

УДК: 616.831 – 005 – 02 – 092

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

(обзор литературы)

Г.М. Авдей

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Представлен анализ нарушений иммунного гомеостаза при хронической ишемии мозга. Показано участие аутоиммунных механизмов, дисфункция эндотелия в развитии нарушения регуляции и саморегуляции мозгового кровообращения.

Ключевые слова: дисциркуляторная энцефалопатия, иммунные нарушения.

The analysis of disorders of immune homeostasis in chronic cerebral ischemia is represented in this article. The participation of autoimmune mechanisms, dysfunction of endothelium in the development of regulations and self-regulations disturbances of brain blood-circulation have been shown.

Key words: discirculatory encephalopathy, immune disorders.

Значительное место в структуре заболеваемости населения среднего и пожилого возраста занимает цереброваскулярная патология, которая является одной из ведущих причин смертности и инвалидности [6, 10]. При этом на долю хронических форм этой патологии (дисциркуляторной энцефалопатии) приходится более половины всех случаев цереброваскулярных заболеваний [9].

Определенную роль в понимании патогенеза хронических церебральных сосудистых нарушений отводят исследованиям в области нейроиммунологии [8, 14]. Работами ряда авторов [1, 8, 13] показана ведущая регулирующая роль нервной системы в процессах иммунитета, тесная связь иммунологической реактивности с функциональным состоянием центральной нервной системы. При хронической церебральной сосудистой патологии имеют место изменения иммунологической реактивности за счет нарушения как центральных механизмов иммуногенеза, с одной стороны, так и сенсibilизации организма мозгоспецифическими антигенами в результате постепенной деструкции мозгового вещества, с другой стороны [12].

В основе прогрессивного течения своеобразного симптомокомплекса при нарушениях мозгового кровообращения, обозначенного как «воспалительный синдром», лежат аутоиммунные реакции, причиной которых является повышенная иммунологическая реактивность организма в отношении мозгоспецифических антигенов, связанная с предварительной сенсibilизацией организма ко всему их набору или к части их [8]. Выдвинута гипотеза, согласно которой причиной воспалительного синдрома при нарушении мозгового кровообращения может быть и высокая сила иммунного ответа, определяемая генетическим фоном. Известно [10], что основные факторы, способствующие формированию хронической недостаточности мозгового кровообращения (атеросклероз и артериальная гипертензия) неизменно связаны с развитием воспалительных реакций, нарушением проницаемо-

сти гематоэнцефалического барьера. Установлено [22], что даже незначительное количество провоспалительных агентов обуславливает прогрессирование атерогенеза и, как следствие, хроническую ишемизацию головного мозга. Показано [34], что сенсibilизация мозговыми антигенами вызывает ухудшение кровоснабжения мозга, способствует нарушению регуляции и саморегуляции мозгового кровообращения. О вовлечении аутоиммунных реакций в патогенез можно судить по наличию у неврологических больных противомозговых антител, комплементарных к различным структурным единицам нервной системы, вызывающих четкий повреждающий эффект при их внутрицеребральном введении, а также возможность уменьшать выраженность аутоиммунных реакций с помощью различных иммунодепрессантов [36]. Обнаружено, что повреждение глутаматергических нейронов при ишемии приводит к накоплению аутоантител к глутаматным рецепторам NMDA-типа, уровень которых служит критерием ишемизации мозговой ткани [11, 38]. Отмечена прямая корреляция между количеством аутоантител к NMDA-рецепторам и стадией течения хронической сосудисто-мозговой недостаточности, а также прогностическое значение повышения этого показателя при ухудшении течения заболевания [3].

Проявлением преждевременного старения иммунной системы считают некоторые исследователи атеросклероз [20, 39]. В настоящее время сформулирована аутоиммунная теория патогенеза этого заболевания [20]. Она основана на доказательствах непосредственного участия аутоиммунных механизмов в развитии экспериментального атеросклероза у кроликов [18, 51] и на положительных результатах реакции подавления прилипания лейкоцитов, подтверждающих их сенсibilизацию антигенам мозга [28]. Отмечена связь этих реакций с жалобами больных на снижение памяти и умственной работоспособности. Оценка иммунного статуса этих пациентов позволила установить у них

существенный дисбаланс иммунологических показателей, характеризующийся высокой активностью гуморального иммунитета, сопряженного с относительным дефицитом Т-клеточного звена иммунной системы [15]. Эта депрессия Т-иммунитета в определенной мере связана со способностью ЛПНП и ЛПОНП угнетать клеточный иммунный ответ [23, 27]. Значение аутоантигенности атеросклеротически измененных мозговых сосудов как фактора риска развития и прогрессирования ишемической болезни мозга атеросклеротического генеза продемонстрировано исследованиями Мартыновой Г.И. [25]. Выявлено наличие аутоиммунной реакции гуморального и клеточного типов с антигенами атеросклеротически измененных мозговых сосудов, интенсивность которых достоверно преобладала у больных по сравнению с контрольной группой и увеличивалась с нарастанием стадий хронической ишемии мозга, зависела от локализации атеросклеротического процесса при преимущественном поражении каротидной или вертебробазиллярной системы. Установлена высокая степень корреляции интенсивности аутоиммунных реакций с антигенами атеросклеротически измененных мозговых сосудов и некоторых показателей липидного обмена (общего холестерина, липопротеинов высокой плотности, липопротеинов низкой плотности, триглицеридов), свидетельствующая о зависимости данных реакций от гиперлипидемии и подтверждающая связь антигенности церебральных сосудов со степенью их атеросклеротического поражения. У лиц с артериальной гипертензией, являющейся одним из факторов риска атеросклероза, обнаружена положительная корреляция между стабильным повышением артериального давления и высокими уровнями иммуноглобулинов классов E, A, G [6, 31].

В последние 20 лет значительно увеличилось количество сообщений об обнаружении инфекционных агентов, в частности вирусов, у больных с атеросклерозом. Доказана патогенная роль вируса простого герпеса, цитомегалии, вирусов гриппа и др. в развитии атеросклероза, способность их индуцировать в инфицированной клетке эндогенный синтез холестерина, избыточно накапливающийся в клетке с нарушением ее деятельности [5, 7, 33]. Описан ряд таких свойств вируса простого герпеса, как способность формировать латентную инфекцию, тропность к сосудистой стенке, способность вызывать значительное количество эндотелиальных изменений, которые без повреждения холестеринового метаболизма могут способствовать атеросклеротическому процессу [7]. Патогенная значимость вируса простого герпеса позволяет авторам [5] рассматривать его как вероятный этиологический фактор атеросклероза и практически использовать в качестве маркера активности атеросклеротического процесса.

Рядом работ выделена важная роль некоторых цитокинов в развитии церебральной ишемии. Так, отмечено повышение уровня ИЛ-1 в головном моз-

ге при ранних и хронических стадиях инфаркта, показана нейропротективная роль ИЛ-6, продемонстрирована значимость дефицита ИЛ-10 в прогнозировании неблагоприятного течения инсульта со значительной инвалидизацией или летальным исходом [4, 16, 43, 52].

Большое значение в патогенезе гемоциркуляторных расстройств играют циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) плазмы крови [27, 31]. Относительно недавно было открыто, что ЦИК включают довольно большое количество холестерина, причем именно уровень подобных холестеринсодержащих ЦИК (ХЦИК) определяет атерогенные свойства крови больных атеросклерозом [2, 27]. Проведенные исследования показали, что в крови пациентов, страдающих церебральным атеросклерозом, появляется значительное количество ЦИК, отличающихся высоким уровнем холестерина [2]. При этом у лиц с нарушением мозгового кровообращения повышение ЦИК было более выраженным, чем у пациентов с ДЭ, что связано с дополнительным появлением ЦИК из компонентов ткани мозга и аутоантител. У больных с ДЭ в осажденных ЦИК больше содержалось холестерина. В работе авторов проведен анализ уровня ЦИК и ХЦИК у пациентов в зависимости от поражения сонных артерий [2]. У лиц с ДЭ и односторонним стенозированием сонной артерии содержание в крови ЦИК было выше, чем без поражения, с двухсторонним стенозирующим процессом этот показатель оказался ниже, но выше нормы. Уровень холестерина в ЦИК повышался по мере прогрессирования заболевания. Наиболее высокое его содержание зарегистрировано у больных с ДЭ с двухсторонним стенозом каротидных артерий. Предложено использование содержания ХЦИК в плазме крови в качестве полезного критерия в оценке степени церебрального атеросклероза.

В литературе приведены данные о связи ЦИК с аполипопротеинами как наиболее стабильными показателями атеросклероза [27, 30]. Отмечена прямая корреляция уровня ЦИК с отношением апо-В/апо-А и обратная связь с апо-А. Показано, что большая величина отношения апо-В/апо-А и повышение уровня ЦИК при снижении или нормальном содержании апо-А могут служить показателем активности прогрессирующего атеросклероза. По мнению авторов, даже уменьшение этого отношения и концентрации ЦИК в крови не всегда соответствуют благополучию, так как возможно увеличение концентрации в крови апо-В и апо-А и фиксация ЦИК в пораженной интимае сосудов.

С учетом высокого уровня ЦИК при атеросклерозе особое значение приобретают системы комплемента и фагоцитоза в связи с их основным свойством – обеспечением элиминации иммунных комплексов [29]. Анализ гемолитической активности (C_{50}) и уровня компонентов комплемента (C_3 , C_{3c} , C_4 , фактор В), его ингибитора (C_1 -ингибитор), а также фагоцитарной активности клеток крови выявил значительную активность этих систем у боль-

ных ишемической болезнью сердца и головного мозга [20, 46]. Существенная активация комплемента с соответствующим снижением уровня ЦИК установлена у лиц с артериальной гипертензией [31].

Важное значение для поддержания стабильности внутрисосудистого гомеостаза имеет функциональное состояние эндотелия микрососудов, которое изменяется под влиянием хронической гипоксии [21, 35, 47]. К настоящему времени доказано, что эндотелиальная дисфункция является не только непременным атрибутом артериальной гипертензии, но и непосредственно участвует в поддержании и прогрессировании артериальной гипертензии, в механизмах формирования ишемического повреждения мозга [24, 41]. Обобщены основные проявления дисфункции эндотелия: снижение образования оксида азота, повышенный синтез эндотелина, увеличение экспрессии на поверхности эндотелиальных клеток АПФ, нарушение целостности эндотелиальной выстилки и др., характерные для артериальной гипертензии с повышенным риском развития ишемической болезни сердца и мозговых инсультов. На сегодняшний день сформулирована концепция эндотелиальной дисфункции как ключевого звена атерогенеза [17, 48]. Так, инфекционные агенты (вирус простого герпеса, аденовирусы и др.), размножаясь внутри эндотелиальных клеток и макрофагов, вызывают локальное воспаление и активацию атеросклеротического процесса [5, 7, 17, 33, 48]. Один из ключевых моментов процессов атерогенеза – миграция моноцитов через эндотелий. Описана активная роль эндотелиальной выстилки сосудов, которая состоит в синтезе так называемых адгезивных молекул, распознающих специфические места связывания на лейкоцитах и направляющих их в субэндотелиальный слой. Установлено, что активирующим выработку адгезивных молекул стимулом может служить гиперхолестеринемия. Показано, что сосудистый эндотелий испытывает постоянное влияние системы комплемента [40]. Обнаружено, что продукты активации системы комплемента приводят к множественному изменению функции эндотелиальных клеток, ибо действие «комплемент атакующего мембраны» – конечного продукта каскада активации системы комплемента, на эндотелий вызывает секрецию интерлейкина 8, белка хемотаксиса моноцитов-1, экспрессию адгезивных молекул и секрецию фактора Виллебранда. Антигены, реагирующие с клетками эндотелия, являются новым классом аутоантител, изучение которых, по мнению авторов [42], имеет важное значение для расшифровки механизмов развития сосудистой патологии при заболеваниях человека. Выдвинуто предположение, что мишенями служат 2 белковых антигена: протеиназа 3 (ПТЗ) и β_2 – гликопротеин 1 (β_2 -ГП11). При этом фактор некроза опухоли, интерлейкин -1 – α'/β и интерферон – γ увеличивают экспрессию ПТЗ в цитоплазме эндоте-

лия. Внутрисосудистая активация системы комплемента увеличивает продукцию окиси азота (NO) в сосудах вследствие повышения активности эндотелиальной NO-синтазы [40]. Согласно литературным данным [19, 26, 39, 49], NO обладает антиоксидантным действием, ингибирует агрегацию и адгезию тромбоцитов, эндотелиально-лейкоцитарные взаимодействия и миграцию моноцитов, участвует в установлении связей между нейронами мозга, функционировании секреторных клеток, в частности, в выработке инсулина, ингибирует синтез ростовых факторов, стимулирующих пролиферацию гладкомышечных клеток, уменьшает окисление липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), принимает участие в клеточном иммунитете и в процессах памяти, развитии феномена сенсибилизации к психостимуляторам, регуляции пресинаптического высвобождения нейромедиатора. Некоторыми авторами [50] сделано предположение, что высвобождение NO из клеток эндотелия сосудов, из нервных окончаний вблизи сосудов или из тканей мозга приводит к запуску механизмов возникновения мигрени с соответствующей головной болью. В работах авторов [32] показано, что нарушение синтеза NO ведет к развитию дисфункции эндотелия, которая играет существенную роль в патогенезе артериальной гипертензии и может быть маркером развития в будущем таких осложнений атеросклероза, как инфаркт миокарда, стенокардия, инсульт, преходящие нарушения мозгового кровообращения. Доказано, что в клетках эндотелия синтезируется часть факторов гемостаза: тканевой активатор плазминогена, ингибитор тканевой активатора плазминогена, тканевой фактор, тромбомодулин, рецепторы плазмина, активаторов плазминогена, уровень которых существенно отличается у больных с сердечно-сосудистой патологией по сравнению с контрольной группой [17]. Сделаны выводы, что улучшение функции эндотелия предшествует регрессу структурных атеросклеротических изменений, медикаментозная коррекция может являться элементом первичной и вторичной профилактики инсульта у больных с атеросклеротическим поражением магистральных артерий головы [41, 44, 45].

Таким образом, у лиц с хронической ишемией мозга имеют место нарушения иммунитета, дисфункции эндотелия и гомеостаза.

Литература

- 1 Абрамов В.В. Интеграция иммунной и нервной систем // Иммунология. – 1999. - N 3. - С. 62 – 64.
- 2 Акопов С.Э., Назарян А.В., Тунян Ю.С. Холестеринсодержащие циркулирующие иммунные комплексы у больных церебральным атеросклерозом с нарушениями мозгового кровообращения // Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1991. - N 7. - С. 50 – 52.
- 3 Алексеев В.В. Особенности головных болей при гипертонической болезни // «Организация медицинской помощи больным с болезнями синдромами»: материалы Российской научно-практической конференции, 22 -23 июня 1997 г. - Новосибирск, 1997. - С. 75 – 76.
- 4 Альтман Д.Ш., Давыдова Е.В., Теплова С.Н. Уровень цитокинов у пациентов с начальными проявлениями недостаточности мозгового кровообращения // Медицинская иммунология. – 2004. – т. 6. – N 3 - 5. – С. 427.

- 5 Ардаматский Н.А., Абакумова Ю.В. Атеросклероз: настоящее и будущее. Проблемы атеросклероза как вирусно-герпетического заболевания. – Саратов, 2000. – 135 с.
- 6 Верещагин Н.В., Суслина З.В., Максимова М.Ю. Артериальная гипертония и цереброваскулярная патология: современные взгляды на проблему // Кардиология. – 2004. – N 3. – С. 4 – 8.
- 7 Воробьев А.А., Абакумова Ю.В. Роль вирусно-герпетической инфекции в развитии атеросклероза: клинические, вирусологические, иммунологические доказательства // Вестник РАМН. – 2003. – N 4. – С. 3 – 10.
- 8 Ганнушкина И.В., Антелава А.Л., Баранчикова М.В. Новое в патогенезе нарушений мозгового кровообращения // Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1997. – N 6. – С. 4 – 8.
- 9 Гиткина, Л.С., Пушкарев А.Л., Чапко И.Я. Дисциркуляторная энцефалопатия: критерии диагностики и медико-социальной экспертизы: методические рекомендации. – Минск, 1998. – 19 с.
- 10 Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. – М.: Медицина, 2001. – 260 с.
- 11 Гусев Е.И., Скворцова В.И., Изынцева Г.А., Алексеев А.А. Изучение уровня аутоантител к глутаматным рецепторам в сыворотке крови у больных в остром периоде ишемического инсульта // Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1996. – N 5. – С. 68.
- 12 Густова А.В., Кузнецова Л.Л. Клинико-иммунологические сопоставления при нарушениях мозгового кровообращения // Сб. науч. тр. «Нейроиммунология в клинике и эксперименте». – М.: Медицина, 1975. – С. 154 – 159.
- 13 Евсеев В.А., Миковская О.И. Нейроиммунопатология: иммуноагрессия, дисрегуляция, перспективы адаптивной иммунотерапии // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2002. – N 5. – С. 60 – 65.
- 14 Евстигнеев В.В., Федулов А.С. Состояние и перспективы изучения сосудистой патологии головного мозга // Здравоохранение Белоруссии. – 1998. – N 6. – С. 27 – 32.
- 15 Жарова Е.А., Насонов Е.Л., Вильчинская М.Ю. Показатели гуморального иммунитета и сосудистая реактивность у больных гипертонической болезнью с повышенным уровнем липидов крови // Терапевт. архив. – 1993. – N 4. – С. 32 – 34.
- 16 Жданов Г.Н. О связи течения ишемического инсульта головного мозга с содержанием интерлейкина – 10 в сыворотке крови больных // Иммунология. – 2006. – N 1. – С. 26 – 27.
- 17 Затеишиков Д.А. Дисфункция эндотелия – есть ли связь с патогенезом атеросклероза и его осложнений // «Кремлевская медицина». Клинический вестник. – 1999. – N2. – С.6.
- 18 Зубжицкий Ю.Н., Нагорнов В.А. Иммунологические аспекты атеросклероза (обзор литературы) // Вестн. АМНСССР. – 1982. – N 6. – С. 88 – 92.
- 19 Карпов Ю.А. Эндотелий – новая мишень для лечебного действия ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента // Терапевт. архив. – 2004. – N 6. – С. 94 – 96.
- 20 Климов А.Н. Иммунореактивность и атеросклероз. – Л.: Медицина, 1986. – 20 с.
- 21 Коркушко О.В., Лишнева В.Ю. Значение изменения отдельных показателей внутрисосудистого гомеостаза в развитии циркуляторной гипоксии при старении // Успехи геронтологии. – 2002. – N. 9. – С. 262.
- 22 Крыжановский Г.Н., Магаева С.В., Макаров С.В. Нейроиммунопатология: руководство. – М.: Из-во НИИ общей патологии и патофизиологии, 2003. – 438 с.
- 23 Ламп К.М. Клиническое течение инфаркта миокарда и динамика количественных и функциональных показателей иммунной системы: автореф. дис... канд. мед. наук. – Тарту, 1987. – 15 с.
- 24 Мазалов К.В. Эндотелиальная дисфункция и сердечно-сосудистые заболевания: возможности терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента. – Нижний Новгород, 2000. – 134 с.
- 25 Мартынова Г.И. Клинико-иммунологические сопоставления при хронической ишемической болезни мозга атеросклеротического генеза // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2001. – N 2. – С. 40 – 44.
- 26 Нечипуренко Н.И. Роль оксида азота при ишемии головного мозга // Медицинские новости. – 2004. – N 1. – С. 7. – 10.
- 27 Осипов С.Г., Кейнова Е.Е., Титов В.Н. Циркулирующие иммунные комплексы и аполипопротеины при ишемической болезни сердца // Кардиология. – 1986. – N 4. – С. 67 – 70.
- 28 Осьминин В.Н. Клинико-иммунологические сопоставления у больных с начальными проявлениями недостаточности кровоснабжения мозга: автореферат дис. ... канд. мед. наук. – М., 1991. – 16 с.
- 29 Отева Э.А., Масленников А.Б., Николаева А.А. Проблемы патогенеза атеросклероза, региональные аспекты // Терапевт. архив. – 1997. – N 1. – С. 20 – 22.
- 30 Перова Н.В. Аполипопротеины при дислипидемии и атеросклероз: дис. ... д-ра. мед. наук. – М., 1982. – 236 с.
- 31 Подзолков В.И., Самойленко В.В., Удовиченко А.Е. Иммунологические механизмы патогенеза артериальных гипертензий // Клиническая медицина. – 1996. – N 6. – С. 11 – 14.
- 32 Пронько Т.П. Эндотелийзависимая и эндотелийнезависимая вазодилатация у больных артериальной гипертензией в условиях патогенетической терапии // Медицинские новости. – 2003. – N 2. – С. 69 – 71.
- 33 Протас И.И., Сидорович Э.К., Недзьведь М.К. Современные представления о роли сосудистых нарушений в патогенезе герпесвирусных инфекций центральной нервной системы // Нейроиммунология: сб. науч. ст. – Минск, 2002. – С. 87.
- 34 Ясына Т.В. Значение специфической сенсибилизации организма в патогенезе геморрагического инфаркта мозга (экспериментально-морфологические исследования) // Вопросы иммунологии неврологических заболеваний. – М.: Медицина, 1968. – 211 с.
- 35 Сагач В.Ф. Эндотелий та порушення кровообічу // Фізіологічний журнал. – 1996. – N 3 – 4. – С. 68.
- 36 Скворцова В.И., Платонова И.А., Творогова Т.В., Волковенко О.В. Влияние гормонов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой, ренин-ангиотензиновой и тиреоидной гормональных систем на формирование дисциркуляторной энцефалопатии // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2003. – N 12. – С. 26 – 33.
- 37 Харченко Е.П., Клименко Е.П. Иммунная уязвимость мозга // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2007. – N 1. – С. 68 – 76.
- 38 Хунтеев Г.А., Дамбинова С.А. Прогностическая и практическая значимость определения уровня аутоантител к NMDA – типу глутаматных рецепторов в диагностике хронических расстройств мозгового кровообращения // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2001. – N 11. – С. 44 – 47.
- 39 Чазов Е.И. Взгляд из прошлого в будущее // Терапевт. архив. – 2004. – N 6. – С. 8 – 15.
- 40 Шебеко В.И. Эндотелий и система комплемента. – Витебск, 1999. – 179 с.
- 41 Шутлов А.А., Байдина Т.В., Агафонов А.В. Дисфункция эндотелия у больных с ишемическим инсультом // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2005. – вып. 14, «Инсульт» – С. 42 – 45.
- 42 Юну П. Клиническое значение антител к сосудистому эндотелию // Клиническая медицина. – 1995. – N 5. – С. 5 – 6.
- 43 Ali C., Nicole O., Docagne F., Lesne S. Ischemia-induced interleukin-6 as a potential endogenous neuroprotective cytokine against NMDA – receptor-mediated excitotoxicity in the brain // J.Cereb. Blood Flow Metab. – 2000 – V. 20. – N 6. – P. 956 – 966.
- 44 Benzuly K.H., Padgett R.C., Koul S. Functional improvement precedes structural regression of atherosclerosis // Circulation. – 1994. – V. 89. – P. 1810 – 1818.
- 45 Davis S.F., Yeung A.C., Meridith T.T. Early endothelial dysfunction predicts the development of coronary artery disease at 1 year posttransplant // Circulation. – 1996. – V. 93. – P. 457 – 462.
- 46 Elward K., Gasque P. Activation of complement in the central nervous system: roles in neurodegeneration and neuroprotection // Ann. N.Y. Acad. Sci. – 2003. – V. 992. – P. 56 – 71.
- 47 Gavin J., Maxwell L., Edgar S. Microvascular involvement in cardiac pathology // J. Mol. Cell. Cardiol. – 1998. – V. 30. – N 12. – P. 2531 – 2540.
- 48 Kuwasako K., Kida O., Kitamura K. Plasma adrenomedullin in cerebrovascular disease: a possible indicator of endothelial in Jury // Int. Angiol. – 1997. – V. 16. – N 4. – P. 272. – 279.
- 49 Lasher T.F. Angiotensin, ACE-inhibitors and endothelial control of vasomotor tone // Basic research. Cardiol. – 1993. – V. 88 (SI). – P. 15 – 24.
- 50 Lykke T.L. Nitric oxide theory of migraine // Clin. Neurosci. – 1998. – V. 5. – N 1. – P. 28 – 33.
- 51 Madden K., Febten D. Experimental basis for neural-immune interactions // Physiol. Rev. – 1995. – V. 75. – P. 77 – 105.
- 52 Um J.I., Moon K.S., Lee K.M. Association of interleukin-1 alpha gene polymorphism with cerebral infarction // Brain Res. Mol. Brain Res. – 2003. – V. 115. – N 1. – P. 50 – 54.

Поступила 01.06.07