

УДК 612.826.4+ 616.45-001.1/.3|:599.323.4

**І.Р. Тимофійчук**  
**В.П. Пішак**  
**С.С. Ткачук**

Буковинський державний медичний  
 університет, м. Чернівці

## ПАТОБІОХІМІЧНІ ТА СТРУКТУРНІ КОРЕЛЯТИ РОЗВИТКУ СТРЕС-РЕАКЦІЇ ПРИ ІШЕМІЧНО-РЕПЕРFUЗІЙНОМУ ПОШКОДЖЕННІ МОЗКУ

**Ключові слова:** ішемія-реперфузія,  
 стрес-обмеження, стрес-реалізація.

**Резюме.** Церебральна ішемія супроводжується нейрогормональною відповіддю, яка є компонентом реакції єдиної нейроімуноендокринної системи. Вираженість стресорних нейрогормональних перебудов відображає тяжкість ішемії, впливає на перебіг патологічного процесу та має прогностичне значення.

Згідно із сучасними поглядами ішемічні інсульти розглядають як комплекс взаємозв'язаних багатокомпонентних метаболічних, гемодинамічних змін, які послідовно розгортаються в мозку на певних стадіях недостатності його кровопостачання. Саме реакція компонентів системи стрес-реалізації та стрес-обмеження забезпечує метаболічну основу компенсаторно-приспосувальних змін, від яких багато в чому залежить перебіг ішемічно-реперфузійних пошкоджень нервової тканини [19].

У механізмах регуляції стрес-реактивності роль пейсмекера стресорної реакції відводять гіпоталамо-гіпофізарно-адренкортикальній системі (ГГАС).

Численні терміналі нейросекреторних гіпоталамічних клітин розповсюджуються на інші структури мозку, котрі пов'язані з регуляцією адаптивних функцій [2]. Це забезпечує як стереотипну активацію гіпофізарно-адренкортикальної системи під час стресу, так і специфічну мінливість реакції, зумовлену природою стресора, тривалістю його дії, індивідуальною стратегією реагування суб'єкта на дію стресора тощо. Нейрони цих же ділянок утворюють самостійні нейроендокринні системи, здатні продукувати низку нейрохімічних чинників, котрим, за сучасними поглядами, належить власне місце в нейроендокринній регуляції стресу. Насамперед, це лімбічні структури - гіпокамп, мигдалеподібний комплекс, перегородка мозку. Їх роль у розвитку та перебігу стрес-реакції підтверджується і на молекулярному рівні - вони першими реагують на стресові впливи продукцією ранніх генів (c-fos, c-jun, c-myc, jun-B, jun-D тощо), котрі вважаються маркерами активації нейронів. Стрес або внутрішньомозкове уведення кортиколиберину індукує експресію мРНК гена c-fos у гіпокампі, ядрах мигдалеподібного комплексу, септальних та гіпоталамічних ядрах, ядрах стовбура мозку та блакитної плями.

Вивчення гормональних взаємодій при церебральній ішемії і тяжкій черепно-мозковій травмі показало, що реалізація відповіді симпато-адреналової системи відбувається одночасно зі стимуляцією ГГАС і ренін-ангіотензинової систем [20]. Ключову роль в їх одночасній активації відіграє кортиколиберин - найбільш важливий фактор стимуляції синтезу адренкортикотропного гормону (АКТГ) в гіпофізі, що викликає активацію ГГАС і зниження місцевого запального і автоімунного процесів. З іншого боку, кортиколиберин і АКТГ стимулюють симпато-адреналову активність, сприяють надлишковому виробленню реніну, призводячи до утворення ангіотензину-II, вивільненню катехоламінів з аксонів симпатичних нейронів і, як наслідок, підвищення секреції АКТГ. Це спричиняє додаткову симпатичну активацію, підсилює цитотоксичний ефект катехоламінів і потенціює розвиток оксидативного стресу. Крім того, підвищення вмісту реніну призводить до активації генів негайного реагування, які індукують апоптоз [11].

Стресорні впливи істотно підвищують у плазмі крові концентрацію кортикостероїдів та пролактину у тварин і людей [24].

Одним з універсальних механізмів розвитку стрес-реакції в цілому та ішемії зокрема є зміщення проокисно-антиоксидантної рівноваги в напрямку активації вільнорадикальних процесів, подальший перебіг яких значною мірою залежить від рівня збудливих амінокислот, катехоламінів і глюкокортикоїдів, супроводжується посиленням утворенням активних форм кисню та окиснювальним катаболізмом складних органічних сполук [18,22, 38]. Енергетичний метаболізм у структурах головного мозку порушується ішемією та поглиблюється реперфузією. Дефіцит енергії, у свою чергу, активує вільнорадикальне окиснення в клітині [4].

Аналіз динаміки розгортання молекулярних і біохімічних механізмів, які запускаються гострою

ішемією мозку, показав чітку послідовність їх включення. Упродовж перших трьох годин з моменту гострого порушення кровообігу в ішемізованій тканині максимально представлений енергетичний дефіцит, через 3-6 годин - глутаматна екситотоксичність, порушення кальцієвого гомеостазу і лактат-ацидоз, які згасають до кінця першої доби [41]. Відстрочені наслідки ішемії починають проявлятися через дві-три години і завершуються апоптозом [8, 26].

Глутамат-кальцієвий каскад приводиться в дію надлишковим вивільненням збуджувальних нейротрансмітерів глутамату і аспартату із закінченням ішемізованих нейронів у міжклітинний простір [12].

Роль надлишкового вивільнення глутамату і аспартату в патогенезі ішемічного інсульту була підтверджена в клінічних роботах, які показали достовірно збільшення концентрації збуджувальних нейротрансмітерів у спинномозковій рідині хворих на гострий ішемічний інсульт (у перші 6-12 годин), ступінь якого корелює з тяжкістю інсульту і розміром інфаркту до кінця першої доби [42].

Етап ампліфікації пов'язаний із наростанням концентрації іонів кальцію, що в поєднанні з підвищенням вмісту діацилгліцеролу змінює активність ферментів, модифікує мембранні білки, у тому числі й глутаматні рецептори [35]. Внаслідок цього збільшується чутливість нейронів до збуджувальних сигналів. Особлива небезпека розвитку оксидативного стресу в центральній нервовій системі визначається значною інтенсивністю окиснювального метаболізму в мозку [33].

Крім дихального мітохондріального ланцюга в нормі утворення вільнорадикальних інтермедіатів  $O_2$  відбувається в ЦНС при різних ферментативних реакціях, автоокисненні моноамінів, синтезі простагландинів і лейкотрієнів [43]. Більшість цих реакцій є  $Ca^{2+}$ -залежними. Будь-яке збільшення вмісту внутрішньоклітинного кальцію може призводити до утворення інтермедіатів кисню. На даний час у патогенезі ішемії-реперфузії провідна роль генератора інтермедіатів  $O_2$  належить утворенню ксантинооксидази з ксантиндегідрогенази під дією  $Ca^{2+}$ -залежного кальпаїну-1 [29]. Крім цього механізму, який веде до розвитку оксидативного стресу, велику роль відіграє утворення продуктів пероксидного окиснення ліпідів і накопичення арахідонової кислоти, синтез простагландинів і лейкотрієнів [1]. Інтермедіати  $O_2$  і продукти ПОЛ здатні блокувати низку ферментних систем, а саме глутаматсинтетазу в астроглії, тим самим порушуючи утилізацію глутамату, що сприяє накопиченню його в синаптичній щілині.

Активация NMDA-рецепторів на постсинаптичній мембрані глутаматергічного синапсу

активними формами кисню призводить до утворення NO-радикала [13]. При дефіциті аргініну NO-синтаза може утворювати супероксид-аніон [10]. За умов незбалансованого накопичення супероксиданіону і NO можливе утворення пероксинітриду, який здатний викликати суттєве пошкодження клітинних структур.

Організм у цілому та головний мозок зокрема мають ефективні спеціалізовані стрес-лімітувальні системи, які забезпечують досить високу стійкість до стресорних ситуацій, у тому числі й до ішемії, та визначають наслідки ішемії [21]. Їх роль зумовлена здатністю обмежувати різноманітні прояви стрес-реакції, підвищувати резистентність клітин і органів до пошкоджувальних впливів, прямою цитопротекторною дією. Ці механізми здатні обмежувати як ранні, так і відстрочені наслідки ішемії-реперфузії. Серед них можна виділити специфічні для ішемічного пошкодження та ті, які спрацьовують при всіх стресорних впливах.

Суттєвою протипагою активаційним системам стресу є самі кортикостероїди, які секретуються під впливом стресорних факторів, модулюючи генну транскрипцію і генеруючи експресію геному, проявляють тривалий активаційний вплив на всі метаболічні та фізіологічні процеси [5]. З іншого боку, глюкокортикоїди пригнічують синтез АКТГ, діючи як репресор транскрипції гена проопіомеланокортину та послаблюють секрецію АКТГ, зменшують КРФ-стимульоване накопичення цАМФ. Таким чином, кортикостероїди створюють у нейроендокринній регуляції стресу своєрідний функціональний "маятник", що прагне до балансу збудливих та гальмівних процесів.

Стрес-лімітувальним фактором може бути також кортиколіберин [19]. Він може як підсилювати імпульсацію нейронів блакитної плями (через парабрахіальне ядро), так і пригнічувати її, впливаючи на активність цих нейронів безпосередньо.

Провідне місце в системі антистресорного захисту мозку займають гальмівні ГАМК-ергічні процеси [15, 16].

Важливу нейропротекторну роль за умов ішемії-реперфузії може виконувати оксид азоту (II), особливо в реперфузійному періоді. Значний вклад у захисний механізм вносить здатність NO знижувати ступінь активації нейрональних NMDA-рецепторів [13].

Інший антиішемічний механізм реалізується через активацію АСДР-залежних метаболічних рецепторів мембрани нейронів, яка спричиняє модифікацію активності ряду ферментів, у тому числі й протеїнази А, внаслідок чого суттєво

зростає співвідношення цАМФ/цГМФ [33], що також прийнято розглядати як захисний механізм.

У нейронах добре розвинені й механізми протидії глутаматопосередкованому ішемічному наростанню внутрішньоклітинної концентрації вільного  $Ca^{2+}$ . Вони реалізуються трьома шляхами: зменшенням виходу іонів кальцію з внутрішньоклітинних депо; зв'язуванням надмірної кількості  $Ca^{2+}$ ; гальмуванням надходження позаклітинного кальцію [6,17,25].

Розвиток або гальмування механізмів загибелі клітин шляхом апоптозу, характерного для відстрочених наслідків ішемії, відбувається за активної участі генів сімейства bcl (bcl-2, bax, bak та p53), а також їх продуктів - транскрипційних факторів, які збільшують або зменшують ризик виникнення апоптозу [31].

Упродовж останніх років з'явилися переконливі докази існування в головному мозку двох окремих систем нейронів, які є дуже чутливими до зниження оксигенації та запускають захисні протішемічні механізми. Перша з них розташована в ростральному вентролатеральному ретикулярному ядрі довгастого мозку. Набагато тривалішу нейропротекцію (протягом декількох тижнів) забезпечує інша центральна система, яка бере початок від мозочка, зокрема - від ядра шатра [29].

Неспецифічні антистресорні механізми також беруть участь в антиішемічному захисті мозку, а саме ендогенні нейропептиди (опіоїдні пептиди, кортиколиберин, пептиди сімейства нейтрофінів) [14].

Найсуттєвіше обмежує ішемічно-реперфузійне пошкодження мозку активацією вільнорадикального окиснення супероксиддисмутази. Відновлення активності мозку після перенесеного інсульту, ймовірно відбувається на фоні зниженого рівня супероксиддисмутази [3].  $Mn^{2+}$ -супероксиддисмутаза запобігає вивільненню цитохрому c з мітохондрій в цитозоль, блокуючи в такий спосіб у клітинах апоптоз, який виникає при ішемії мозку [28].

Хоча за даними літератури активність каталази в мозку найнижча серед ферментів антиоксидантного захисту, є дослідження, які свідчать, що за певних патологічних станів активність каталази стає фактором стабільності всієї антиоксидантної системи мозку [27].

Збільшення секреції гормонів і медіаторів, агоністів  $Ca^{2+}$ -мобілізуючих рецепторів і тих, що активують аденілатциклазу, спричиняє не тільки активацію функцій клітини, але й за рахунок вивільнення арахідонової кислоти стимулює біосинтез простагландинів [19]. Вираженими стрес-протекторними властивостями володіють ПГЕ2 та простаглілін за рахунок здатності

обмежувати стрес-індуковану секрецію АКТГ, активацію адренергічної ланки стрес-реакції та її пошкоджувальні ефекти, здійснювати вазодилатацію та цитопротекторні ефекти [23]. Простагландин  $E_2$  та простаглілін мають помітні нейропротекторні ефекти під час гіпоксії, що відносять на рахунок їх мембранстабілізуючого впливу.

Одна з ключових ролей у збереженні гомеостазу мозку й визначенні кінцевих наслідків інсульту належить катехоламініергічній системі мозку [40]. Концентрація катехоламінів в ішемічній зоні і на межі з нею може бути важливою не тільки для активування пре- і постсинаптичних рецепторів, але й для розвитку колатерального кровообігу, а значить, для забезпечення мозку глюкозою й  $O_2$ , що необхідно як для нейрональних функцій, так і для синтезу та метаболізму самих медіаторів [30].

За даними літератури ішемія мозку, незалежно від способу моделювання, спричиняє суттєві зрушення вмісту катехоламінів як у цілісному мозку, так і в його окремих структурах [9].

У щурів і монгольських піщанок як однієї, так і двобічної перев'язки сонної артерії призводить до значного зниження рівня НА і ДА в ішемізованій зоні мозку, особливо в місцях з переважною локалізацією ДА-ергічних нейронів [9].

Клінічні спостереження також підтверджують незаперечну роль у патогенезі ішемічного пошкодження мозку виділення в екстрацелюлярний простір катехоламінів, у першу чергу, дофаміну [36]. Рівні дофаміну та норадреналіну в крові хворих на інсульт підвищені. Вважають, що це зростання віддзеркалює вивільнення катехоламінів із нервової тканини і є несприятливим чинником, який погіршує перебіг захворювання та додатково може провокувати кардіальні ускладнення.

Катехоламіни і стрес паралельно з пероксидним окисненням ліпідів запускають як захисні механізми активацію в різних органах антиоксидантних ферментів - глутатіонпероксидази та глутатіон-S-трансферази. Стимуляція цього захисного механізму надзвичайно важлива, беручи до уваги, що потужність ферментативних антиоксидантних систем набагато більша, ніж неферментативних [34]. Однак при порушенні мікроциркуляції, що характерно для ішемії, накопичення легкоокиснювальних фосfolіпідів, призводить до підсиленого утворення радикалів, змін у структурі мембрани, а катехоламіни при надлишку радикалів автоокиснюються і з "пасток" перетворюються в генератори додаткових радикалів [9]. Все це створює умови, сприятливі для активації пероксидного окиснення ліпідів.

Представлений тут короткий огляд механізмів, що забезпечують узгоджену відповідь організму

на ішемічне пошкодження мозку далеко не повний, але й він свідчить про надзвичайну складність та багатокомпонентну ієрархію системи стрес-реактивності за цих умов.

**Література.** 1. *Абрамєц І.І., Комиссаров І.В.* Глутаматергические механизмы ишемических повреждений мозга (обзор литературы и собственных исследований) // Журн. АМН України. -2001.-Т.4.№4.-С.613-633. 2. *Алмаев И.Г.* Нейроиммуноэндокринология: факты и гипотезы // Пробл. эндокринологии. -2000.-Т.43,№1.-С.3-9. 3. *Бархатова В.П., Суслина З.А.* Основные направления нейропротекции при ишемии мозга // Неврол. журн. -2002.-№ 4.-С.42-50. 4. *Болдырев А.А.* Роль активных форм кислорода в жизнедеятельности нейрона // Успехи физиол. наук. -2003.-Т.34,№3.-С.21-34. 5. *Бородина И.М.* Стресс и генетическая изменчивость // Генетика. -2002.-Т.23,№6.-С.1003-1010. 6. *Виничук С.М., Черешко Т.М.* Ишемический инсульт: эволюция взглядов на стратегию лечения. - К., 2003.-120с. 7. *Голыков П.П., Николаева Н.Ю., Гавриленко И.А. и др.* Оксид азота и перекисное окисление липидов как факторы эндотенной интоксикации при неотложных состояниях // Патол. физиол. и эксперим. терапия. -2000.-№2.-С. 6-9. 8. *Гомазков О.А.* Апоптоз нейрональных структур и роль нейротрофических ростовых факторов. Биохимические механизмы эффективности пептидных препаратов мозга // Журн. неврол. и психиатрии. - Прил.: Инсульт. - 2002. - Вып.7. - С. 17-21. 9. *Гукасян Т.Г., Петросян А.А., Ширинян М.Э., Ширинян Э.А.* Катехоламинергическая система мозга при ишемии // Нейрохимия. -2000.-Т.17,№1.-С.13-22. 10. *Гуревич К.Г., Шимановский Н.Л.* Оксид азота: биосинтез, механизм действия, функции // Вопр. биол., мед. и фарм. химии. -2000.-№4.-С.416-429. 11. *Гусев Е.И., Скворцова В.И.* Ишемия головного мозга. - М.: Медицина, 2001.-328 с. 12. *Гусев Е. И., Скворцова В.И.* Глутаматная нейротрансмиссия и метаболизм кальция в норме и при ишемии головного мозга // Успехи физиол. наук. - 2002.-Т.33,№4.-С.80-94. 13. *Зенков Н.К., Меньщикова Е.Б., Реутов В.И.* NO-синтазы в норме и при патологии различного генеза // Вестник РАМН. -2000.-№4.-С.30-34. 14. *Ласукова Т.В., Маслов Л.Н., Подкожнев Ю.К. и др.* Влияние опиоидного пептида даларгина и дез-тир-даларгина на насосную функцию сердца в условиях ишемии-реперфузии // Бюл. эксперим. биол. и мед. -2004.-Т.137,№1.-С.35-38. 15. *Магура І.С.* Мозкова ішемія-гіпоксія та біофізичні механізми нейродегенеративних і нейропротекторних впливів // Физиол. журн. -2003.-Т.49,№2.-С.7-12. 16. *Мишуніна Т.М., Кононенко В.Я., Калініченко О.В.* Особливості впливу ГАМК-ергічних препаратів на перебіг гормонально-медіаторної реакції надниркових залоз на стрес за умов норми та фармакологічної адраналектомії // Ендокринологія. -1999.-Т.4,№2.-С. 259. 17. *Мищенко Т.С.* Вторичная профилактика ишемического мозгового инсульта // Укр. мед. часопис. -2001.- Т.25, №5.- С.18. 18. *Нечипуренко Н.И., Антонов И.П., Гаврилова А.Р., Щербина Н.Ю.* Состояние процессов перекисного окисления липидов и церебральной оксигенации при локальной ишемии головного мозга в условиях модуляции L-аргинин-NO-системы // Вестн. НАН Беларуси. -2001.-№2.-С.5-9. 19. *Пшеничкова М.Г.* Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии // Патол. физиол. и эксперим. терапия. -2000.-№2.-С. 24-31. 20. *Скворцова В.И., Платонова И.А., Островцова И.В. и др.* Влияние гормонов стресс-реализующей системы на течение острого периода ишемического инсульта // Журн. неврол. и психиатрии. -2000.-№4.-С.22-27. 21. *Ткачук С.С., Пишак В.П., Мислицький В.Ф.* Структурно-функціональна дезінтеграція стресреалізуючої та стреслімітуючої систем мозку як прояв модифікації гормон-медіаторного імпринтингу у самців шурів із синдромом пренатального стресу // Журн. АМН України. -2003.-Т.9,№ 1.-С.130-140. 22. *Ткачук С.С.* Стрес-індуковані зміни окиснювальної модифікації білків в структурах мозку шурів // Бук. мед. вісник. -1999.-Т.3,№1.- С.191-195. 23. *Ткачук С.С., Пишак В.П., Мислицький В.Ф., Ткачук О.В.* Структурно-нейрохімічна дезінтеграція механізмів стрес-реактивності у самців з синдромом пренатального стресу // Запорозький мед. журн. -2002.-Т.13,№3.- С.39-41. 24. *Ткачук С.С., Пишак В.П., Мислицький В.Ф.* Вплив пренатального стресу на центральну серотонінергічну регуляцію глюкокортикоїдної функції //

Бук. мед. вісник. -1999.-Т.3, №3.-С. 229-232. 25. *Федин А.И.* Профилактика инсульта // Неврол. вестник. -2005.-Т.37, вып. 1-2. -С.93-104. 26. *Elibol B., Soyomezoglu F., Unal I.* Nitric oxide is involved in ischemia-induced apoptosis in brain: A study in neuronal nitric oxide synthase null mice // Pergamon. -2001.- Vol.1.-P.79-86. 27. *Fridovich I.* Fundamental aspects of reactive oxygen species, or whats the metter with oxygen // Ann. N.Y. Acad. Sci. -2000.-Vol. 893.- P.13-18. 28. *Fujimura M., Morita-Fujimura Y., Kawase M. et al.* Manganese superoxide dismutase mediates the early release of mitochondrial cytochrome C and subsequent DNA fragmentation after permanent focal cerebral ischemia in mice // J. Neurosci. -2000.-Vol. 19,№9.-P.3414-3422. 29. *Glickstein S.B., Ilch C. P., Reis D.* Stimulation of the subthalamic vasodilator area and fastigial nucleus independently protects the brain against focal ischemia // Elsev. Netherlands. -2001.-№1.-P.47-59. 30. *Haque M.E., Tanaka K., Ogawa N.* Relationship between locomotor activity and monoamines following single and double transient forebrain ischemia in gerbils // Neurochem. Res. -2001.-Vol.26, №4.-P.401-406. 31. *Hayashi Y., Jikihara I., Yagi T. et al.* Immunohistochemical investigation of caspase-1 and effect of caspase-1 inhibitor in delayed neuronal death after transient cerebral ischemia // Elsev. Netherlands. -2001.-№1-2.-P.113-120. 32. *Kim H., Huh P.W., Kim C.-M., Kim Y.* Cerebral activation and distribution of inducible hsp110 and hsp70 mRNAs following focal ischemia in rat // J. Elsev. Ireland. -2001.-№2.-P.135-144. 33. *Kitagawa H.* Immunoreactive Akt, PI3-K and ERK protein kinase expression in ischemic rat brain // Neurosci. Lett. -2000.-Vol.274,№1.-P.45-49. 34. *Monoamine metabolism and sympathetic nervous activation following subarachnoid haemorrhage: influence of gender and hydrocephalus / G. Lambert, S. Naredi, E. Eden et al. // Brain Res Bull. - 2002.-Vol.58,№1.-P.77-82. 35. Nagata E.* Selective inhibition of inositol 1,4,5-trisphosphate-induced Ca<sup>2+</sup> release in the CA1 region of the hippocampus in the ischemic gerbil // Neurosci. -1999.-Vol.93,№3.-P.995-1001. 36. *Otsuka R., Adachi N., Hamami G. et al.* Blockade of central histaminergic H<sub>2</sub> receptors facilitates catecholaminergic metabolism and aggravates ischemic brain damage in the rat telencephalon // Brain Res. -2003.-Vol.974,№1-2.-P.117-126. 37. *Phillips J. W.* Effect of hyperglycemia on extracellular levels of amino acids and free fatty acids in the ischemic/reperfused rat cerebral cortex // Brain Res. -1999.-Vol.837, №1-2. -P.177-183. 38. *Ravati A.* Enalapril and moexipril protect from free radical-induced neuronal damage in vitro and reduce ischemic brain injury in mice and rats // Eur. J. of Pharmacol. -1999.-Vol.373,№1.-P.8-12. 39. *Rodrigo J., Alonso D., Fernandez A. et al.* Neuronal and inducible nitric oxide synthase expression and protein nitration in rat cerebellum after oxygen and glucose deprivation // Brain Res. - 2001.-Vol.840,№1-2.-P.20-45. 40. *Tanaka K., Wada N., Ogawa N.* Chronic cerebral hypoperfusion induces transient reversible monoaminergic changes in the rat brain // Neurochem. Res. -2000.-Vol.25,№2.-P.313-320. 41. *Tao F., Lu S. D., Zhang L. M.* Role of excitatory amino acid transporter 1 in neonatal rat neuronal damage induced by hypoxia-ischemia // Pergamon. -2001.-№3.-P.503-513. 42. *Vannucci R.C., Brucklacher R. M.* Intracellular calcium accumulation during the evolution of hypoxic-ischemic brain damage in the immature rat // Brain Res. - 2001.-Vol.840,№1.-P.117-120. 43. *Wronski R., Tompa P., Hutter-Paier B. et al.* Inhibitory effect of a brain derived peptide preparation on the Ca<sup>2+</sup>-dependent protease calpain // J. Neural. Transm. -2000.-Vol.107,№2.-P.145-157.

#### ПАТОБИОХИМИЧЕСКИЕ И СТРУКТУРНЫЕ КОРЕЛЯТЫ РАЗВИТИЯ СТРЕС-РЕАКЦИИ ПРИ ИШЕМИЧЕСКИ-РЕПЕРFUЗИОННОМ ПОВРЕЖДЕНИИ МОЗГА

*И.Р. Тимофійчук, В.П. Пишак, С.С. Ткачук*

**Резюме.** Церебральная ишемия сопровождается нейрогормональным ответом, который является компонентом реакции единой нейроиммуноэндокринной системы. Выраженность стрессорных нейрогормональных перестроек отображает степень тяжести ишемии, влияет на ход патологического процесса и имеет прогностическое значение (обзор литературы и собственных исследований).

**Ключевые слова:** ишемия-реперфузия, стресс-ограничение, стресс-реализация.

**PATHOBIOCHEMICAL AND STRUCTURAL  
CORRELATIVE OF DEVELOPMENT OF STRESS-  
REACTION IN ISCHEMIC-REPERFUSION DAMAGES  
OF BRAIN**

*I.R. Timofichuk, V.P. Pishak, S.S. Tkachuk*

**Abstract.** Cerebral ischemia is accompanied by a neurohormonal answer which is the component of reaction of the unified neuroimmunoendocrine system. The expressed of stressful

neurohormonal alterations represents a degree the weight of ischemia, affects motion of pathological process and has the prognostic value (review of literature informations and own research).

**Key words:** ischemia-reperfusion, stress-limitation, stress-realization.

**Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)**

*Clin. and experim. pathol. - 2007. - Vol.6, №3. - P.131-135.*

*Надійшла до редакції 25.09.2007*

Рецензент - проф. В.Ф. Мислицький

---