Апоптоз нейронов *in vitro* был индуцирован токсическим действием глутамата и использованием среды со сниженной концентрацией кислорода и глюкозы (OGD). Введение ингибитора Aif-SirNa (Small inhibitory RNA) приводило к снижению экспрессии Aif, вследствие чего апоптоз нейронов, опосредованный действием глутамата и OGD, был редуцирован на 37 и 60 % соответственно ($p < 0,01$). Индуцирование апоптоза посредством транзиторной окклюзии средней мозговой артерии (СМАО) у мутантных мышей Harlequin, характеризующихся низким уровнем экспрессии Aif, приводило к снижению объема зоны инфаркта ($p < 0,03$) по сравнению с мышами контрольной группы. Таким образом, снижение экспрессии Aif приводит к редукции апоптоза при инфаркте мозга и, возможно, является потенциальной целью для проведения нейропротекции.

Многие факторы могут выступать в качестве ингибиторов и активаторов апоптоза, в том числе и микроэлементы [11].

Микроэлементы (МЭ) — это группа химических элементов, которые существуют в диапазоне ионных концентраций 10^{-8} – 10^{-10} моль/мл и входят в состав подавляющего большинства кофакторов ферментов, факторов транскрипции и ДНК-обслуживающего аппарата. По своему значению для обеспечения жизнедеятельности микроэлементы разделяются на эссенциальные (Fe, Cu, Mn, Li, Co, Cr, Zn, I, Se, Mo), условно-эссенциальные (Sn, B, As, Ni, Si, V), токсичные (Cd, Ba, Pb, Al, Bi, Hg, Tl), потенциально токсичные (Ti, Te, Pd, W, Zr, Ag, Br, Au) и малоизученные (Sc, Ge, Y, Sb, Cs, Ga, Rb, Sr, Nb, Rh, Ru, La, Ir, Pt, U, Os) [20].

Изучению спектра микроэлементов при мозговых инсультах посвящено большое количество работ [17, 20, 21]. Значительный интерес представляют работы по изучению их влияния на апоптоз нервных клеток. Важную роль в регуляции этого процесса играют цинк, железо и медь, между которыми существуют сложные антагонистические взаимоотношения [17].

Известно, что микроэлементы, в зависимости от концентрации, способны ингибировать или активировать процесс апоптоза клеток в разных органах и тканях. Ионы цинка, в зависимости от концентрации, оказывают различное влияние на апоптоз нейронов и эндотелиальных клеток сосудов. В концентрации от 0,05 до 2 мкмоль/л ионы цинка вызывают активацию апоптоза нейронов за счет стабилизации транскрипционных факторов, стимуляции продукции амилоидного белка, торможения ферментов, участвующих в деградации β -амилоида.

При концентрации от 2 до 0,05 моль/л ионы цинка вызывают торможение кальцийзависимых процессов, что ведет к активации апоптоза эндотелиальных клеток. В концентрации от 0,05 до 2 моль/л они стимулируют торможение апоптоза эндотелиальных клеток сосудов, вызывая стабилизацию митохондрий и активацию синтеза металлотioneинов.

Влияние цинка на апоптоз нейронов было продемонстрировано на экспериментальных моделях. М. Fujimura et al. индуцировали локальный ишемический инсульт у крыс, в результате чего было показано, что низкий уровень Cu-Zn-супероксиддисмутазы сопровождается ишемическим повреждением мозга и инициирует ускоренный выход из митохондрий нейронов цитохрома C, что способствует развитию апоптоза [17].

Экспериментальные исследования, проведенные А. Calderone et al., продемонстрировали, что цинк является триггером нейрональной смерти при ишемии мозга [22]. Применение хелатора цинка Са-ЭДТА блокировало ранние стадии апоптоза гиппокампальных нейронов (CA-1) за счет снижения уровня цитохрома C и активности каспазы-3.

Железо входит в состав коферментов дыхательной цепи митохондриальной мембраны нервных клеток. Избыток свободных ионов железа активирует свободнорадикальные механизмы окислительного стресса, которые стимулируют нейрональную клеточную гибель. Экспериментальные исследования показали, что трехкратное введение хелатора железа Deferoxamine в дозе 6 мг интраназально за 48 ч до проведения СМАО уменьшает объем инфаркта на 55% по сравнению с контролем. При ишемии мозга происходит высвобождение железа из транспортных белков: ферритина и трансферина. Вследствие этого транспортные белки приобретают способность связывать ионы токсических металлов (Al^{3+} , Ga^{3+} и др.). Токсические металлы вызывают апоптоз эндотелиальных и периваскулярных клеток, что нарушает систему детоксикации металлов и транспорт эссенциальных микроэлементов нейронам. Таким образом, железо является физиологическим активатором апоптоза при церебральной ишемии [17].

Медь является кофактором более чем 30 различных ферментов, в том числе церулоплазмينا и медь-цинксодержащей супероксиддисмутазы, утилизирующей свободные радикалы. Этот микроэлемент вызывает оксидативную модификацию липопротеидов низкой плотности, что приводит к апоптозу нейронов. Инкубация НерG2 клеток с 1,10-фенантролином-Су также индуцирует фрагментацию ДНК и апоптоз клеток в эксперименте. Медь выполняет не только проапоптотическую функцию, но и

способствует ингибированию апоптоза посредством белков металлотioneинов [17].

Металлотioneины (MT) — это богатые цистеином низкомолекулярные протеиды, содержащие цинк и медь, которые выполняют в организме защитную и транспортную функцию. MT транспортируют эти микроэлементы в нервную ткань, связывают токсические металлы, а затем выводят их в кровь [17]. Соединяясь со свободными ионами железа, MT предотвращают воздействие оксидантного стресса на клетки [25].

В настоящее время выделяют 4 класса MT (MT-1, 2, 3, 4). Кодирование этих белков осуществляется функциональными генами, располагающимися в регионе 13q хромосомы 16 [23]. Гены MT-1 и MT-2 экспрессированы в большинстве тканей организма человека, включая нервную ткань. Экспрессия генов MT-3 и MT-4 наблюдается преимущественно в нервной ткани и плоском эпителии [18, 24].

Защитная роль MT была продемонстрирована на экспериментальных моделях ишемии [23]. Самцам трансгенных мышей MT-TG, для которых характерна повышенная экспрессия MT, и контрольной группе мышей Wild-type (WT) производилась окклюзия правой средней мозговой артерии в течение 45 мин. Было выявлено, что объем инфаркта у MT-TG мышей меньше на 42 % по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$). Поведенческие тесты, проведенные через 3 недели после реперфузии, выявили более высокую моторную активность MT-TG мышей по сравнению с активностью животных контрольной группы ($p < 0,05$). Таким образом, высокая экспрессия MT является фактором защиты при ишемии, который коррелирует со способностью экспериментальных животных к выздоровлению [18].

Половые различия

Изучению половых различий при инсульте посвящено большое количество исследований [6, 26, 27, 28, 29, 30], которые привели к новому пониманию процесса апоптоза при церебральной ишемии [6].

По данным L.Ch. Turtzo et al. [26], инсульт встречается с большей частотой у мужчин в возрасте до 85 лет и у женщин старше этого возраста. Для женщин характерно более тяжелое течение инсульта, более распространен выход на инвалидность, чем у мужчин. В возрастном диапазоне от 40 до 68 лет повторные инсульты чаще наблюдаются у женщин (22 %), чем у мужчин (13 %). В возрасте старше 69 лет частота повторных случаев инсультов уравнивается.

Известно, что у женщин в пременопаузальном периоде риск развития инсульта ниже, чем у мужчин аналогичного возраста. В постменопаузальном периоде этот риск возраста-

ет и становится выше, чем у мужчин. В связи с этим проводилось большое количество исследований с целью выяснения нейропротекторной роли женских половых гормонов при инсульте [26]. Результаты данных мета-анализа [28] свидетельствуют о том, что заместительная гормональная терапия у женщин ассоциирована с повышением риска тотального инсульта [OR = 1,29; 95 % CI 1,13–1,47]. При проведении гормональной терапии выход на инвалидность и риск развития инсульта со смертельным исходом выше [OR = 1,56; 95 % CI 1,11–2,20], чем благоприятный исход [OR = 1,23; 95 % CI 1,06–1,44].

Экспериментальные исследования указывают на то, что женские половые гормоны оказывают нейропротекторный эффект на животных при инсульте. F. Liu et al. [29] показали на экспериментальной модели инфаркта мозга, что введение ингибиторов каспаз мышам линии C57BL/6 приводит к различным исходам заболевания у самцов и самок мышей разных возрастных групп. Мышам в возрасте 9–12 недель проводилась СМАО в течение 90 мин. В первую опытную группу вошли самцы, во вторую — самки, в третью — самки с овариоэктомией, в четвертую — самки с овариоэктомией, которым проводилось лечение 17- β -эстрадиолом. В период реперфузии мышам производилось введение ингибитора каспаз (Q-VD-OPh). Вследствие проведенной гормональной терапии у мышей четвертой группы объем инфаркта был меньше по сравнению с другими группами ($p < 0,05$). Результаты исследования свидетельствуют о том, что эстрадиол оказывает нейропротекторный эффект на организм самок мышей при инсульте. При сравнении объема инфаркта у мышей разного возраста и пола было выявлено, что у самцов в возрасте 16 месяцев объем повреждения меньше, чем у 12-недельных самцов. Однако у зрелых мышей наблюдался более выраженный неврологический дефицит и более низкие показатели выживаемости по сравнению с молодыми. У зрелых самок статистически значимых отличий по сравнению с молодыми самками выявлено не было.

В отечественной и зарубежной литературе, посвященной изучению влияния половых гормонов на патогенез инфаркта мозга, значительное внимание уделяется механизмам апоптоза. Экспериментальные данные указывают на то, что исход инсульта зависит от биологического пола, воздействия половых гормонов и путей клеточной гибели. Предполагается, что у мужчин клеточная гибель происходит вследствие активации нейрональной синтазы оксида азота (nNOS). Увеличение уровня NO и пероксинитрита (ONOO) приводит к повреждению ДНК и последующей активации поли-АДФ-рибоза полимеразы-1 (PARP-1). PARP является

энзимом, принимающим участие в репарации ДНК. Вследствие активации PARP расходуется большое количество NAD^+ , что приводит к истощению энергетических запасов клетки и выходу апоптоз-индуцирующего фактора (Aif) из митохондрий. На экспериментальных моделях инсульта было показано, что апоптоз клеток, опосредованный действием NO, наблюдается у самцов животных, а также в первичных нейрональных клетках смешанного пола. У самок апоптотическая гибель клеток происходит вследствие активации цитохрома C и каспаз [6, 29, 30].

Различия путей апоптотической гибели клеток в зависимости от пола были отражены в экспериментальных исследованиях. L. D. McCullough et al. показали, что прерывание апоптотического пути клеточной гибели, обусловленного активацией NO и PARP, оказывает нейропротекторный эффект только на самцов экспериментальных животных.

Нокаутным мышам (nNOS $^{-/-}$) и мышам Wild-type (WT) проводилась СМАО, в результате чего у самцов опытной и контрольной группы не было выявлено различий в объеме инфаркта. У самок опытной группы повреждение нервной ткани было более выражено по сравнению с группой контроля. Введение ингибитора nNOS (7-нитроиндозола) в дозе 25 мг/кг мышам WT приводило к увеличению размера инфаркта мозга у самок по сравнению с самцами. Нокаутные самки мышей (PARP1 $^{-/-}$) были менее устойчивы к ишемическому повреждению по сравнению с самками группы контроля, в отличие от самцов. Лечение ингибитором PARP (PJ-34) в дозе 34,1 мг/кг также приводило к увеличению ишемического повреждения у самок по сравнению с самцами.

Таким образом, ингибирование путей апоптоза, обусловленных активацией NO и PARP, оказывает нейропротекторный эффект только у самцов экспериментальных животных, что подтверждает существование разных путей апоптотической гибели, зависящих от пола.

Заключение

Таким образом, инфаркт мозга является многофакторным заболеванием. Многие вопросы патогенеза инфаркта остаются малоизученными. Необходимо дальнейшее исследование влияния микроэлементов и металлосодержащих белков на апоптоз при инфаркте мозга с целью разработки более эффективных способов лечения. Выявление половых различий в механизмах инфаркта мозга остается актуальным вопросом в связи с тем, что позволяет уточнить патогенез заболевания.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Камчатнов, П. Р. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга в соответствии с МКБ-10 / П. Р. Камчатнов // Журн. неврологии и психиатрии. — 2000. — № 3. — С. 12–15.

2. База данных «Здоровье для всех» [Электронный ресурс] / Европейское региональное бюро ВОЗ. — Копенгаген, 2009. — Режим доступа: <http://www.euro.who.int/hfadb>. — Дата доступа: 10.06.2009.
3. Гусев, Е. И. Эпидемиология инсульта в России / Е. И. Гусев, В. И. Скворцова, Л. В. Стаховская // Журнал неврологии и психиатрии: прил. к журналу Инсульт. — 2003. — № 8. — С. 4–9.
4. Верещагин, Н. В. Принципы диагностики и лечения больных в остром периоде инсульта / Н. В. Верещагин, М. А. Пирадов, З. А. Суслина // Consilium Medicum. — 2001. — Т. 3, № 5. — С. 221–225.
5. Скороход, А. А. Инфаркт мозга: этиология и патогенез / А. А. Скороход, А. В. Борисов // Мед. журн. — 2006. — № 4. — С. 19–21.
6. Lang, J. T. Pathways to ischemic neuronal cell death: are sex differences relevant? / J. T. Lang, L. D. McCullough // Journal Translational Medicine. — 2008. — Vol. 6. — P. 33–43.
7. Механизм повреждения ткани мозга на фоне острой фокальной ишемии / В. И. Гусев [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии. — 1999. — № 5. — С. 55–60.
8. Гусев, В. И. Ишемия головного мозга / В. И. Гусев, В. И. Скворцова. — М.: Медицина, 2001. — 325 с.
9. Скворцова, В. И. Участие апоптоза в формировании инфаркта мозга / В. И. Скворцова // Журн. неврологии и психиатрии: прил. к журналу Инсульт. — 2001. — Вып. 2. — С. 12–18.
10. Скворцова, В. И. Механизмы повреждающего действия церебральной ишемии и новые терапевтические стратегии / В. И. Скворцова // Журн. неврологии и психиатрии: прил. к журналу Инсульт. — 2003. — Вып. 9. — С. 20–22.
11. Владимирская, Е. Б. Механизмы апоптотической смерти клеток / Е. Б. Владимирская // Гематология и трансфузиология. — 2002. — Т. 47, № 2. — С. 35–40.
12. Новиков, В. С. Программированная клеточная гибель / В. С. Новиков. — СПб.: Наука, 1996. — 276 с.
13. Церебральная ишемия и апоптоз / М. М. Одинак [и др.] // Сб. науч. тр. — СПб.: Военно-медицинская академия, 1998. — Т. 246: Физиологические и клинические проблемы апоптоза. — С. 184–196.
14. Elmore, S. Apoptosis: a review of programmed cell death / S. Elmore // Toxicologic Pathology. — 2007. — Vol. 35, № 4. — P. 495–516.
15. Cell death modalities: classification and pathophysiological implication / L. Galluzzi [et al.] // Cell Death and Differentiation. — 2007. — № 14. — P. 1237–1266.
16. Reperfusion differentially induces caspase-3 activation / C. Manabat [et al.] // Stroke. — 2003. — Vol. 34, № 1. — P. 207–213.
17. Кудрин, А. В. Микроэлементы в неврологии / А. В. Кудрин, О. А. Громова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 304 с.
18. Metallothionein in the central nervous system: roles in protection, regeneration and cognition / A. K. West [et al.] // Neurotoxicology. — 2008. — Vol. 29, № 3. — P. 488–502.
19. Эффективность церебромедина при лечении больных мозговым инсультом / Г. К. Недзьведь [и др.] // Сб. науч. тр. / НИИ неврологии, нейрохирургии и физиотерапии. — Мн.: Белорусская наука, 2003. — Вып. 5: Актуальные проблемы неврологии и нейрохирургии. — С. 101–107.
20. Улубиев, М. А. Изменения микроэлементов при ишемическом инсульте / М. А. Улубиев, А. Г. Маликова // Журн. неврологии и психиатрии: прил. к журналу Инсульт. — 2007. — Вып. 20. — С. 37–42.
21. Маликова, А. Г. Изменения спектра микроэлементов при геморрагическом инсульте / А. Г. Маликова, Н. М. Улубиев // Журн. неврологии и психиатрии. — 2008. — № 3. — С. 76–79.
22. Galasso, S. L. The role of the zinc in cerebral ischemia / S. L. Galasso, R. H. Dyck // Molecular Medicine. — 2007. — Vol. 13, № 7/8. — P. 380–387.
23. Evidence for a protective role of metallothionein-1 in focal cerebral ischemia / M. v. L. Compagne [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. — 1999. — Vol. 96, № 22. — P. 12870–12875.
24. Intracellular zinc release, 12-lipoxygenase activation and MAPK dependent neuronal and oligodendroglial death / Y. Zang [et al.] // Molecular Medicine. — 2007. — Vol. 13, № 7/8. — P. 350–355.
25. Baird, S. K. Metallothionein protects against oxidative stress induced lysosomal destabilization / S. K. Baird, T. Kurz, U. T. Brunk // Biochemical Journal. — 2006. — Vol. 394. — P. 275–283.
26. Turtzo, L. Ch. Sex differences in stroke / L. Ch. Turtzo, L. D. McCullough // Cerebrovascular Diseases. — 2008. — Vol. 26, № 5. — P. 462–474.
27. Sex differences in stroke: epidemiology, clinical presentation, medical care, outcomes / M. J. Reeves [et al.] // Lancet Neurology. — 2008. — Vol. 7, № 10. — P. 915–926.
28. Bath, Ph. M.W. Association between hormone replacement therapy and subsequent stroke: a meta-analysis / Ph. M.W. Bath, L. J. Gray // British Medical Journal. — 2005. — Vol. 330, № 7487. — P. 342–345.
29. Sex differences in caspase activation after experimental stroke / F. Liu [et al.] // Stroke. — 2009. — Vol. 40, № 5. — P. 1842–1848.
30. Hurn, P. D. Adult or perinatal brain injury. Does sex matter? / P. D. Hurn, S. J. Vannucci, H. Hagberg // Stroke. — 2004. — Vol. 36. — P. 193–195.

Поступила 01.09.2009

УДК 615.835.3

ЛЕЧЕБНЫЙ КИСЛОРОД: ОТ ФИЗИОЛОГИИ К ПРЕДПОСЫЛКАМ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ГИПЕРОКСИИ В РЕЖИМАХ «МАЛЫХ ДОЗ» В КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Д. П. Саливончик

Гомельский областной клинический кардиологический диспансер

Применение гипербарической оксигенации является патофизиологически обоснованным при лечении сердечно-сосудистых заболеваний ишемического генеза. Использование ГБО в «малых» (0,02–0,03 МПа) режимах при ИБС имеет значимое преимущество перед «большими» (0,25–0,3 МПа) режимами гипероксии.

Ключевые слова: гипербарическая оксигенация, ишемическая болезнь сердца, «малые» и «высокие» режимы гипероксии.

THE TREATMENT OXYGEN: FROM PHYSIOLOGY DO THE APPLICATION OF THE HYPEROXII IN THE «LITTLE» DOSES IN THE CLINICAL MEDICINE (REFERENCES REVIEW)

D. P. Salivonchik

Gomel Regional Clinical Cardial Dinspensary

HBO is pathophysiology based method in the medical treatment of the ischemical cardiovascular diseases. The application of the HBO in the «little» regimes in the ischemical disease of the card has important advantage in comparison with «high» regimes hyperoxii.

Key words: hyperbaric oxygenation, ischemic disease of the heart, «little» and «high» regimes hyperoxii.