

**МЕХАНІЗМИ ПОШКОДЖЕННЯ ГЕМАТОЕНЦЕФАЛІЧНОГО БАР'ЄРУ
ПРИ ГОСТРИХ ЦЕРЕБРАЛЬНИХ ІШЕМІЯХ ТА
НОВІ МОЖЛИВОСТІ ЇХ КОРЕКЦІЇ**

В.С. Личко, лікар;

О.І. Коленко*, канд. мед. наук, доцент

4-та міська клінічна лікарня, м. Суми;

**Медичний інститут Сумського державного університету, м. Суми*

З метою вивчення ефективності ЦДФ-холіну та його впливу на функціональні розлади гематоенцефалічного бар'єру при інфаркті головного мозку обстежено 121 хворого віком від 46 до 75 років, 60 з яких отримували 2000 мг розчину ЦДФ-холіну в/в струменево впродовж 10 діб. В ході дослідження ЦДФ-холін виявив позитивний ендотеліопротекторний ефект, який виражався у вигляді регресу рівнів ендотеліну-3 та альбуміну в спинномозковій рідині, що свідчить про корекцію змін ендотелію при інфаркті головного мозку.

Ключові слова: гематоенцефалічний бар'єр, ендотелін-3, альбумін

С целью изучения эффективности ЦДФ-холина и его влияния на функциональные расстройства гематоэнцефалического барьера при инфаркте головного мозга обследовано 121 больного в возрасте от 46 до 75 лет, 60 из которых получали 2000 мг раствора ЦДФ-холина в/в струйно в течение 10 суток. В ходе исследования ЦДФ-холин показал положительный эндотелиопротекторный эффект, который выразался в виде регресса уровней эндотелина-3 и альбумина в спинномозговой жидкости, что свидетельствует о коррекции изменений эндотелия при инфаркте головного мозга.

Ключевые слова: гематоэнцефалический барьер, эндотелин-3, альбумин

ВСТУП

Проблема гострих порушень мозкового кровообігу (ГПМК) є провідною для оцінки стану здоров'я населення в Україні [1, 2, 3]. Частота ГПМК в Україні варіює від 100 до 120 тисяч і більше протягом 1 року [4]. Останніми роками в Україні зберігається тенденція до зростання захворюваності на інсульт. У 2008 році захворюваність на мозковий інсульт в країні становила 278,2 на 100 тис. населення. При цьому 35,5% усіх випадків захворювання відбулося у людей працездатного віку [1]. У структурі мозкового інсульту провідні позиції належать інфаркту головного мозку (ІМ).

В останні десятиріччя з'явилися праці, що свідчать про динамічний характер структурно-функціональних змін у мозковій тканині внаслідок гострої ішемії, а також механізмах їх трансформації в ІМ [5, 6, 7, 8, 9, 10]. Проте, не зважаючи на це, ряд питань, що стосуються патогенезу ішемічного інсульту, залишається недостатньо вивченим. До них слід віднести структурно-функціональні зміни гематоенцефалічного бар'єру (ГЕБ) та судинного ендотелію у вигляді ендотеліальної дисфункції (ЕД) [7, 11- 15].

Каскад патофізіологічних реакцій, що відбуваються з перших хвилин розвитку гострої церебральної ішемії, приводить до вивільнення медіаторів запалення, прозапальних цитокінів, високоактивних вільних радикалів, які негативно впливають на міжклітинні структури, клітинні мембрани та на судинну стінку. При цьому відбувається пошкодження базальної судинної мембрани, щільних міжендотеліальних контактів, ендотеліальної вистилки церебральних судин та структур ГЕБ [1, 7, 16, 17].

Розвиток ЕД призводить до дисбалансу в системі вазорегуляції, що відображається у рівнях судинних констрикторів та дилататорів. Одним з

найпотужніших вазоконстрикторів є ендотелін-3 (ЕТ-3), що в більших кількостях визначається у центральній нервовій системі [6, 7, 10].

При дисфункції ГЕБ відбуваються зміни в біохімічних показниках спинномозкової рідини (СМР). Підвищення рівня альбуміну в лікворі є показником підвищення проникності ГЕБ та зменшення абсорбції. Альбумін вважається специфічним маркером ушкодження гліальних клітин, і його підвищений вміст у спинномозковій рідині є ознакою ГПМК [16, 12, 17, 18].

Беручи до уваги вищевикладене, у лікувальній тактиці гострого періоду ІМ активну увагу потрібно приділяти методам медикаментозної корекції структурно ушкоджених і функціонально порушених церебрального ендотелію кровоносних судин та ГЕБ. З цих позицій у рамках даного дослідження особливий інтерес становить вивчення комплексного впливу ЦДФ-холіну, що має мембраностабілізуючий, ендотеліотропний, протизапальний, нейрометаболічний ефекти на деякі механізми патогенезу гострої церебральної ішемії [3, 19].

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Основою роботи були матеріали комплексного обстеження 121 хворого із першим ІМ. Особи чоловічої статі становили 69 хворих (57%), жіночої – 52 (43%). Середній вік обстежених хворих становив $(64,4 \pm 0,9)$ років. Як контрольну групу обстежено 20 осіб (11 чоловіків та 9 жінок, середній вік – $(58,3 \pm 0,7)$ років) із ортопедичною патологією без ураження ЦНС, системних захворювань та порушень терморегуляції, яким проводилася перидуральна анестезія.

Залежно від призначеної медикаментозної терапії усі хворі на ІМ були випадково до початку лікування поділені на 2 групи: 1-ша група ($n=61$): недиференційована терапія+диференційована із призначенням базисного комплексу лікарських препаратів; 2-га група ($n=60$): недиференційована терапія+базисна диференційована+1000 мг розчину цитиколіну в/в струменево впродовж 10 діб, потім перорально по 2 мл 3 рази на добу протягом 20 діб.

Оцінка тяжкості стану хворих проводилася з урахуванням рівня свідомості, наявності загальнономозкової симптоматики та вираженості неврологічного дефіциту за шкалою інсульту Національного інституту здоров'я (NIHSS) і шкалою Глазго. На підставі цього усі хворі були поділені на 2 клінічні підгрупи:

А ($n=79$) – хворі у стані середнього ступеня тяжкості (середній бал за шкалою NIHSS: 1-ша група – $(14,24 \pm 0,29)$, 2-га – $(14,63 \pm 0,38)$);

В ($n=42$) – хворі у тяжкому стані (середній бал за шкалою NIHSS: 1-ша група – $(23,65 \pm 0,45)$, 2-га – $(24,17 \pm 0,35)$).

Неврологічне обстеження хворих включало збір скарг, анамнестичних даних про попередні захворювання, розвиток справжнього захворювання, фактори ризику, супутню патологію, лікарські препарати, що приймалися раніше; збір даних соматичного та неврологічного статусів із описом окремих симптомів і синдромів.

Параклінічні методи обстеження включали лабораторно-біохімічні методи (клінічний аналіз крові, сечі, біохімічний аналіз крові, ліпідний спектр крові, коагулограма), інструментальні методи (ЕКГ, рентгенографія органів грудної клітки, офтальмоскопія, люмбальна пункція з вимірюванням лікворного тиску на 1-шу і 10-ту доби). Для верифікації діагнозу «Інфаркт головного мозку», визначення розмірів вогнища та наявності мас-ефектів проводили комп'ютерну томографію головного мозку на томографі «Siemens Somatom Emotion 6».

Визначення ЕТ-3 в СМР проводили імуноферментним методом із використанням набору виробництва «DRG» (США).

Визначення вмісту альбуміну в сироватці крові проводили фотокалориметричним методом із використанням набору Liquick Cor-ALBUMIN виробництва «Cormay» (Польща).

Визначення рівнів альбуміну в СМР проводили імуноферментним методом з використанням тест-системи «Альбумін-ІФА» виробництва ТОВ НВЛ «Гранум» (Україна).

Статистична обробка отриманих результатів проводилася з використанням пакета статистичного аналізу «Statistica 8.0 for Windows».

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У ході дослідження виявлено 46 випадків (38%) ІМ, що зумовлені атеросклеротичним ураженням магістральних артерій голови. Більшу частину з них – 26 хворих (21,5%) - склали особи із середнім ступенем тяжкості. Кардіоемболічний підтип ІМ встановлено у 32 хворих (26,3%). Значно менша кількість осіб із лакунарним підтипом – 8 (6,8%). У 35 випадках (28,9%) причини та механізми розвитку ІМ залишилися нез'ясованими.

Максимальна кількість хворих відмічена у стані середнього ступеня тяжкості (підгрупа А) – 79 (65,3%) осіб. У тяжкому стані (підгрупа В) перебували 42 (34,7%) хворих. Скарги хворих на ІМ в дебюті захворювання практично були відсутні у більшості осіб.

Аналіз динаміки скарг хворих на ІМ показав, що статистично достовірному регресу ($p < 0,05$) піддавалися такі скарги, як шум у вухах та голові (з 14,9% до 6,6% в 1-й групі та з 14,8% до 3,5% у 2-й), нудота й блювання (з 22,3% до 4,3% в 1-й групі та з 22,1% до 1,2% у 2-й), порушення сну (з 31,8% до 11,6% в 1-й групі та з 33,8% до 5,6% у 2-й), при цьому відмічена чітка різниця в даних показниках між 1-ю та 2-ю групами після лікування.

Порівнюючи ефективність вжитих методів лікування в обох групах, виявлено, що додаткове призначення ЦДФ-холіну достовірно покращує динаміку регресу чутливих порушень (84,6% в 1-й групі та 68,3% у 2-й), рухових розладів (65,4% в 1-й групі та 46,8% у 2-й), порушень вищих кіркових функцій (афатичні, агностичні розлади) – 40,8% в 1-й групі та 21,9% у 2-й; центрального ураження під'язикового нерва (53,8% в 1-й групі та 48,8% у 2-й). Аналогічна тенденція спостерігалася відносно вегетативної дисфункції (зміна АТ, лабільність пульсу, зміна потовиділення) – 56,8% в 1-й групі та 31,2% у 2-й.

Аналіз динаміки неврологічних порушень виявив статистично достовірну різницю середнього бала на 10-ту добу захворювання між 1-ю та 2-ю групами спостереження. При цьому в обох групах простежена тенденція до загального поліпшення стану у вигляді зниження сумарного клінічного бала в 1-й групі з $(16,11 \pm 0,54)$ до $(13,28 \pm 0,86)$, а у 2-й – з $(16,63 \pm 0,38)$ до $(11,17 \pm 1,52)$, тобто хворі, що додатково отримували розчин ЦДФ-холіну, показали більш позитивну динаміку регресу неврологічної симптоматики у ході лікування. На 21-шу добу захворювання в обох групах середній клінічний бал продовжував знижуватися, однак у 2-й групі він був практично у 2 рази нижчий, ніж у 1-й.

При аналізі динаміки середнього бала на 10-ту добу за ступенем тяжкості ІМ виявлено достовірне зниження цього показника у підгрупах А обох груп, що свідчить про поліпшення клінічної картини у хворих середнього ступеня тяжкості та відсутності достовірного регресу симптоматики у хворих у тяжкому стані.

Летальність серед хворих із прогресуючим погіршенням стану, зростанням загальноомозкової симптоматики і неврологічного дефіциту, розвитком інтра- чи екстракраніальних ускладнень в 1-й групі становила

13,1% (8 із 61 особи), тоді як у 2-й групі – 10% (6 із 60 осіб).

Причинами летального кінця стали набряк головного мозку, що не купірувався медикаментозно (n=8), тромбоемболія легеневої артерії (n=4), гострий інфаркт міокарда (n=2).

Одним з найважливіших показників ендотеліальної функції є дослідження продукції ендотеліну. Пошкоджуючі ефекти високих рівнів ендотеліну-3 виражаються в потужному стійкому судиноконстрикторному ефекті, гальмуванні синтезу оксиду азоту, структурному пошкодженні ендотеліоцитів, проліферації гладеньких м'язів і фіброblastів судинної стінки, експресії адгезивних молекул [1, 7, 10].

Виявлено достовірне підвищення рівня вазоконстрикторного агента ЕТ-3 в СМР хворих на ІМ. Так, на 1-шу добу гострої судинної катастрофи значення ЕТ-3 в СМР значно зростають порівняно з контролем в обох групах – до (138,1±0,03) та (138,3±0,01) нг/л відповідно. Ці дані свідчать, що у хворих на ІМ вже з перших годин захворювання активізуються процеси ендотеліального викиду вазоконстрикторів, що посилює порушення мозкового і системного кровотоку на макро- і мікроциркуляторному рівнях. У ході лікування у хворих 1-ї групи спостерігається тенденція (p>0,05) до підвищення цього показника – до (166,8±0,01) нг/л. У хворих 2-ї групи рівні ЕТ-3 в СМР також зростали, але додавання до лікувальної схеми ЦДФ-холіну призводило до достовірного (порівняно з 1-ю групою) гальмування синтезу ЕТ-3, про що свідчать значно нижчі цифри концентрації останнього в лікворі – (143,3±0,02) нг/л. Таким чином, у хворих 2-ї групи досягався статистично значущий регрес вмісту ЕТ-3 в СМР, що дозволило створити умови для швидшої та сприятливішої корекції ендотеліальної дисфункції, встановлення рівноваги у вазорегулювальній системі.

Враховуючи патогенетичну роль ЕД в механізмах пошкодження ГЕБ, досліджено рівні альбуміну в сироватці крові та СМР хворих на ІМ.

Згідно з отриманими даними вже з перших годин розвитку ІМ спостерігається різке зростання концентрації альбуміну в СМР в обох групах порівняно з контрольними значеннями – (0,404±0,32) г/л та (0,403±0,12) г/л відповідно, що відображає високу інтенсивність перебігу патологічних процесів, які супроводжують церебральну ішемію та пошкодження ГЕБ.

У динаміці лікування відмічена тенденція (p>0,05) до ще більшого підвищення рівнів альбуміну у хворих обох груп: 1-ша – (0,439±0,11) г/л, 2-га – 0,419±0,32 г/л. Разом із тим у хворих 2-ї групи на 10-ту добу захворювання спостерігаються значно нижчі рівні альбуміну відносно 1-ї групи.

З перших годин розвитку ІМ відмічено достовірне зниження рівня альбуміну в сироватці крові в обох групах порівняно з контрольними значеннями – (29,5±1,32) г/л та (29,6±1,12) г/л відповідно. У динаміці лікування відмічена тенденція (p>0,05) до підвищення рівнів альбуміну сироватки крові у хворих обох груп до субнормальних значень.

Внутрішньочерепна гіпертензія, що розвивається при ІМ, перешкоджає адекватному кровотоку, знижуючи церебральний перфузійний тиск (ЦПТ) та поглиблюючи катастрофічні наслідки захворювання.

Виявлено прямі кореляційні зв'язки між ступенем тяжкості хворих та величиною внутрішньочерепного тиску (ВЧТ). Дуже несприятливі для прогнозу захворювання значення ВЧТ зафіксовані у підгрупах В обох груп ((306,98±2,47) та (311,23±0,88) мм вод. ст. відповідно), що більше ніж у 2,5 раза перевищують контрольні показники. У динаміці лікування відмічено зниження ВЧТ практично в усіх підгрупах, але більш наближені значення до контролю отримані в підгрупі А 2-ї групи, що

свідчить про ефективність мембраностабілізуючих властивостей ЦДФ-холіну, який сприяє відновленню життєздатності нейронів у зоні penumbra та попередженню посилення постішемичних змін в гострому періоді ІМ.

Незадовільні показники ЦПТ (нижче 50 мм рт. ст.), коли виникають метаболічні ознаки ішемії та зниження електричної активності мозку, представлені у хворих обох груп в підгрупі В, тобто у пацієнтів з великою площею ураження мозкової речовини та високим ВЧТ. Значно сприятливіша картина у хворих підгруп А, в яких величина ЦПТ на 1-шу добу захворювання та в динаміці медикаментозної корекції практично не змінюється та наближена до показників контрольної групи. Відмічено достовірне підвищення величини ЦПТ у хворих 2-ї групи у підгрупі В із $(43,24 \pm 1,01)$ мм рт. ст. до $(69,08 \pm 2,13)$ мм рт. ст., що доводить позитивний вплив ЦДФ-холіну на стабілізацію структур ГЕБ. Вищенаведені результати показують, що неадекватний ЦПТ – основний фактор негативного результату у хворих із підвищеним ВЧТ у гострому періоді ІМ.

Кореляційний аналіз взаємозв'язків вазотонічних показників церебрального ендотелію, структурно-функціональних елементів ГЕБ, ступеня тяжкості стану, розмірів ішемічного вогнища, величин ВЧТ, ЦПТ хворих на ІМ виявив ряд особливостей.

Виявлені прямі достовірні кореляційні зв'язки рівнів ЕТ-3 в СМР та альбуміну ($r=+0,25$; $p<0,05$) у хворих на ІМ в дебюті захворювання, що свідчить про односпрямовані механізми розвитку ЕД із підвищенням рівня вазоконстриктора та проникності ГЕБ.

Про зв'язок рівня альбуміну залежно від тяжкості захворювання свідчать виявлені зворотні зв'язки між рівнями альбуміну та сумарним клінічним балом: ($r=-0,62$; $p<0,05$).

Виявлено прямі достовірні кореляційні зв'язки величини ВЧТ та рівнів альбуміну ($r=+0,33$; $p<0,05$) в СМР у хворих в гострому періоді ІМ, що свідчить про пошкодження структур ГЕБ з підвищенням його проникності та розвитком набряку мозку. У динаміці спостереження між цими показниками також зберігалися напрями кореляційних зв'язків, що досягали статистично достовірних значень ($p<0,05$).

Площа ураження мозкової речовини суттєво впливає на перебіг та прогноз ІМ. Встановлено прямі достовірні зв'язки між об'ємом ураженої зони та величиною ВЧТ ($r=+0,27$; $p<0,05$), а також значеннями альбумінового коефіцієнта ($r=+0,31$; $p<0,05$), що свідчить про зриви механізмів компенсації транспортних систем ГЕБ, особливо при ішемічних вогнищах великих розмірів.

У ході дослідження виявлено зворотний кореляційний зв'язок значень ВЧТ та ЦПТ ($r=-0,23$; $p<0,05$), що свідчить про пряму залежність адекватного мозкового кровотоку від функціонування ГЕБ. Встановлено зворотний кореляційний зв'язок значень ЦПТ та альбумінового коефіцієнта ($r=-0,41$; $p<0,05$), що також свідчить про значні структурно-функціональні зміни ГЕБ, які супроводжують перебіг ІМ.

Виявлені зміни в системі церебральної ендотеліальної вазорегуляції (за даними рівнів ЕТ-3 в СМР) та підвищення проникності ГЕБ (за даними рівнів альбуміну в лікворі та сироватці крові) дозволили зробити висновок про ендотеліозалежні механізми патогенезу ішемічного інсульту. Метаболічні розлади транспортних систем ендотелію приводять до «шокового відкриття» ГЕБ та розвитку набряку мозку. Відбувається прогресуюче зростання рівня медіаторів пошкодження ендотелію та нейронально-гліальних структур мозкової речовини, що й продемонструвало наше дослідження.

Отримані результати стимулювали нас до пошуку методів корекції виявлених порушень з метою поліпшення результату захворювання.

Обраний препарат ЦДФ-холін виявив у ході дослідження позитивний ендотеліопротекторний ефект, який виражався у вигляді достовірного регресу рівнів ЕТ-3 в СМР, що свідчить про корекцію ЕД у хворих в гострому періоді ІМ. Разом з цим виявлена достовірна позитивна динаміка основного показника проникності ГЕБ – альбуміну СМР - при призначенні препарату ЦДФ-холін. При цьому відбувалася більш значуща позитивна динаміка неврологічного статусу обстежених хворих.

ВИСНОВКИ

Зміни у вазорегулювальній системі церебрального ендотелію у хворих на 1-шу добу ІМ характеризуються підвищенням концентрації в СМР ЕТ-3. Рівень даного показника зростає при погіршенні стану хворих і максимально виражений у хворих у дуже тяжкому стані.

1. Для хворих на ІМ вже на 1-шу добу захворювання характерні функціональні зміни ГЕБ, про що свідчить різке зростання рівнів альбуміну в СМР та напряму корелює із ступенем тяжкості хворих. Виявлені прямі достовірні кореляційні зв'язки рівнів ЕТ-3 в СМР та альбуміну в дебюті захворювання, що свідчить про односпрямовані механізми розвитку ЦЕД із підвищенням рівня вазоконстриктора та проникності ГЕБ.

2. Виявлено прямі достовірні кореляційні зв'язки величини ВЧТ та рівнів альбуміну в СМР у хворих в гострому періоді ІМ, що свідчить про пошкодження структур ГЕБ з підвищенням його проникності та розвитком набряку мозку.

3. Площа ураження мозкової речовини суттєво впливає на перебіг та прогноз ІМ. Встановлені прямі достовірні зв'язки між об'ємом ураженої зони та величиною ВЧТ, а також значеннями альбумінового коефіцієнта свідчать про зриви механізмів компенсації транспортних систем ГЕБ, особливо при ішемічних вогнищах великих розмірів.

4. Виявлено зворотний кореляційний зв'язок значень ВЧТ та ЦПТ, що свідчить про пряму залежність адекватного мозкового кровотоку від функціонування ГЕБ. Встановлено зворотний кореляційний зв'язок значень ЦПТ та альбумінового коефіцієнта, що також свідчить про значні функціональні зміни ГЕБ, які супроводжують перебіг ІМ.

5. Діагностично-прогностичними критеріями ІМ згідно з отриманими результатами потрібно вважати порушення вазорегулювальної функції церебрального ендотелію у вигляді зростання концентрації ЕТ-3 в СМР, підвищення рівня альбуміну в лікворі та зниження його концентрації в сироватці крові, що прямо залежить від ступеня тяжкості хворих та об'єму постраждалої зони мозку.

6. При порівнянні ефективності використаних методів лікування у групах хворих із ІМ виявлено, що додаткове призначення препарату ЦДФ-холін призводить до достовірного регресу неврологічного дефіциту, більш значущих змін у системі ЕТ-3, більш вираженої динаміки основного показника проникності ГЕБ – альбуміну, що свідчить про корекцію ЕД у хворих в гострому періоді ІМ та дозволяє стверджувати про наявність ендотеліопротекторного ефекту у даного препарату.

SUMMARY

THE DAMAGE MECHANISM OF A HEMATOENCEPHALIC BARRIER AT SHARP CEREBRAL ISCHEMIAS AND NEW POSSIBILITIES OF THEIR CORRECTION

*V.S. Lychko, O.I. Kolenko**

4th Munitipal Clinical Hospital, Sumy;

**Medical Institute of Sumy State University, Sumy*

For the purpose of studying the CDP-choline is efficiency and its influences on functional frustration of blood-brain barrier at a stroke, 121 patients at the age from 46 till 75 years, 60 from which received 2000 mg a CDP-choline intravenously during 10 days are surveyed. In the

research the chosen preparation CDP-choline has shown positive endothelioprotective effect which was expressed in the form of recourse of endothelins-3 and albumins' levels in a cerebral spinal fluid that testifies to correction of endothelium is changes at a stroke.

Key words: blood-brain barrier, endothelin-3, albumine.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Волошин П.В. Ключевые механизмы эндотелиальной дисфункции острых церебральных ишемий в динамике медикаментозной коррекции [Текст] / П.В. Волошин, В.А. Малахов, А.Н. Завгородняя // Укр. вісник психоневрології. – 2006. – Т. 14, Вип. 4 (49). – С.5-7.
2. Завгородняя А.Н. Эндотелинпродуцирующая функция сосудистого эндотелия при церебральном ишемическом инсульте [Текст] / А.Н. Завгородняя // Укр. вісник психоневрології. – 2006. – Т. 14, вип. 3 (48). – С.16-18.
3. Зозуля І.С. Нейропротекторна терапія цераксоном у гострому періоді ішемічного інсульту [Текст] / І.С. Зозуля // Международный неврологический журнал. – 2008. – №5 (21). – С. 47-50.
4. Усенко Л.В., Отечный синдром: современные возможности интенсивной терапии [Текст] / Л.В. Усенко, В.И. Слива, Ю.А. Площенко и др. // Международный неврологический журнал. – 2006. – №2(6). – С. 57-62.
5. Виленский Б.С. Неотложные состояния в неврологии: Руководство для врачей [Текст] / Б.С. Виленский. – СПб.: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2004. – 512 с.
6. Волошин П.В. Эндотелиальная дисфункция при цереброваскулярной патологии [Текст] / П.В. Волошин, В.А. Малахов, А.Н. Завгородняя. – Харьков: Издательство «Тарбут Лаам», 2007. – 136 с.
7. Гавриш Ф.С. Морфология дисфункции сосудистого эндотелия при хроническом стрессе и атерогенез [Текст] / Ф.С. Гавриш // Укр. кардіологічний журнал. – 2005. – № 1. – С. 91-95.
8. Arundinc M. Molecular mechanisms of calcium-dependent neurodegeneration in excitotoxicity [Текст] / M. Arundinc, M. Tymianski // Cell Calcium. – 2003. – V. 34. – P. 325-337.
9. Guidelines on routine cerebrospinal fluid analysis. Report from an EFNS task force [Текст] / F. Deisenhammer, A. Bartos, N.E. Gilhus, et al. // Международный неврологический журнал. – 2007. – №6 (16). – С. 94-110.
10. Vita J. Endothelial dysfunction: a barometer for cardiovascular risk [Текст] / J. Vita, J. Keaneu // Circulation. – 2002. – V. 106. – P. 640-643.
11. Гомазков О.А. Эндотелин в кардиологии: молекулярные, физиологические и патологические аспекты [Текст] / О.А. Гомазков // Кардиология. – 2001. – №2. – С. 50-58.
12. Дарве А. Практическая химия белка [Текст]/ А. Дарве. – М.: Мир, 1998. – 621 с.
13. Корж А.Н. Современные представления о структуре, функции и биологической роли сосудистого эндотелия [Текст] / А.Н. Корж // Междунар. мед. журн. – 2003. – №1. – С. 130-134.
14. Adam P. Cerebrospinal fluid [Текст] / P. Adam, L. Taborsky, O. Sobek et al. // Advances in Clinical Chemistry. – 2001. – V. 36. – P. 1-62.
15. Iadecola C., Niwa K. Neural regulation of cerebral circulation // Cerebral Blood Flow: mechanisms of ischemia, diagnosis and therapy [Текст] / Ed. by M. Pinsky. – Berlin: Springer, 2002. – P. 7-16.
16. Горбачев В.И. Современные представления о фильтрации и сорбции спинномозговой жидкости при заболеваниях нервной системы [Текст] / В.И. Горбачев, И.В. Христенко, Е.В. Федичева // Журнал неврологии и психиатрии. – 2004. – №4. – С. 66-71.
17. Северин Е.С. Биохимия [Текст] / Е.С. Северин. – М.: ГеотарМед, 2005. – 790 с.
18. Thompson E.J. The CSF Proteins: A Biochemical Approach [Текст] / E.J. Thompson. – Amsterdam: Elsevier, 2005.
19. Adibhatla R.M. Citidine 5-diphosphocholine (CDP-choline) in stroke and other CNS disorders [Текст] / R.M. Adibhatla, J.F. Hatcher // Neurochemical Research. – 2005. – V. 30. – P. 15-23.

Надійшла до редакції 19 вересня 2009 р.