

## Патогенетичні ланки ішемічного інсульту

В.О. Малахов, В.О. Монастирський, В.С. Личко, Г.М.  
Завгородня, І.Р. Скрипченко, А.В. Гетманенко

*Кафедра лікувальної фізкультури, спортивної медицини та реабілітації Харківської  
медичної академії післядипломної освіти*

Сучасні дослідження патогенезу ішемічного інсульту дали змогу диференціювати поняття «гостра церебральна ішемія» та «інфаркт мозку». Основною ознакою гострої церебральної ішемії є оборотність метаболічних та функціональних змін у мозковій тканині. На відміну від цього при інфаркті головного мозку виникає стійкий необоротний морфологічний дефект у мозковій речовині [11, 36, 42]. Гостра церебральна ішемія являє собою метаболічну ланку патогенезу ЦП, який, у свою чергу, включає універсальні молекулярні події, що виникають у відповідь на гостру гіперперфузію мозкової тканини [10, 25, 43]. Церебральній ішемії властива динамічність розвитку та певна стадійність, це зумовлює потенціальну оборотність змін, що виникають.

Ішемічний інсульт характеризується стабільним або частково регресуючим неврологічним дефіцитом та передбачає розвиток гострого порушення мозкового кровообігу, зумовленого гіперперфузією в певній ділянці мозку з формуванням зони некрозу — інфаркту (загибель усіх тканинних елементів: нейронів і клітин нейроглії) [5].

Існують морфологічні особливості формування зони інфаркту та пенумбри: «ядро» інфаркту складається з некротизованих нейронів, а у зоні ішемічної напівтіні загибель клітин відбувається за механізмом апоптозу [4, 14, 18, 32].

У процесі гострої церебральної ішемії ділянка мозку з найбільш вираженим зниженням мозкового кровотоку (менше 10 мл на 100 г мозкової тканини за 1 хвилину) зазнає необоротного ушкодження за рахунок некрозу дуже швидко (протягом 6–8 хвилин) [8, 11, 34]. Це так зване ядро мозкового інфаркту. Протягом декількох годин ця центральна зона (ядро) оточена ішемізованою, але живою тканиною (з рівнем кровотоку 20 мл на 100 г мозкової тканини за хвилину) — так звана зона ішемічної напівтіні, або пенумбри. Зона ішемічної напівтіні являє собою динамічний процес поширення біоенергетичних порушень від ядерної зони інфаркту до периферії [32, 43]. У зоні пенумбри реакції глутамат-кальцієвого каскаду індукують та підтримують інші віддалені наслідки ішемії: реакцію геному з включенням проапоптозних молекулярних програм, зміни астроцитарного та мікрогліального клітинних пулів із подальшими імунними реакціями, локальне запалення у вогнищі ішемії, порушення мікроциркуляції та ГЕБ, що сприяє «доформуванню» інфарктних змін [38, 40].

Формування стійкого структурно-морфологічного дефекту при інфаркті мозку може тривати 3–6 годин після виникнення перших симптомів інсульту, створюючи так зване терапевтичне вікно, протягом якого можна відновити кровопостачання ішемізованої ділянки мозку, призупинити процес її формування, а відтак і мінімізувати неврологічний дефіцит [5]. Якщо цього не досягають, то продовжується «доформування» вогнища інфаркту впродовж наступних 24–48 годин залежно від ступеня зниження мозкового кровотоку. Таким чином, формування ділянки інфаркту — це динамічний процес циркуляторно-метаболічних порушень, який триває декілька годин і завершується через 1–2 доби, а можливо пізніше, після виникнення перших симптомів гострого порушення мозкового кровообігу. Визначальними щодо остаточного розміру зони інфаркту є ступінь і тривалість фокальної гіперперфузії тканини мозку, що змінюється з часом [5, 10].

Провідними патогенетичними механізмами при гострій ішемії головного мозку є наступні процеси [7]:

- 1) виснаження клітинних енергетичних ресурсів;
- 2) надмірне накопичення збуджуючих амінокислот і пов'язана з цим ексайтотоксичність;
- 3) утворення активних форм кисню з розвитком оксидантного стресу;
- 4) функціональні зміни гематоенцефалічного бар'єра (ГЕБ) та його складової — ендотелію церебральних судин;
- 5) реакція стрес-реалізуючої імунонейроендокринної системи на ушкодження головного мозку.

Раптове зменшення перфузії головного мозку призводить до значного обмеження надходження в мозкову тканину основних енергетичних субстратів — кисню та глюкози. Це сприяє розвитку фазного процесу, результатом якого є зниження активності мітохондріального дихального ланцюга та синтезу АТФ [24, 34]. Розвиток енергетичного дефіциту і лактат-ацидозу в умовах зростаючої до критичних значень ішемії мозкової тканини запускає ряд патологічних реакцій, що перебігають у всіх основних клітинних пулах центральної нервової системи (ЦНС).

Під час розвитку гострої церебральної ішемії спостерігається певна послідовність виникнення каскаду метаболічних порушень: первинна реакція виникає у разі зменшення мозкового кровотоку нижче 55 мл/100 г за 1 хв і проявляється гальмуванням синтезу білка; зменшення мозкового кровотоку нижче 35 мл/100 г за 1 хв стимулює анаеробний гліколіз [3]. У випадку, якщо мозковий кровотік становить менше 20 мл/100 г за 1 хв (верхній ішемічний поріг або поріг втрати електричної функції нейронів), на фоні максимального підвищення фракції витягу кисню з артеріальної крові до 45–50 % порушується церебральний метаболізм: швидкість церебрального метаболізму кисню знижується до 2,0–2,5 мл/100 г за 1 хв, а швидкість церебрального метаболізму глюкози — до 2 мл/100 г за 1 хв. На короткий термін (перші 1–6 год) це допомагає підтримувати метаболічний рівень кисню, глюкози, запобігаючи розвитку інфаркту мозку [49].

Надалі стан церебральної ішемії у разі відновлення перфузії в перші 6–18 год може зазнати оборотного розвитку (ішемічна пенумбра) або ж стати необоротним (інфаркт мозку) [3].

Зменшення мозкової перфузії нижче порога енергетичного ушкодження протягом декількох годин компенсується посиленою екстракцією тканиною мозку кисню з артеріальної крові. На короткий проміжок часу це допомагає підтримувати метаболічний рівень кисню і попереджує розвиток церебрального інфаркту [48]. Однак після цього споживання його знижується. Недостатнє надходження кисню зумовлює перехід на анаеробний гліколіз для підтримання можливості синтезу АТФ за рахунок молочної кислоти і накопичення CO<sub>2</sub>, що призводить до розвитку метаболічного ацидозу. Останній є основною причиною виникнення цитотоксичного набряку головного мозку, який розвивається у внутрішньоклітинному секторі через декілька годин після формування ішемії [35]. На 2-гу — 7-му добу після розвитку ішемічного інсульту в позаклітинному секторі виникає вазогенний набряк головного мозку. Внаслідок зниження перфузійного тиску з тучних клітин вивільнюється гістамін, порушується проникність гематоенцефалічного бар'єра, що обумовлює трансудацію рідини та білків крові в інтерстиційну тканину [49]. Набряк головного мозку ще більше порушує кисневу дифузію, клітинний обмін та мікрогемоциркуляцію, розвивається порочне коло з дедалі сильнішим пошкодженням і розширенням ішемічного вогнища. На цьому етапі еволюції гострої церебральної ішемії порушується авторегуляція мозкового кровотоку, посилюються агрегація тромбоцитів, внутрішньосудинний стаз, венозний застій і венозна гіперволемія, що, у свою чергу, поглиблює ступінь ішемії, робить її необоротною [48].

З концепцією «порогового ішемічного кровотоку» тісно пов'язана концепція так званої ішемічної напівтіні (ischemic penumbra). Ішемічна напівтінь, або погранична зона, — це ділянка, що формується навколо ішемічного центру або інфарктного ядра [3, 10].

З клінічної точки зору значення цієї зони полягає в тому, що порушення функції нейронів у ній мають оборотний характер протягом обмеженого часу, сягаючи інколи декількох годин. Тривалість цієї толерантності пов'язана зі ступенем зниження кровотоку. Збільшення його в зоні пенумбри дозволяє відновити нормальне функціонування нейронів

цієї ділянки, а зниження призводить до загибелі клітин усіх типів, включаючи не тільки нейрони, але й клітини ней-роглії, які виконують опорну та інші допоміжні функції [35].

Пригнічення енергетичної продукції у клітині призводить до порушення функції  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазної ферментної системи з подальшим розладом трансмембранних іонних градієнтів [43]. Внаслідок цього запускається каскад ушкоджуючих глутамат-кальцієвих реакцій, які відіграють провідну роль у формуванні вогнища некрозу в мозковій тканині під час ішемії [42].

Порушення активного іонного транспорту призводить до пасивного відтоку  $\text{K}^+$  з клітин та припливу  $\text{Ca}^{2+}$  у клітини, внаслідок чого відбувається деполяризація клітинних мембран та подальший приплив  $\text{Ca}^{2+}$  у клітини через потенціалзалежні кальцієві канали [43]. Накопичення  $\text{H}^+$  у клітині та ацидоз також призводять до значного вивільнення  $\text{Ca}^{2+}$  з органел. Зростання концентрації внутрішньоклітинного  $\text{Ca}^{2+}$  в пресинаптичних нейронах викликає неспецифічне, нефізіологічне вивільнення збуджуючих амінокислот — глутамату та аспартату в міжклітинний простір, одночасно з цим відбувається порушення зворотного захвату глутамату [7]. Глутамат та аспартат, що вивільнюються у великій кількості, спричиняють перезбудження постсинаптичних рецепторів, що отримало назву ексайтотоксичності [23].

Гіпотезу «ексайтотоксичної смерті нейронів» вперше висунув J. Olney, встановивши в експерименті наявність цитотоксичних властивостей у збуджуючих аміноацетичних медіаторів — глутамату та аспартату. Основою феномену ексайтотоксичності (від англ. excite — збуджувати) є порушення проникності моноотропних рецепторів, які регулюють вміст калію, натрію, хлору та кальцію у внутрішньоклітинному та позаклітинному просторах. Частіше за все відбувається активація рецепторів до N-метил-D-аспартату (NMDA-рецептори). Їм належить важлива роль у регуляції нейрональної збудливості, синаптичної пластичності, а також у патогенезі епілепсії та судомних станів [19, 43].

NMDA-рецептори являють собою гетерогенну популяцію, що включає іонотропні глутаматні рецептори та метаболітотропні рецептори, зв'язані з G-білком. Іонотропні рецептори відіграють провідну роль у здійсненні збуджуючої передачі в ЦНС, яка бере участь у запуску патобіохімічного каскаду під час гострої фокальної церебральної ішемії [30, 36].

У фізіологічних умовах NMDA-рецептори активуються мілімолярними концентраціями глутамату, що присутній у синаптичній щілині протягом декількох мілісекунд. За умов патологічної імпульсації рецептори активуються мікромолярними концентраціями глутамату, але протягом значно більшого проміжку часу [28, 34]. Перезбудження саме NMDA-рецепторів глутаматом призводить до «шокового» відкриття кальцієвих каналів та масивного припливу  $\text{Ca}^{2+}$  у нейрони зі значним збільшенням його вмісту в клітинах. Активація AMPA-рецепторів спричиняє зміну проникності постсинаптичної мембрани для  $\text{K}^+$  та  $\text{Na}^+$ , підсилення входу  $\text{Na}^+$  у клітину та короточасну деполяризацію постсинаптичної мембрани, що викликає додаткове збільшення припливу  $\text{Ca}^{2+}$  у клітину через агоністзалежні (NMDA) та потенціалзалежні канали [7].

На сучасному етапі вважається, що надходження іонів  $\text{Ca}^{2+}$  усередину клітини через канали NMDA-рецепторів є ключовою подією в реалізації токсичних ефектів глутамату. Приток  $\text{Na}^+$  супроводжується входом у клітини води та  $\text{Cl}^-$ . Це, у свою чергу, призводить до набухання апікальних дендритів та лізису нейронів [32]. У період зростання ішемії головного мозку ступінь вираженості деструктивних змін ней-ронів корелює із рівнем глутамату. «Кальцієве перевантаження» нейронів та активація кальційзалежних процесів (підвищення активності протеаз, кіназ, ендонуклеаз, ліпооксигеназ, фосфоліпази A2 та інших ферментів) призводить до значних змін у метаболізмі та генетичному апараті клітини, а також до неконтрольованої дії вільних радикалів, наслідком чого є необоротна клітинна загибель [42].

Додатковим результатом активації NMDA-рецепторів є внутрішньоклітинна продукція активних форм кисню, перш за все супероксид-аніону та гідроксид-радикалу [31].

Масивне надходження іонів натрію та кальцію у клітини стимулює активацію фосфоліпаз та протеїназ, внаслідок чого утворюються цитокіни, простагландини, лейкотрієни, які призводять до ушкодження цитоскелету та клітинної загибелі [23].

Окрім впливу власне на клітину, прозапальні цитокіни, медіатори запалення, високоактивні вільні радикали та гострофазові астроцитарні білки справляють негативний вплив на міжклітинні структури та судинну стінку. При цьому відбувається ушкодження базальної мембрани, міжендотеліальних контактів та самої ендотеліальної вистилки церебральних судин [3].

Підвищення рівня іонів  $\text{Ca}^{2+}$  у цитоплазмі клітин викликає неспецифічну активацію фосфоліпази  $\text{A}_2$  та інших фосфоліпаз, які підсилюють ушкодження структурних фосфоліпідів мембран. Деструкція мембран нейронів за умов активації клітинних ферментів призводить до активації процесів вільнорадикального окислення та перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) [14, 30, 31].

З іншого боку, позаклітинне вивільнення прозапальних цитокінів, медіаторів запалення, високоактивних вільних радикалів і гострофазових астроцитарних білків негативно впливає на міжклітинні структури, навколишні клітинні мембрани і, що важливо, на судинну стінку. При цьому відбувається пошкодження базальної судинної мембрани, щільних міжендотеліальних контактів, самої ендотеліальної вистилки церебральних судин та як результат — розвиток функціональних порушень гематоенцефалічного бар'єра [17, 22, 27].

Особливо руйнівний розпад фосфоліпідів відбувається в зовнішній клітинній мембрані та в мембранах внутрішньоклітинних органел. При цьому масивно вивільнюється арахідонова кислота, метаболізм якої пов'язаний із утворенням простагландинів, тромбосанів, гідрокси- та гідропероксижирних кислот, лейкотрієнів, ліпоперекисів і реактивних вільних радикалів, що значно інтенсифікує процеси вільнорадикального окислення і перекисного окислення ліпідів. Різде посилення окислювальних процесів призводить до розвитку оксидантного стресу, що є одним із універсальних механізмів пошкодження тканин організму, особлива небезпека розвитку якого в ЦНС визначається значною інтенсивністю окислювального метаболізму мозку [18, 34].

Серед чинників, що прискорюють трансформацію фокальної церебральної ішемії в інфаркт, важливе значення мають місцеве запалення і автоімунні реакції на специфічні антигени мозку [3].

Сьогодні не викликає сумнівів роль гематоенцефалічного бар'єра в розвитку церебральної ішемії, що обумовлена експресією ендотеліальних клітин, антигенів основного комплексу гістосумісності й молекул клітинної адгезії, а також здатністю гліозного ендотелію продукувати  $\text{Ca}^{2+}$ -незалежну ізоформу ферменту синтетази — оксид азоту, що в цілому посилює ефекти прозапальних цитокінів, сприяючи надалі розвитку некробіозу [41].

Модифіковані ліпіди клітинних мембран мають властивість індукувати апоптоз. Це відбувається за рахунок зміни концентрації цитозольного кальцію, що опосередковує дію активних форм кисню на системи внутрішньоклітинних месенджерів, а також за рахунок прямого впливу на експресію проапоптозних генів, зокрема *bax*, *bcl-xS*, *c-fos*, *c-jun*, *p53* [26, 37, 40]. Крім того, продукти ПОЛ викликають активацію стрес-реалізуючої імунонейроендокринної системи [7].

Клініко-біохімічні дослідження останніх років показують, що в патогенезі ішемічного інсульту велику роль відіграє дефіцит ендогенних захисних гальмівних систем, зокрема ГАМК-ергічної, яка є також потужною стреслімітуючою системою [11, 14]. Встановлено, що найбільш сприятливим у прогностичному плані при церебральному ішемічному інсульті є раннє підвищення концентрації ГАМК; а швидке та значне зниження концентрації цієї гальмівної амінокислоти дозволяє прогнозувати несприятливий перебіг інсульту. Ступінь дисбалансу між збуджуючими та гальмівними нейротрансмітерними системами визначає тяжкість клінічних проявів ішемічного інсульту та можливості відновних процесів. Такий дисбаланс є результатом порушення співвідношення між стрес-реалізуючими та стреслімітуючими впливами [7, 25].

## Литература

1. Андріюк Л.В. Інсульти. Вибрані питання діагностики, ускладнень, лікування, реабілітації. — Львів, 2009. — 64 с.
2. Виберс Д.О. Инсульт: клиническое руководство / Д.О. Виберс, В.Л. Фейгин, Р.Д. Браун: Пер. с англ. В.Л. Фейгина. — СПб.: Диалект, 2005. — 607 с.
3. Виничук С.М., Черенько Т.М. Ишемический инсульт: эволюция взглядов на стратегию лечения — Киев: Изд-во «ООО «Космополис», 2003. — 120 с.
4. Волошин П.В., Малахов В.А., Завгородняя А.Н. Эндотелиальная дисфункция у больных с церебральным ишемическим инсультом: пол, возраст, тяжесть заболевания, новые возможности медикаментозной коррекции // Международный неврологический журнал. — 2007. — № 2 (12). — С. 15-20.
5. Головченко Ю.И., Трещинская М.А. Основные принципы базисной терапии у пациентов с ишемическим инсультом в острейшем периоде // Медицина неотложных состояний. — 2006. — № 4 (5). — С. 23-27.
6. Григорова И.А., Дубовская С.С., Наврузов М.Б. Динамика показателей оксидантно-антиоксидантной системы и состояния ферментативной активности у больных в остром периоде церебрального ишемического инсульта // Медицина сегодня и завтра. — 2004. — № 1. — С. 148-152.
7. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. — М.: Медицина, 2001. — 328 с.
8. Дзяк Л.А., Цуркаленко Е.С. Инсульт у молодых пациентов // Здоров'я України. — 2009. — № 5 (1). — С. 12-15.
9. Дубенко О.Е. Роль нейромедиаторных аминокислот в патогенезе кардиогенного инсульта // Експериментальна і клінічна медицина. — 2000. — № 1. — С. 114-115.
10. Зозуля І.С., Мошенська О.П. Гострий період ішемічного інсульту: сучасний погляд на проблему // Український медичний часопис. — 2009. — № 4 (72). — С. 67-73.
11. Зозуля І.С., Поліщук М.Є., Чернікова О.А. Гострі порушення мозкового кровообігу за типом ішемії, зумовлені синдромом обкрадання // Український медичний часопис. — 1998. — № 5-7. — С. 107-109.
12. Зозуля Ю.П. Алгоритм лікувально-діагностичних заходів при гострих порушеннях мозкового кровообігу // Здоров'я України. — 2007. — № 10 (167). — С. 18-19.
13. Козелкин А.А., Козелкина С.А., Ревенько А.В. Система этапной помощи больным с мозговыми инсультами // Международный неврологический журнал. — 2006. — № 3 (7). — С. 113-123.
14. Малахов В.А., Завгородняя А.Н. Система оксида азота при церебральном ишемическом инсульте: некоторые патогенетические аспекты // Укр. мед. часопис. — 2007. — № 2 (58). — С. 97-100.
15. Малахов В.А., Монастырский В.О., Джанелидзе Т.Т. Оксид азота и иммунонейроэндокринная система // Международный неврологический журнал. — 2008. — № 3 (19). — С. 14-18.
16. Мацко М.А. Изменение адаптационно-компенсаторных процессов в динамике острого периода ишемического инсульта (клинико- биохимические сопоставления) / М.А. Мацко, Н.Е. Иванова // Терапевтический архив. — 2003. — Т. 75, № 8. — С. 78-80.
17. Міщенко Т.С. Епідеміологія цереброваскулярних захворювань в Україні // Судинні захворювання головного мозку. — 2006. — № 1. — С. 3-7.
18. Проблема ишемического инсульта. Конференция EFNS, Одесса, 2007. Материалы конференции (подготовлено Е.В. Миненко) // Український неврологічний журнал. — 2007. — № 2. — С. 91-93.
19. Скворцова В.И., Боцина А.Ю., Кольцова К.В., Платонова И.А., Почигаева К.И., Соколов К.И., Творогова Т.В. Артериальная гипертензия и головной мозг // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2006. — Т. 106, № 10. — С. 68-78.

20. Сучасні принципи діагностики та лікування хворих з гострими порушеннями мозкового кровообігу. Методичні рекомендації. — К., 2005. — 64 с.
21. Трошин В.Д. Острые нарушения мозгового кровообращения. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. — 432 с.
22. Хама-Мурад А.Х., Павлинова Л.И., Мокрушин А.А. Вторичное повреждение при мозговом инсульте и возможность восстановления функций мозга (роль цитокинов, нейротрофических факторов, адгезионных молекул) // Нейрохимия. — 2007. — Т. 24, № 2. — С. 121-131.
23. Хейсс В.Д. Исследование пенумбры как основной мишени при терапии ишемического инсульта / В.Д. Хейсс // Инсульт. Приложение к Журналу неврологии и психиатрии. — 2003. — № 9. — С. 11-13.
24. Цимбалюк В.И., Бровченко М.С. Роль некоторых нейроиммунных и сосудистых факторов при ишемических повреждениях головного мозга // Укр. мед. часопис. — 2005. — № 4 (48). — С. 25-28.
25. Шевага В.М., Гев'як О.М., Паснок А.В. Метаболічна терапія в гострий період ішемічного інсульту // Український неврологічний журнал. — 2009. — №1. — С. 81-86.
26. Яворская В.А., Дьолог Н.В., Гребенюк А.В. Профилактика инсульта с позиций доказательной медицины: ABC // Здоров'я України. — 2006. — № 13-14, 15-16.
27. Aggarwal B.B. Signalling pathways of the TNF superfamily: A double-edged sword // Nat. Rev. Immunol. — 2003. — № 3. — P. 745-756.
28. Arudinic M., Tymanski M. Molecular mechanisms of calcium-dependent neurodegeneration in excitotoxicity // Cell Calcium. — 2003. — № 34. — P. 325-337.
29. Blann A.D. et al. Inflammation, Cell Adhesion Molecules, and Stroke: Tools in Pathophysiology and Epidemiology? // Stroke. — 2002. — № 33. — P. 2141-2143.
30. Bredt D.S. Nitric Oxide in the Nervous System / Eds. S. Vincent. — N.Y.: Academic Press, 1995. — P. 1-21.
31. Bredt D.S. Nitric Oxide Signaling in Brain: Potentiating the Gain with YC-1 // Mol. Pharmacol. — 2003. — 63. — P. 1206-1208.
32. Costa A., Poma A., Navarra P., Forsling M.L., Grossman A. Gaseous transmitters as new agents in neuroendocrine regulation // Journal of Neuroendocrinology. — 1997. — 149. — P. 199-207.
33. Dawson V., Dawson T., Bartley D. et al. Mechanisms of nitric oxide mediated neurotoxicity in primary brain cultures // J. Neurosci. — 1993. — Vol. 13, № 7. — P. 2651-2661.
34. Calabresi P., Centonze D., Cupini L.M., Costa C., Pisani E., Bernard G. Ionotropic glutamate receptors: still a target for neuroprotection in brain ischemia? Insights from in vitro studies // Neurobiol. Dis. — 2003. — V. 12. — P. 82-88.
35. Caplan L.R. Stroke. — New York: Demos Medical Publishing, 2005. — 233 p.
36. Chamorro H., Hallenbeck J. The harms and benefits of inflammatory and immune responses in vascular disease // Stroke. — 2006. — № 37. — P. 291.
37. Del Zoppo G., Ginis I., Hallenbeck J.M., Iadecola C., Wang X., Feuerstein G.Z. Inflammation and stroke: putative role for cytokines, adhesion molecules and iNOS in brain response to ischemia // Brain Pathol. — 2000. — № 10. — P. 95-112.
38. Dugan L.L., Kim-Han J.S. Hypoxic-ischemic brain injury and oxidative stress // Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects / Siegel G., Albers R.W., Brady S. et al. eds. — 7th ed. — New York, NY: Academic Press an imprint of Elsevier, 2006. — P. 559-574.
39. Fisher M. The ischemic penumbra: Identification, evolution and treatment concepts // Cerebrovasc. Dis. — 2006. — № 17 (Suppl. 1). — P. 1-6.
40. Goldstein L.B. Acute Ischemic Stroke Treatment in 2007 // Circulation. — 2007. — № 116. — P. 1504-1514.
41. Hill M.D., Jackowski M., Bayer N., Lawrence M., Jaeschke R. Biochemical markers in acute ischemic stroke // Canadian Medical Association Journal. — 2000. — № 162 (8). — P. 1139-1140.

42. Hillis A.E. Acute ischemic stroke // Johnson R.T., Griffin J., McArthur J. Current Therapy in Neurologic Disease. — 7th edition. — St. Louis, MO: Mosby, 2005. — P. 213-217.
43. Jander S., Schroeter M., Saleh A. Imaging Inflammation in Acute Brain Ischemia // Stroke. — 2007. — № 38. — P. 642-645.
44. Kazuo K., Yoshiki Y., Tsutomu S., Shigeru T., Shiro S. et al. Cerebral Ischemia and Apoptosis // Japanese Journal of Stroke. — 2004. — Vol. 26, № 4. — P. 508-512.
45. Kushinsky W., Gillardon F. Apoptosis and Cerebral Ischemia // Cardiovasc. Dis. — 2000. — Vol. 10, № 3. — P. 165-169.
46. McKenna M.C., Gruetter R., Sonnewald U. Energy metabolism of the brain // Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects / Siegel G., Albers R.W., Brady S. et al., eds. — 7th ed. — New York, NY: Academic Press, an imprint of Elsevier, 2006. — P. 531-558.
47. Nighoghossian M., Wiart M., Cakmak S., Berthezene Y. et al. Inflammatory Response after Ischemic Stroke: A USPIO-Enhanced MRI Study in Patients // Stroke. — 2007. — № 38 (2). — P. 303-307.
48. O'Connel B., Hanna B., Penney W., Pearse J., Owen M., Warelow P. Recovery after stroke: A qualitative perspective // J. Qual. Clin. Practice. — 2001. — № 21. — P. 120-125.
49. O'Neil M.J., Lodge D., McCulloch D. Stroke: Mechanisms of Excitotoxicity and Approaches for Therapy // Handbook of Contemporary Neuropharmacology. — John Wiley and Sons Inc., 2007. — P. 348-401.
50. Padosch S., Bottiger B. Neuronal apoptosis following cerebral ischaemia: pathophysiology and possible therapeutic implications // Current Opinion in Anaesthesiology. — 2003. — № 16 (5). — P. 439-445.
51. Price C.J.S., Wang D., Menon D.K. et al. Intrinsic Activated Microglia Map to the Perinfarct Zone in the Subacute Phase of Ischemic Stroke // Stroke. — 2006. — № 37. — P. 1749-1753.
52. Price C.J.S., Warburton E.A., Menon D.K. Human cellular inflammation in the pathology of acute cerebral ischaemia // J. Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. — 2003. — № 74. — P. 1476-1484.
53. Smith W.S. Pathophysiology of Focal Cerebral Ischemia: a Therapeutic Perspective // J. Vasc. Interv. Radiol. — 2004. — № 15. — P. 3-12.
54. Tomomi G., Masataka M. Nitric oxide and endoplasmic reticulum stress // Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. — 2006. — № 26. — P. 1439.
55. Van der Worp H.B., van Gijn J. Acute Ischemic Stroke // The New England Journal of Medicine. — 2007. — Vol. 357, № 9. — P. 572-579.
56. Walz W. Cerebral Ischemia. Molecular and cellular pathophysiology. — Totowa; New Jersey: Humana Press, 1999. — 290 p.
57. Wang Q., Xian Nan Tang, Yenari M.A. The inflammatory response in stroke // J. Neuroimmunol. — 2007. — № 184 (1-2). — P. 53-68.