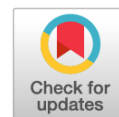


DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF193281-290>
УДК 616.831



Антиоксидантная и прооксидантная системы у больных ишемическим инсультом

© С.Г. Белокоскова, С.Г. Цикунов

Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

В обзоре литературы представлены современные сведения о роли окислительного стресса в патогенезе ишемии/реперфузии мозга. У пациентов, перенесших ишемический инсульт, активация ферментативных и неферментативных звеньев антиоксидантной защиты в виде повышения в крови и ликворе активности супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы, содержания глутатиона отражает наличие компенсаторных резервов, является благоприятным фактором для восстановления функций мозга. Увеличение у пациентов с инсультами содержания в различных биологических средах маркеров перекисного окисления липидов, главным образом, малонового диальдегида, даже в сочетании с повышением содержания маркеров антиоксидантной защиты свидетельствует о ее недостаточности и неблагоприятном прогнозе заболевания. Наличие аффективных расстройств и сохранение остаточных проявлений ишемического инсульта может быть обусловлено перманентным оксидативным стрессом. При выборе терапии, направленной на повышение активности антиоксидантной защиты и снижение токсического влияния прооксидантов, следует учитывать выраженность и динамику метаболических нарушений. При наличии данных, отражающих недостаточную активность антиоксидантных систем в сочетании с повышенной активностью прооксидантных систем, показано назначение препаратов, снижающих выраженность оксидативного стресса на ранних стадиях инсульта. Пациентам с постинсультными аффективными расстройствами, с остаточными явлениями инсульта также показана терапия, включающая препараты антиоксидантной направленности.

Ключевые слова: окислительный стресс; маркеры антиоксидантной системы и перекисного окисления липидов; инсульт.

Как цитировать:

Белокоскова С.Г., Цикунов С.Г. Антиоксидантная и прооксидантная системы у больных ишемическим инсультом // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2021. Т. 19. № 3. С. 281–290. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF193281-290>

DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF193281-290>

Antioxidant and prooxidant systems in patients with ischemic insult

© Svetlana G. Belokoskova, Sergey G. Tsikunov

Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

The literature review presents current information on the role of oxidative stress in the pathogenesis of cerebral ischemia / reperfusion. In patients with ischemic stroke, activation of enzymatic and non-enzymatic links of antioxidant defense in the form of an increase in the blood and cerebrospinal fluid of the activity of superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase and glutathione reductase, the content of glutathione reflects the presence of compensatory reserves, is a favorable factor for the restoration of brain functions. An increase in the content of markers of lipid peroxidation in various biological environments in patients with strokes, mainly malondialdehyde, even in combination with an increase in the content of markers of antioxidant protection, indicates its insufficiency and an unfavorable prognosis of the disease. An increase in the content of markers of lipid peroxidation, mainly malondialdehyde, in patients with strokes in various biological environments, even in combination with an increase content in markers of antioxidant protection, indicates its insufficiency, an unfavorable prognosis of the disease. The presence of affective disorders and the persistence of residual manifestations of ischemic stroke may be due to permanent oxidative stress. When choosing a therapy aimed at increasing the activity of antioxidant protection and reducing the toxic effect of prooxidants, one should take into account the severity and dynamics of metabolic disorders. In the presence of data reflecting insufficient activity of antioxidant systems in combination with increased activity of prooxidant systems, the appointment of drugs that reduce the severity of oxidative stress in the early stages of stroke is indicated. Therapy including antioxidant drugs is also indicated in patients with post-stroke affective disorders and with residual symptoms of stroke.

Keywords: oxidative stress; markers of the antioxidant system and lipid peroxidation; stroke.

To cite this article:

Belokoskova SG, Tsikunov SG. Antioxidant and prooxidant systems in patients with ischemic insult. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2021;19(3):281–290. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF193281-290>

Received: 27.07.2021

Accepted: 26.08.2021

Published: 24.09.2021

Инсульты занимают лидирующие позиции в заболеваемости, потере трудоспособности и смертности, особенно в пожилом возрасте. В 80–85 % случаев развивается ишемический инсульт (ИИ) [13]. Только у 10 % пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, отмечается полное восстановление функций мозга. В этой связи учет метаболических нарушений на разных сроках после острой церебральной ишемии и разработка методов их коррекции сохраняют свою актуальность.

Свободно-радикальное окисление и антиоксидантная система

Мозг — один из самых интенсивных потребителей кислорода (O_2) в организме. В процессе аэробного метаболизма в результате реакций внутриклеточного свободно-радикального окисления (СРО) при неполном восстановлении O_2 могут образовываться свободные радикалы — молекулы с одним или несколькими неспаренными электронами, которые участвуют в окислительно-восстановительных реакциях. Активные формы кислорода (АФК) являются результатом самоокисления малых молекул, гемоглобина и миоглобина, окисления в митохондриях, окисления ненасыщенных жирных кислот, активности окислительных ферментов, в том числе ксантиноксидазы, никотинамидадениндинуклеотид-фосфатоксидазы (НАДФ-оксидазы) [24]. АФК образуются внутриклеточно в митохондриях и пироксисомах (внутриклеточных мембранных органеллах) [8]. В мозге АФК в основном генерируются микроглией и астроцитами [13]. К АФК относятся супероксид-анион ($\cdot O_2^-$), пероксид водорода (H_2O_2), гидроксильный радикал ($\cdot OH$), гидропероксильный радикал ($HO_2\cdot$).

Продуцирующиеся непрерывно как побочный продукт аэробного метаболизма, АФК проявляют двойственные эффекты, поскольку вовлечены как в физиологические, так и в патологические процессы. В норме АФК участвуют в регуляции метаболизма и образовании необходимой для жизнедеятельности энергии; в модуляции синаптической передачи и несинаптических связей между нейронами и глией; в процессах нейропластичности; в индукции клеточной адгезии, нейрогенезе, в иммунной защите, в физиологическом апоптозе [5, 7, 13, 14]. Например, H_2O_2 как вторичный мессенджер влияет на высвобождение дофамина, ангиотензина, индукцию ростовых факторов, активацию провоспалительных цитокинов, вазодилатацию магистральных церебральных артерий [14].

В процессе эволюции аэробной жизни сформировались защитные внутриклеточные механизмы, противостоящие СРО. Эндогенная система антиоксидантной защиты (АОЗ), контролирующая внутриклеточную продукцию АФК и свободных радикалов, ингибирующая перекисное окисление липидов (ПОЛ), включает ферментативные и неферментативные субстраты, жир- и водорастворимые витамины [7].

К ферментативному звену АОЗ относятся внутриклеточные антиоксидантные ферменты, такие как супероксид-дисмутаза (СОД), каталаза, глутатионпероксидаза (ГПО), глутатионредуктаза (ГР), глутатионтрансфераза (ГТ), к неферментативному звену — глутатион (GSH), каротиноиды, водорастворимый витамин С и жирорастворимые витамины Е и А [33, 35].

СОД, каталаза и ГПО регулируют содержание свободных радикалов путем их связывания или образования менее реактивных комплексов. СОД — антиоксидантный фермент, метаболизирующий супероксид-анион-радикал (O_2^-) в пероксид водорода (H_2O_2): $2\cdot O_2^- + 2H^+ \rightarrow H_2O_2 + O_2$ [14]. Выделяют 3 изоформы СОД: внутриклеточную СОД1 (Cu, Zn-СОД), митохондриальную СОД2 (Mg-СОД), внеклеточную СОД3. Содержание СОД определяют в сыворотке крови, эритроцитах и мозге. Защитные свойства СОД при ишемии мозга связывают с блокадой активации каспаз в митохондриях [40]. Каталаза — внутриклеточный фермент, вызывающий дисмутацию H_2O_2 в молекулярный O_2 и воду (H_2O): $2H_2O_2 \rightarrow O_2 + 2H_2O$ [22, 23]. СОД и каталаза критически важны для нейтрализации непрерывно генерируемых АФК.

Глутатион (GSH) — часть внутриклеточной неферментативной системы АОЗ, акцептором свободных радикалов и донором протонов (субстратом) для ГПО [41]. GSH обеспечивает функциональную активность белков, в том числе и ферментов, защищает клетки от АФК, сохраняет активность мембран, участвует в обмене эйкозаноидов, влияет на синтез нуклеиновых кислот, участвует в метаболизме ксенобиотиков, повышает резистентность к вредным факторам, влияет на пролиферативные процессы [2]. Продукция GSH регулируется активностью ферментов антиоксидантной системы (СОД, каталазой, ГПО и ГР). ГПО — внутриклеточный и митохондриальный антиоксидантный фермент, который вместе с каталазой вовлечен в нейтрализацию H_2O_2 . ГПО катализирует реакцию: $H_2O_2 + 2GSH \rightarrow 2H_2O + GSSG$, где GSH — глутатион, GSSG — окисленный глутатион [14]. При исследовании системы GSH определяют содержание восстановленного глутатиона (rGSH) — эндогенного антиоксиданта, субстрата ГПО, и окисленного глутатиона (GSSG) — субстрата для ГР [7]. ГР превращает GSSG в rGSH. Изменение соотношения rGSH/GSSG может означать изменения в клеточном окислительном балансе. Снижение rGSH отражает дисбаланс в ферментативном звене АОЗ, поскольку снижается активность ГПО в связи с дефицитом субстрата для этого фермента [7].

Избыточную продукцию АФК снижает водорастворимый витамин С [35]. АФК реагируют также с оксидом азота (NO), молекулой, которая может реализовывать как защитные, так и повреждающие эффекты. NO генерируется в биологических тканях посредством синтаз оксида азота (NOSs): нейрональной (nNOS), индуцибельной (iNOS) и эндотелиальной (eNOS) [3, 20]. NO в норме вовлечен в модуляцию взаимодействия между нейронами, в регуляцию цереброваскулярной

гемодинамики и адгезии тромбоцитов, иммунный ответ [21]. NO, происходящий из eNOS, увеличивает региональный кровоток, способствует ангиогенезу и нейрогенезу, предотвращает адгезию лейкоцитов и ингибирует апоптоз, то есть проявляет вазоактивную, антиоксидантную, антикоагулянтную и противовоспалительную активность [15].

Окислительный стресс при ишемии/реперфузии мозга

Мозг чрезвычайно чувствителен к оксидативному повреждению по сравнению с другими тканями поскольку отличается высокой интенсивностью окислительного метаболизма: составляя лишь 2 % массы тела, потребляет около 20 % всего поступающего O_2 ; 90 % его энергетической потребности обеспечивается за счет аэробных процессов; для мозга характерно высокое содержание связанного железа, которое в патологических условиях действует как прооксидант; в мембранах нейронов содержится большое количество полиненасыщенных жирных кислот — субстрата для ПОЛ; мозг отличается относительно низкой активностью антиоксидантных систем; находящиеся в нем нейромедиаторы и нейрогормоны (адреналин, норадреналин, дофамин, глутамат) подвержены окислению [13, 42].

Окислительный стресс (ОС) — одно из основных неспецифических патофизиологических звеньев повреждения мозга. Показана связь между ОС и психоневрологической патологией у детей и взрослых [1, 12, 23]. ОС — состояние, при котором клетки подвергаются чрезмерному воздействию $\cdot O_2^-$, других АФК или азота, негативные эффекты которых не нейтрализуются антиоксидантами [5, 7, 13]. В условиях ОС АФК активируют ПОЛ [6, 24].

Ишемический инсульт (ИИ) — это цереброваскулярное событие, в результате которого наблюдается транзиторная или перманентная редукция церебрального кровотока в бассейне кровоснабжения магистральной церебральной артерии. Патогенез и патофизиология инсульта достаточно сложны [4]. В большинстве случаев инсульту предшествуют долговременные и сложные изменения кровоснабжения и метаболизма в головном мозге. Факторы риска инсульта, такие как курение, сахарный диабет, гипертоническая болезнь, атеросклероз и собственно сам инсульт, вызывают повышение СРО в сосудистом русле и сосудистой стенке, что в конечном итоге приводит к ОС, ПОЛ, окислению белков, повреждению ДНК и аутоиммунным ответам в мозговой ткани [25].

При ишемии мозга и дефиците O_2 в нейронах накапливается молочная кислота, что приводит к ацидозу. Кислая среда способствует проокислительному эффекту за счет увеличения концентрации H^+ , повышения скорости преобразования $\cdot O_2^-$ в H_2O_2 или в более реактивные виды АФК [13, 38]. При ишемии и дефиците O_2 истощаются запасы высокоэнергетического фосфатного соединения аденозинтрифосфата (АТФ). Дефицит энергии

вызывает инактивацию АТФ-зависимых ионных насосов. В результате Ca^{2+} перемещается во внутриклеточное пространство. Активируются внутриклеточные протеазы и липазы, что вызывает повреждение клетки [13, 27].

Как ишемия, так и реперфузия сопровождаются повышением уровней АФК. Восстановление кровотока сразу после ишемии увеличивает оксигенацию тканей. Вместе с тем, возникающий избыток кровотока или постишемическая гиперемия (реперфузия) не соответствует метаболическим потребностям мозга и вызывает его дополнительное повреждение [44]. В этих условиях наблюдается стимуляция глутаматом NMDA-рецепторов, митохондриальная дисфункция и нарушение транспорта электронов, экспрессия прооксидантных ферментов, таких как НАДФ-оксидазы, NOs или циклооксигеназы-2, повышение метаболизма свободных жирных кислот, окисление катехоламинов, что вызывает повышение продукции АФК [17]. АФК активируют ПОЛ, вызывают денатурацию белка, инактивацию ферментов, повреждение нуклеиновых кислот и ДНК, высвобождение из внутриклеточных запасов Ca_2^+ , повреждение структуры цитоскелета [7, 13, 44]. Повреждающее действие АФК связано с активацией сигнальных путей, вызывающих эксайтотоксичность, апоптоз и некроз, таких как PI3K/Akt, ERK1/2, p53, p38, JNK, HSF-1 [5, 31, 38, 39].

Кроме ткани мозга при ишемии/реперфузии мишенью ОС становится церебральная сосудистая сеть. ОС, влияя на продукцию оксида азота (NO), вызывает эндотелиальную дисфункцию. Формированию эндотелиальной дисфункции способствуют факторы риска инсульта [42]. Воспаление при ОС повышает продукцию NO и $\cdot O_2^-$, взаимодействие которых приводит к образованию окислителя пероксинитрита ($ONOO^-$): $\cdot O_2^- + NO \rightarrow ONOO^-$ [25, 32]. $ONOO^-$ индуцирует нитрозативный стресс, вызывающий повреждение белков, липидов и нуклеиновых кислот, что нарушает компоненты дыхательной цепи митохондрий, стимулирует апоптоз и некроз клеток. $ONOO^-$ может вызывать дисфункцию eNOS, что снижает выработку NO, то есть ее биодоступность. Кроме того, $\cdot O_2^-$, H_2O_2 и $ONOO^-$ вызывают расширение сосудов, агрегацию тромбоцитов, повышение проницаемости эндотелия, что изменяет реактивность сосудов к вазодилататорам и формирует очаговые повреждения эндотелия. Повышенное высвобождение $\cdot O_2^-$ из сосудистой стенки, дефицит NO и снижение антиагрегационных свойств эндотелия может косвенно влиять на активность тромбоцитов и повышать их агрегацию [13]. Возникает самоподдерживающийся процесс, в котором ОС может быть начальным звеном формирования эндотелиальной дисфункции, которая в свою очередь, индуцированная другими факторами, запускает механизмы образования АФК, что поддерживает ОС в эндотелии сосудов мозга [3].

Токсические концентрации $\cdot O_2^-$ и H_2O_2 вызывают расширение церебральных микрососудов путем открытия калиевых каналов, нарушают сосудистую реактивность

и проницаемость гематоэнцефалического барьера, что приводит к экстравазации высокомолекулярных соединений и отеку мозга [13]. Один из механизмов вторичного поражения мозговой ткани — это реакции локального воспаления. Ишемия вызывает активацию полиморфноядерных лейкоцитов (нейтрофилов), при стимуляции которых активируются мембранные фосфолипазы, миелопероксидазная система, высвобождается арахидоновая кислота, что поддерживает повышенную продукцию АФК [11].

Изменения показателей оксидативного стресса при ишемии/реперфузии мозга

Супероксиддисмутаза. Измерение АФК в мозге, ликворе и крови у людей затруднено из-за короткого периода их полураспада. В этой связи состояние ОС оценивают по содержанию ряда биологических веществ — периферических маркеров ОС. Данные литературы по динамике маркеров ОС у пациентов, перенесших ИИ, представлены в таблице.

Таблица. Изменение показателей антиоксидантной защиты в крови и ликворе у пациентов, перенесших ишемический инсульт

Показатель, дата исследования	Отличие от контроля	Источник литературы
Супероксиддисмутаза (СОД)		
1 сутки	Снижение	[9, 33]
	Повышение	[6, 26, 36, 46]
3 суток	Повышение	[6, 26, 36]
5 суток	Снижение	[33]
7 суток	Снижение	[18, 26]
	Повышение	[6, 36, 46]
10 дней	Снижение	[9]
3 недели	Снижение	[33]
	Повышение	[6]
3 месяца	Повышение	[46]
2–2,5 года	Снижение	[10]
Каталаза		
1 сутки	Снижение	[9]
	Повышение	[6, 36, 46]
3 суток	Повышение	[6, 36]
5 суток	Снижение	[33]
	Повышение	[6]
7 суток	Повышение	[6, 46]
10 дней	Снижение	[9]
3 недели	Повышение	[6]
1 месяц	Повышение	[29]
3 месяца	Повышение	[46]
2–2,5 года	Снижение	[10]
Глутатион восстановленный (GSH)		
1 сутки	Снижение	[9, 45]
10 дней	Снижение	[9]
2–2,5 года	Снижение	[10]
Глутатионпероксидаза (ГПО)		
1 сутки	Снижение	[2, 45]
	Повышение	[46]
3 суток	Снижение	[9]
1 месяц	Повышение	[29]
Малоновый диальдегид (МДА)		
1 сутки	Повышение	[6, 33, 37]
3 суток	Повышение	[6, 37]
5 суток	Повышение	[6, 33, 37]
7 суток	Повышение	[6, 37]
2 недели	Повышение	[6]
3 недели	Повышение	[6, 33]
1 месяц	Повышение	[29]
2–2,5 года	Повышение	[10]

В модели ишемии/реперфузии показано снижение активности СОД в мозге у грызунов [42]. В большинстве клинических исследований выявлено снижение активности СОД у больных ИИ: на 1, 5, 10-е сутки и через 3 нед. активность СОД в сыворотке крови была снижена (см. таблицу) [9, 33].

Снижение активности СОД в эритроцитах через 1 нед. после ИИ коррелировало с неблагоприятным исходом заболевания [18]. У пациентов с отдаленными последствиями ИИ сохранялось снижение активности СОД в крови [10]. В других исследованиях показано повышение активности СОД в сыворотке крови и ликворе на 1, 3, 7-е сутки, через 3 мес. после ИИ [36, 46]; в тромбоцитах — на 1–3-е сутки у пациентов с разной тяжестью ИИ; на 5–7-е, 19–21-е сутки — у пациентов со средней тяжестью и тяжелым функциональным дефицитом [6].

Выявлена связь между повышением содержания СОД в сыворотке крови и инфекционными осложнениями вследствие острого ИИ [26]. Снижение активности СОД у пациентов, перенесших инсульт, отражает недостаточность системы АОЗ при ишемии/реперфузии; повышение активности СОД — об ее активации.

Каталаза. В модели ишемии/реперфузии у мышей выявлено снижение активности каталазы в мозге. Миметик СОД и каталазы проявлял нейропротективный эффект [42]. Активность каталазы была снижена в эритроцитах на 1, 5, 10-е сутки у пациентов с выраженными неврологическими нарушениями после ИИ (см. таблицу) [9, 33]. Снижение активности каталазы в крови у пациентов с отдаленными последствиями ИИ свидетельствовало о наличии у них хронического ОС, препятствующего восстановлению функций мозга [10].

По данным других авторов, активность каталазы была повышена в сыворотке крови на 1, 3, 5, 7-е сутки, через 3 нед. и 3 мес. после перенесенного ИИ [6, 36, 46]. Выявлена связь между наличием тревожных расстройств и повышением активности каталазы в сыворотке крови у больных через 1 мес. после перенесенного ИИ [29]. Повышение активности каталазы у больных ИИ отражало компенсаторную активацию АОЗ, снижение — недостаточность этой системы.

Глутатион и глутатионзависимые ферменты. Показано снижение содержания GSH и активности ГПО в сыворотке крови и эритроцитах на 1-е и 10-е сутки после ИИ (см. таблицу) [9, 45]. У лиц с отдаленными последствиями инсульта (до 2,5 лет) сохранялось снижение содержания GSH в крови [10].

Повышение активности ГПО в сыворотке крови на 1-е сутки ИИ ассоциировалось с наличием легких неврологических расстройств [2, 46]. Увеличение активности ГПО в сыворотке крови через 1 мес. после перенесенного ИИ коррелировало с наличием тревожных расстройств [29], легких неврологических нарушений, было хорошим прогностическим фактором для восстановления функций мозга [45].

Повышение содержания GSH, активности ГПО и ГР рассматривается как часть механизма нейропротекции при ОС, вызванном ИИ, отражает активацию системы АОЗ. Снижение содержания GSH и активности глутатионзависимых ферментов свидетельствует о дефиците АОЗ.

Малоновый диальдегид. ПОЛ чаще всего характеризуют по содержанию в средах вторичного продукта, МДА, который проявляет высокую химическую активность и токсичность, оказывает повреждающее действие на белки и фосфолипиды, что нарушает структурно-функциональное состояние биомембран; в митохондриях ингибирует дыхательные процессы, активность ферментов, вызывает дисфункцию мембраны; индуцирует повреждение ДНК; поддерживает прогрессирование повреждения ткани мозга, что может индуцировать нейродегенерацию [7, 43]. В эксперименте и клинике показано, что в первые часы и сутки после ишемии/реперфузии повышается содержание вторичных продуктов ПОЛ, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой, в том числе и МДА [7, 19]. Содержание МДА было повышено на 1–3, 5–7 и 19–21-е сутки после ИИ в сыворотке крови, тромбоцитах, более выражено у пациентов с тяжелыми инсультами (см. таблицу) [6, 33, 37]. Выявлена позитивная связь между содержанием МДА в плазме крови, объемом инфаркта мозга и выраженностью функциональных нарушений у лиц в острейшем периоде инсульта (1–7-е сутки) [37]; между повышением содержания МДА в сыворотке крови через 1 мес. после перенесенного ИИ и его тяжестью, наличием постинсультных депрессивных и тревожных расстройств [29, 30]. У пациентов с отдаленными последствиями ИИ сохранялись повышенные уровни МДА в крови, что связывают с длительно сохраняющейся активацией ОС и ПОЛ [10]. Вместе с тем в ряде случаев содержание МДА в сыворотке крови при острейшем периоде ИИ не изменялось [45]. Таким образом, у пациентов, перенесших ИИ, повышение содержания МДА в мозге и крови отражает активацию ОС и ПОЛ, отсутствие изменения — сохранение активности системы АОЗ.

Данные литературы свидетельствуют, что повышение в различных биологических средах маркеров ферментативного и неферментативного звеньев АОЗ, таких как СОД, каталаза, ГПО, ГР, GSH отражает наличие у больных ИИ, компенсаторных резервов, является благоприятным фактором для восстановления функций мозга, улучшает прогноз заболевания. Напротив, повышение содержания прооксидантов, в том числе МДА, даже в условиях повышенных уровней маркеров АОЗ, отражает ее недостаточность [7].

Методы коррекции оксидативного стресса

Учитывая тот факт, что при ишемии/реперфузии мозга активируется множество патофизиологических каскадов, вызывающих ОС и гибель клеток, эффективная профилактика и лечение этих состояний требует воздействия

на разные пути повреждения. К фармакологическим средствам, предотвращающим развитие факторов риска ИИ, относятся статины, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и блокаторы рецептора ангиотензина II типа 1 (рецепторы AT 1-го типа), бета-1-адреноблокаторы, полифенолы и антиоксиданты, нацеленные на митохондрии [25]. Статины кроме эффектов, снижающих холестерин, проявляют антиоксидантные свойства за счет ингибирования системы НАДФ-оксидазы, уменьшения индуцированного лейкоцитами окисления липопротеидов низкой плотности [13]. Ингибиторы АПФ блокируют образование ангиотензина II. Ингибирование АПФ снижает воспаление в сосудистой стенке, стимулирует выработку NO и предотвращает продукцию и последующие эффекты $\cdot O_2^-$, H_2O_2 и $ONOO^-$ [34]. Применение антагонистов рецепторов ангиотензина II (рецепторы AT 1-го типа) снижает риск развития и тяжесть инсульта [28].

С целью коррекции ОС при ИИ показано раннее применение антиоксидантов и их предшественников, которые рассматриваются как нейропротективные агенты, таких как Мексидол, Цитофлавин, тиоктовая кислота, Милдронат, Берлитион, Актовегин, Солкосерил, идебенон (Нобен), витамины А, Е, С и т. д. [10, 13]. При проведении антиоксидантной терапии перспективен мониторинг метаболических нарушений на разных стадиях инсульта.

Изучается возможность применения для коррекции ОС при ишемии/реперфузии мозга ингибиторов глутаматных AMPA рецепторов, ингибиторов матриксных металлопротеаз, поглотителей свободных радикалов; средств, ингибирующих ПОЛ и продукцию ксантиноксидазы; СОД, каталазы, ГПО и их миметиков; мочевой кислоты, миметиков GSH; ингибиторов NOs; ингибиторов поли-АДФ-рибоза-полимеразы (PARP); спинового

ловушек и поглотителей $ONOO^-$; антител к молекуле межклеточной адгезии-1 (ICAM-1), кальций-стабилизирующих средств и антиэксайтотоксических средств [14, 16, 24].

Учитывая вышеизложенное, можно сделать заключение, что ОС играет ключевую роль в патогенезе ишемического и реперфузионного повреждения мозга. Факторы риска инсульта, ишемия и в большей степени реперфузия повышают интенсивность СРО и активность ПОЛ, вызывают дисбаланс активности ферментативных и неферментативных звеньев АОС. Сложность, многокомпонентность и динамичность процессов СРО, развивающихся при ИИ, диктует необходимость комплексной оценки показателей, отражающих изменения антиоксидантных и прооксидантных систем. Повышение активности СОД и каталазы, содержания глутатиона и активности глутатионзависимых ферментов при ишемии/реперфузии мозга свидетельствует об активации системы АОЗ, наличии резервных возможностей, что является благоприятным прогностическим фактором для восстановления нарушенных функций мозга. Увеличение содержания маркеров ПОЛ даже в сочетании с повышением активности антиоксидантных систем отражает недостаточность системы АОЗ, может быть неблагоприятным прогностическим фактором для выздоровления. Оценка выраженности метаболических нарушений на разных стадиях ИИ позволит оценить роль ОС в его патогенезе и подобрать соответствующую терапию.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Арушанян Э.Б., Наумов С.С. Оксидативный стресс, как проблема психофармакологии // Обзор по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2020. Т. 18, № 4. С. 297–311. DOI: 10.17816/RCF184297-311
2. Бардымов В.В., Шпрах В.В., Колесниченко Л.С., Сергеева М.П. Состояние антиоксидантной системы у больных ишемическим инсультом // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2005. № 7. С. 7–9.
3. Беляков Е.С., Мельничук Е.Ю. Роль оксидативного стресса в развитии дисфункции эндотелия // Молодой ученый. 2020. № 3. С. 95–96.
4. Белокоскова С.Г., Цикунов С.Г. Вазопрессин в регуляции функций мозга в норме и при патологии. СПб.: Арт-экспресс, 2020. 256 с.
5. Болдырев А.А., Арзуманян Е.С., Кулебякин К.Ю., Березов Т.Т. Новые механизмы регуляции пластичности мозга // Нейрохимия. 2011. Т. 28, № 4. С. 340–344. DOI: 10.1134/S1819712411040052
6. Дурова М.В., Рейхерт Л.И., Сурженко А.А. Особенности изменений перекисного окисления липидов и структуры тромбоцитарных мембран в остром периоде ишемического инсульта // Тюменский медицинский журнал. 2016. Т. 18, № 2. С. 45–49.
7. Луцкий М.А., Земсков А.М., Разуваева В.В., и др. Окислительный стресс — индикатор метаболических нарушений в патогенезе мозгового инсульта // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016. Т. 116, № 8–2. С. 24–29. DOI: 10.17116/jnevro20161168224-29
8. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Иванцова Е.Н., Воробьева В.В. Митохондриальные дисфункции и антигипоксиканты // Обзор по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2019. Т. 17, № 4. С. 31–42. DOI: 10.17816/RCF17431-42
9. Степанова Ю.И., Гармаза Ю.М., Слободянина Е.И., и др. Антиоксидантный статус крови при остром и хроническом нарушении мозгового кровообращения // Медицинский академический журнал. 2014. Т. 14, № 4. С. 41–48.

10. Трофимова С.А., Балунов О.А., Дубинина Е.Е. Перспективы лечения больных, перенесших ишемический инсульт: место и роль цитофлавина // *Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа*. 2011. № 3. С. 40–48.
11. Фирстова Н.В., Левашова О.А., Золкорняев И.Г., Заварзина В.А. Свободнорадикальные процессы при экспериментальной ишемии головного мозга // *Известия Пензенского государственного педагогического университета им. В.Г. Белинского*. 2008. № 14. С. 59–62.
12. Шабанов П.Д., Зарубина И.В. Гипоксия и антигипоксанта, в фокусе черепно-мозговая травма // *Обзор по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2019. Т. 17, № 1. С. 7–16.
13. Allen C.L., Bayraktutan U. Oxidative stress and its role in the pathogenesis of ischaemic stroke // *Int J Stroke*. 2009. Vol. 4. No. 6. P. 461–470. DOI: 10.1111/j.1747-4949.2009.00387.x
14. Armogida M., Nisticò R., Mercuri N.B. Therapeutic potential of targeting hydrogen peroxide metabolism in the treatment of brain ischaemia // *Br J Pharmacol*. 2012. Vol. 166. No. 4. P. 1211–1224. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2012.01912.x
15. Castillo J., Rama R., Davalos A. Nitric oxide-related brain damage in acute ischemic stroke // *Stroke*. 2000. Vol. 31. No. 4. P. 852–857. DOI: 10.1161/01.str.31.4.852
16. Chamorro Á., Dirnagl U., Urra X., et al. Neuroprotection in acute stroke: targeting excitotoxicity, oxidative and nitrosative stress, and inflammation // *Lancet Neurol*. 2016. Vol. 15. No. 8. P. 869–881. DOI: 10.1016/S1474-4422(16)00114-9
17. Cherubini A., Ruggiero C., Polidori M.C., et al. Potential markers of oxidative stress in stroke // *Free Radic Biol Med*. 2005. Vol. 39. No. 7. P. 841–852. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2005.06.025
18. Cherubini A. Antioxidant profile and early outcome in stroke patients // *Stroke*. 2000. Vol. 31. No. 10. P. 2295–2300. DOI: 10.1161/01.str.31.10.2295
19. Cojocaru I.M., Cojocaru M., Sapira V., et al. Evaluation of oxidative stress in patients with acute ischemic stroke // *Rom J Intern Med*. 2013. Vol. 51. No. 2. P. 97–106.
20. Förstermann U., Sessa W.C. Nitric oxide synthases: regulation and function // *Eur Heart J*. 2012. Vol. 33. No. 7. P. 829–837. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs304
21. Gantner B.N., LaFond K.M., Bonini M.G. Nitric oxide in cellular adaptation and disease // *Redox Biol*. 2020. Vol. 34. ID101550. DOI: 10.1016/j.redox.2020.101550
22. Gebicka L., Krych-Madej J. The role of catalases in the prevention/promotion of oxidative stress // *J Inorg Biochem*. 2019. Vol. 197. ID110699. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2019.110699
23. Kondolot M., Ozmert E.N., Asci A., et al. Plasma phthalate and bisphenol a levels and oxidant-antioxidant status in autistic children // *Environ Toxicol Pharmacol*. 2016. Vol. 43. P. 149–158. DOI: 10.1016/j.etap.2016.03.006
24. Kontos H.A. Oxygen radicals in cerebral ischemia: the 2001 Willis lecture // *Stroke*. 2001. Vol. 32. No. 11. P. 2712–2716. DOI: 10.1161/hs1101.098653
25. Li H., Horke S., Förstermann U. Oxidative stress in vascular disease and its pharmacological prevention // *Trends Pharmacol Sci*. 2013. Vol. 34. No. 6. P. 313–319. DOI: 10.1016/j.tips.2013.03.007
26. Lin S.P., Tu C., Huang W., et al. Acute-phase serum superoxide dismutase level as a predictive biomarker for stroke-associated infection // *Int J Neurosci*. 2020. Vol. 130. No. 2. P. 186–192. DOI: 10.1080/00207454.2019.1667790
27. Lipton S.A. Redox sensitivity of NMDA receptors // *Methods Mol Biol*. 1999. Vol. 128. P. 121–130. DOI: 10.1385/1-59259-683-5:121
28. Lithell H., Hansson L., Skoog I., et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly: principal results of a randomized doubleblind intervention trial // *J Hypertens*. 2003. Vol. 21. No. 5. P. 875–886. DOI: 10.1097/00004872-200305000-00011
29. Liu Z., Cai Y., Zhang X., et al. High serum levels of malondialdehyde and antioxidant enzymes are associated with post-stroke anxiety // *Neurol Sci*. 2018. Vol. 39. No. 6. P. 999–1007. DOI: 10.1007/s10072-018-3287-4
30. Liu Z., Zhu Z., Zhao J., et al. Malondialdehyde: A novel predictive biomarker for post-stroke depression // *J Affect Disord*. 2017. Vol. 220. P. 95–101. DOI: 10.1016/j.jad.2017.05.023
31. López-Neblina F., Toledo-Pereyra L.H. Phosphoregulation of signal transduction pathways in ischemia and reperfusion // *J Surg Res*. 2006. Vol. 134. No. 2. P. 292–299. DOI: 10.1016/j.jss.2006.01.007
32. Meza C.A., La Favor J.D., Kim D.H., et al. Endothelial Dysfunction: Is There a Hyperglycemia-Induced Imbalance of NOX and NOS? // *Int J Mol Sci*. 2019. Vol. 20. No. 15. ID3775. DOI: 10.3390/ijms20153775
33. Milanlioglu A., Aslan M., Ozkol H., et al. Serum antioxidant enzymes activities and oxidative stress levels in patients with acute ischemic stroke: influence on neurological status and outcome // *Wien Klin Wochenschr*. 2016. Vol. 128. No. 5–6. P. 169–174. DOI: 10.1007/s00508-015-0742-6
34. Munzel T., Keaney J.F. Jr. Are ACE inhibitors a “magic bullet” against oxidative stress? // *Circulation*. 2001. Vol. 104. No. 13. P. 1571–1574. DOI: 10.1161/hc3801.095585
35. Myint P.K., Luben R.N., Welch A.A., et al. Plasma vitamin C concentrations predict risk of incident stroke over 10 y in 20 649 participants of the European prospective investigation into cancer Norfolk prospective population study // *Am J Clin Nutr*. 2008. Vol. 87. No. 1. P. 64–69. DOI: 10.1093/ajcn/87.1.64
36. Paspalj D., Nikic P., Savic M., et al. Redox status in acute ischemic stroke: correlation with clinical outcome // *Mol Cell Biochem*. 2015. Vol. 406. No. 1–2. P. 75–81. DOI: 10.1007/s11010-015-2425-z
37. Polidori M.C., Cherubini A., Stahl W., et al. Plasma carotenoid and malondialdehyde levels in ischemic stroke patients: relationship to early outcome // *Free Radic Res*. 2002. Vol. 36. No. 3. P. 265–268. DOI: 10.1080/10715760290019273
38. Saeed S.A., Shad K.F., Saleem T., et al. Some new prospects in the understanding of the molecular basis of the pathogenesis of stroke // *Exp Brain Res*. 2007. Vol. 182. P. 1–10. DOI: 10.1007/s00221-007-1050-9
39. Samakova A., Gazova A., Sabova N., et al. The PI3k/Akt pathway is associated with angiogenesis, oxidative stress and survival of mesenchymal stem cells in pathophysiologic condition in ischemia // *Physiol Res*. 2019. Vol. 68. No. 2. P. S131–S138. DOI: 10.33549/physiolres.934345
40. Sasaki T., Shimizu T., Koyama T., et al. Superoxide dismutase deficiency enhances superoxide levels in brain tissues during oxygenation and hypoxia-reoxygenation // *J Neurosci Res*. 2011. Vol. 89. No. 4. P. 601–610. DOI: 10.1002/jnr.22581
41. Schulz J.B., Lindenau J., Seyfried J., et al. Glutathione, oxidative stress and neurodegeneration // *Eur J Biochem*. 2000. Vol. 267. No. 16. P. 4904–4911. DOI: 10.1046/j.1432-1327.2000.01595.x
42. Sharma S.S., Gupta S. Neuroprotective effect of MnTMPyP, a superoxide dismutase/catalase mimetic in global cerebral ischemia is mediated through reduction of oxidative stress and DNA fragmentation // *Eur J Pharmacol*. 2007. Vol. 561. No. 1–3. P. 72–79. DOI: 10.1016/j.ejphar.2006.12.039

43. Shichiri M. The role of lipid peroxidation in neurological disorders // *J Clin Biochem Nutr.* 2014. Vol. 54. No. 3. P. 151–160. DOI: 10.3164/jcbs.14-10
44. Sun K., Fan J., Han J. Ameliorating effects of traditional Chinese medicine preparation, Chinese materia medica and active compounds on ischemia/reperfusion-induced cerebral microcirculatory disturbances and neuron damage // *Acta Pharm Sin B.* 2015. Vol. 5. No. 1. P. 8–24. DOI: 10.1016/j.apsb.2014.11.002

REFERENCES

1. Arushanyan EB, Naumov SS. Oxidative stress as a problem of psychopharmacology. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy.* 2020;18(4):297–311. (In Russ.) DOI: 10.17816/RCF184297-311
2. Bardymov VV, Shprah VV, Kolesnichenko LS, Sergeyeva MP. State of antioxidant system in patients with ischemic stroke. *Byulleten' vostочно-sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk.* 2005;(7):7–9. (In Russ.)
3. Belyakov ES, Mel'nichuk EYu. Rol' oksidativnogo stressa v razvitiy disfunktsii ehndoteliya. *Molodoi uchenyi.* 2020;(3):95–96. (In Russ.)
4. Belokoskova SG, Tsikunov SG. *Vazopressin v regulyatsii funktsii mozga v norme i pri patologii.* Saint Petersburg: Art-Ekspress, 2020. 256 p. (In Russ.)
5. Boldyrev AA, Kulebyakin KY, Arzumanyan ES, Berezov TT. Novel mechanism of regulation of brain plasticity. *Neurochemical Journal.* 2011;28(4):340–344. (In Russ.) DOI: 10.1134/S1819712411040052
6. Durova MV, Reichert LI, Surzhenko AA. Features of the changes of lipid peroxidation and platelet membrane structures in acute ischemic stroke. *Tyumen medical journal.* 2016;18(2):45–49. (In Russ.)
7. Lutsky MA, Zemskov AM, Razuvaeva VV, et al. Oxidative stress as an indicator of metabolic disorders in the pathogenesis of cerebral stroke. *S.S. Korsakov journal of neurology and psychiatry.* 2016;116(8–2):24–29. (In Russ.) DOI: 10.17116/jnevro20161168224-29
8. Novikov VE, Levchenkova OS, Ivantsova EN, Vorobieva VV. Mitochondrial dysfunctions and antihypoxants. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy.* 2019;17(4):31–42. (In Russ.) DOI: 10.17816/RCF17431-42
9. Stepanova JI, Garmaza YuM, Slobozhanina EI, et al. Blood antioxidant status at acute and chronic disorder of cerebral circulation. *Medical academic journal.* 2014;14(4):41–48. (In Russ.)
10. Trofimova SA, Balunov OA, Dubinina EE. Perspektivy lecheniya bol'nykh, perenesших ishemiceskii insult: mesto i rol' tsitoflavina. *Neurology and neurosurgery. Eastern Europe.* 2011;(3):40–48. (In Russ.)
11. Firstova NV, Levashova OA, Zolkornyayev IG, Zavarzina VA. Freeradical processes in experimental cerebral ischemia. *Izvestiya Penzenskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta im. V.G. Belinskogo.* 2008;(14):59–62. (In Russ.)
12. Shabanov PD, Zarubina IV. Hypoxia and antihypoxants, focus on brain injury. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy.* 2019;17(1):7–16. (In Russ.) DOI: 10.17816/RCF1717-16
13. Allen CL, Bayraktutan U. Oxidative stress and its role in the pathogenesis of ischaemic stroke. *Int J Stroke.* 2009;4(6):461–470. DOI: 10.1111/j.1747-4949.2009.00387.x
14. Armogida M, Nisticò R, Mercuri NB. Therapeutic potential of targeting hydrogen peroxide metabolism in the treatment of brain ischaemia. *Br J Pharmacol.* 2012;166(4):1211–1224. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2012.01912.x
15. Castillo J, Rama R, Davalos A. Nitric oxide-related brain damage in acute ischemic stroke. *Stroke.* 2000;31(4):852–857. DOI: 10.1161/01.str.31.4.852
16. Chamorro Á, Dirnagl U, Urra X, et al. Neuroprotection in acute stroke: targeting excitotoxicity, oxidative and nitrosative stress, and inflammation. *Lancet Neurol.* 2016;15(8):869–881. DOI: 10.1016/S1474-4422(16)00114-9
17. Cherubini A, Ruggiero C, Polidori MC, et al. Potential markers of oxidative stress in stroke. *Free Radic Biol Med.* 2005;39(7):841–852. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2005.06.025
18. Cherubini A. Antioxidant profile and early outcome in stroke patients. *Stroke.* 2000;31(10):2295–2300. DOI: 10.1161/01.str.31.10.2295
19. Cojocar IM, Cojocar M, Sapira V, et al. Evaluation of oxidative stress in patients with acute ischemic stroke. *Rom J Intern Med.* 2013;51(2):97–106.
20. Förstermann U, Sessa WC. Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur Heart J.* 2012;33(7):829–837. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr304
21. Gantner BN, LaFond KM, Bonini MG. Nitric oxide in cellular adaptation and disease. *Redox Biol.* 2020;34:101550. DOI: 10.1016/j.redox.2020.101550
22. Gebicka L, Krych-Madej J. The role of catalases in the prevention/promotion of oxidative stress. *J Inorg Biochem.* 2019;197:110699. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2019.110699
23. Kondolot M, Ozmert EN, Asci A, et al. Plasma phthalate and bisphenol A levels and oxidant-antioxidant status in autistic children. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2016;43:149–158. DOI: 10.1016/j.etap.2016.03.006
24. Kontos HA. Oxygen radicals in cerebral ischemia: the 2001 Willis lecture. *Stroke.* 2001;32(11):2712–2716. DOI: 10.1161/hs1101.098653
25. Li H, Horke S, Förstermann U. Oxidative stress in vascular disease and its pharmacological prevention. *Trends Pharmacol Sci.* 2013;34(6):313–319. DOI: 10.1016/j.tips.2013.03.007
26. Lin SP, Tu C, Huang W, et al. Acute-phase serum superoxide dismutase level as a predictive biomarker for stroke-associated infection. *Int J Neurosci.* 2020;130(2):186–192. DOI: 10.1080/00207454.2019.1667790
27. Lipton SA. Redox sensitivity of NMDA receptors. *Methods Mol Biol.* 1999;128:121–130. DOI: 10.1385/1-59259-683-5:121
28. Lithell H, Hansson L, Skoog I, et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly: principal results of a randomized doubleblind intervention trial. *J Hypertens.* 2003;21(5):875–886. DOI: 10.1097/00004872-200305000-00011

29. Liu Z, Cai Y, Zhang X, et al. High serum levels of malondialdehyde and antioxidant enzymes are associated with post-stroke anxiety. *Neurol Sci.* 2018;39(6):999–1007. DOI: 10.1007/s10072-018-3287-4
30. Liu Z, Zhu Z, Zhao J, et al. Malondialdehyde: A novel predictive biomarker for post-stroke depression. *J Affect Disord.* 2017;220:95–101. DOI: 10.1016/j.jad.2017.05.023
31. López-Neblina F, Toledo-Pereyra LH. Phosphoregulation of signal transduction pathways in ischemia and reperfusion. *J Surg Res.* 2006;134(2):292–299. DOI: 10.1016/j.jss.2006.01.007
32. Meza CA, La Favor JD, Kim DH, et al. Endothelial Dysfunction: Is There a Hyperglycemia-Induced Imbalance of NOX and NOS? *Int J Mol Sci.* 2019;20(15):3775. DOI: 10.3390/ijms20153775
33. Milanlioglu A, Aslan M, Ozkol H, et al. Serum antioxidant enzymes activities and oxidative stress levels in patients with acute ischemic stroke: influence on neurological status and outcome. *Wien Klin Wochenschr.* 2016;128(5–6):169–174. DOI: 10.1007/s00508-015-0742-6
34. Munzel T, Keaney JF Jr. Are ACE inhibitors a “magic bullet” against oxidative stress? *Circulation.* 2001;104(13):1571–1574. DOI: 10.1161/hc3801.095585
35. Myint PK, Luben RN, Welch AA, et al. Plasma vitamin C concentrations predict risk of incident stroke over 10 y in 20649 participants of the European prospective investigation into cancer Norfolk prospective population study. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(1):64–69. DOI: 10.1093/ajcn/87.1.64
36. Paspalj D, Nikic P, Savic M, et al. Redox status in acute ischemic stroke: correlation with clinical outcome. *Mol Cell Biochem.* 2015;406(1–2):75–81. DOI: 10.1007/s11010-015-2425-z
37. Polidori MC, Cherubini A, Stahl W, et al. Plasma carotenoid and malondialdehyde levels in ischemic stroke patients: relationship to early outcome. *Free Radic Res.* 2002;36(3):265–268. DOI: 10.1080/10715760290019273
38. Saeed SA, Shad KF, Saleem T, et al. Some new prospects in the understanding of the molecular basis of the pathogenesis of stroke. *Exp Brain Res.* 2007;182:1–10. DOI: 10.1007/s00221-007-1050-9
39. Samakova A, Gazova A, Sabova N, et al. The PI3k/Akt pathway is associated with angiogenesis, oxidative stress and survival of mesenchymal stem cells in pathophysiologic condition in ischemia. *Physiol Res.* 2019;68(2): S131–S138. DOI: 10.33549/physiolres.934345
40. Sasaki T, Shimizu T, Koyama T, et al. Superoxide dismutase deficiency enhances superoxide levels in brain tissues during oxygenation and hypoxia-reoxygenation. *J Neurosci Res.* 2011;89(4):601–610. DOI: 10.1002/jnr.22581
41. Schulz JB, Lindenau J, Seyfried J, et al. Glutathione, oxidative stress and neurodegeneration. *Eur J Biochem.* 2000;267(16):4904–4911. DOI: 10.1046/j.1432-1327.2000.01595.x
42. Sharma SS, Gupta S. Neuroprotective effect of MnTMPyP, a superoxide dismutase/catalase mimetic in global cerebral ischemia is mediated through reduction of oxidative stress and DNA fragmentation. *Eur J Pharmacol.* 2007;561(1–3):72–79. DOI: 10.1016/j.ejphar.2006.12.039
43. Shichiri M. The role of lipid peroxidation in neurological disorders. *J Clin Biochem Nutr.* 2014;54(3):151–160. DOI: 10.3164/jcbn.14-10
44. Sun K, Fan J, Han J. Ameliorating effects of traditional Chinese medicine preparation, Chinese materia medica and active compounds on ischemia/reperfusion-induced cerebral microcirculatory disturbances and neuron damage. *Acta Pharm Sin B.* 2015;5(1):8–24. DOI: 10.1016/j.apsb.2014.11.002
45. Zimmermann C, Winnefeld K, Streck S, et al. Antioxidant status in acute stroke patients and patients at stroke risk. *Eur Neurol.* 2004;51(3):157–161. DOI: 10.1159/000077662
46. Žitňanová I, Šiarnik P, Kollár B, et al. Oxidative Stress Markers and Their Dynamic Changes in Patients after Acute Ischemic Stroke. *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016:9761697. DOI: 10.1155/2016/9761697

ОБ АВТОРАХ

***Светлана Георгиевна Белокоскова**, д-р мед. наук;
адрес: Россия, 197376, Санкт-Петербург,
ул. Академика Павлова, д. 12;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0552-4810>;
e-mail: belokoskova.sg@iems.spb.ru

Сергей Георгиевич Цикунов, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7097-1940>;
eLibrary SPIN: 7771-1940; e-mail: secikunov@yandex.ru

AUTHORS' INFO

***Svetlana G. Belokoskova**, Dr. Sci. (Med.);
address: 12, Akademika Pavlova str., 197376, Saint Petersburg, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0552-4810>;
e-mail: belokoskova.sg@iems.spb.ru

Sergey G. Tsikunov, Dr. Sci. (Med), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7097-1940>;
eLibrary SPIN: 7771-1940; e-mail: secikunov@yandex.ru