

ВМІСТ СТАБІЛЬНИХ МЕТАБОЛІТІВ ОКСИДУ АЗОТУ ТА ЕНДОТЕЛІНУ-1 ПРИ РІЗНИХ ПІДТИПАХ ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ

ВМІСТ СТАБІЛЬНИХ МЕТАБОЛІТІВ ОКСИДУ АЗОТУ ТА ЕНДОТЕЛІНУ-1 ПРИ РІЗНИХ ПІДТИПАХ ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ – У 235 хворих із різними підтипами ішемічного інсульту (ІІ) у гострому періоді проведено визначення вмісту стабільних метаболітів оксиду азоту (NO) та ендотеліну-1 (ЕТ-1). При атеротромботичному та кардіоемболічному інсультах на 1-шу та 7-му доби виявлено достовірно вищі показники NO, порівняно з хворими з гемодинамічним та лакунарним інсультом (ЛІ), що зумовлено переважно їх цитотоксичними ефектами. Вміст ЕТ-1 на 1-шу добу був достовірно нижчим при ЛІ порівняно з іншими ІІ. На 7-му добу ЛІ спостерігався достовірно нижчий вміст ендogenous нитриту, порівняно з контрольною групою, відсутність динаміки ЕТ-1, порівняно з 1-ю добою, що свідчить про наявність ендотеліальної дисфункції, яка має місце в патогенезі ураження дрібних судин головного мозку.

СОДЕРЖАНИЕ СТАБИЛЬНЫХ МЕТАБОЛИТОВ ОКСИДА АЗОТА И ЭНДОТЕЛИНА-1 ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ПОДТИПАХ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА – У 235 больных с разными подтипами ишемического инсульта (ИИ) в остром периоде определено содержание стабильных метаболитов оксида азота (NO) и эндотелина-1 (ЭТ-1). При атеротромботическом и кардиоэмболическом инсульте на 1-е и 7-е сутки диагностировано достоверно выше показатели NO, по сравнению с больными с гемодинамическим и лакунарным инсультом (ЛИ), что обусловлено преимущественно их цитотоксическими эффектами. Уровень ЭТ-1 на 1-е сутки был достоверно ниже при ЛИ по сравнению с другими ИИ. На 7-е сутки ЛИ наблюдался достоверно ниже уровень эндогенного нитрита, по сравнению с контрольной группой, отсутствие динамики ЭТ-1, по сравнению с 1-ми сутками, что свидетельствует о наличии эндотелиальной дисфункции, которая присутствует в патогенезе поражения мелких сосудов головного мозга.

CONTENT OF THE STABLE METABOLITES OF NITRIC OXIDE AND ENDOTHELIN-1 IN DIFFERENT SUBTYPES OF ISCHEMIC STROKE – We evaluated the level of stable metabolites of nitric oxide (NO) and endothelin-1 (ET-1) in 235 patients with different subtypes of ischemic stroke (IS) in acute period. At atherotrombotic and cardioembolic strokes on the 1st and 7th days were diagnosed significantly highest level of NO compared with patients with hemodynamic and lacunar stroke (LS), mainly due their cytotoxic effects. The content of ET-1 on the 1st day of LS was significantly lower compared with patients with another IS. On the 7th day of LS was observed significantly lower level of endogenous nitrite compared with the control group, absence of ET-1 dynamics compared to 1st day which indicates the presence of endothelial dysfunction that occurs in the pathogenesis of lesion of small vessels of the brain.

Ключові слова: гострий період ішемічного інсульту, оксид азоту, ендотелін-1.

Ключевые слова: острый период ишемического инсульта, оксид азота, эндотелин-1.

Key words: acute period of ischemic stroke, nitric oxide, endothelin-1.

ВСТУП Оксид азоту (NO) відіграє важливу роль у контролі мозкового кровообігу, тромбоутворенні й модулює активність нейронів. NO є посередником у багатьох фізіологічних процесах та бере участь у патофізіології різних розладів, у яких регуляція кровотоку і запалення відіграє ключову роль [15].

NO утворюється в ендотеліальних клітинах, нейронах, глії і макрофагах під дією трьох різних ізоформ ферменту синтази оксиду азоту (NOS) [4]. Роль NO в пошкодженні

мозкової речовини при ІІ є комплексною [13]. Останні дослідження також показують, що нітрозативний стрес викликає ексайтотоксичність та нейротоксичність [5]. Надмірна кількість сполук NO може бути цитотоксичною через пряме пригнічення ферментів, які беруть участь в енергетичному метаболізмі й синтезі ДНК та в результаті вивільнення вільних радикалів через утворення пероксинітританіону [3].

У дослідженнях було показано неоднозначні зміни NO у гострому періоді ІІ [11]. У зв'язку з вивільненням NO під дією різних синтаз визначуваний у сироватці крові NO може не корелювати ані з процесами нейропротекції, ані нейротоксичності. Разом з тим, NO визначений як ендотелійрозслаблювальний фактор, який відіграє важливу роль у підтримці та регуляції судинного тонуусу і відповідного периферичного судинного опору [1]. Тобто NO може зменшити пошкодження після інсульту, допомагаючи відновити кровопостачання зоні ішемії.

Ендотелін-1 (ЕТ-1) є довгодіючим пептидом, який вивільняється з ендотеліальних клітин у відповідь на зовнішні фізіологічні та патологічні впливи [9]. Підвищена експресія ЕТ-1 відображає пошкодження ендотеліальних клітин усередині ішемізованої тканини та спричиняє вазоконстрикцію колатеральних судин, що призводить до ще більшого пошкодження мозкової тканини. Більшість клінічних досліджень показала, що ЕТ-1 перебуває в межах від 1,3 до 5,4 при ІІ [14]. Хоча деякі автори вказували, що вміст ЕТ-1 у хворих з ІІ не відрізнявся від показників КГ протягом різного часу еволюції мозкового інфаркту [7].

Метою роботи було уточнення ролі стабільних метаболітів оксиду азоту та ЕТ-1 у гострому періоді різних підтипів ІІ.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Обстежено 235 хворих із різними підтипами ІІ, які перебували на стаціонарному лікуванні в інсультному відділенні Тернопільської обласної комунальної клінічної психоневрологічної лікарні. Гемодинамічний ішемічний інсульт (ГДІ) діагностовано у 58 (24,7 %), атеротромботичний (АТІ) – у 59 (25,1 %), кардіоемболічний (КЕІ) – у 62 (26,4 %) та лакунарний (ЛІ) – у 56 (23,8 %) хворих. ІІ в каротидному басейні спостерігали в 212 (90,2 %), у вертебробазиллярному – у 23 (9,8 %) пацієнтів. Вік хворих склав від 45 до 75 років (у середньому $59,8 \pm 3,8$ року). Частка чоловіків становила 133 (56,6 %), жінок – 102 (43,4 %). Тяжкість стану хворих та ступінь неврологічного дефіциту визначалася на 1-шу добу за шкалою NIHSS, відповідно до якої легкий ІІ діагностовано у 74 (31,5 %), середньої тяжкості – у 101 (43,0 %) та тяжкий – у 60 (25,5 %) хворого. Відповідно до змін на КТ, хворих поділили на 3 групи: з малими ІІ – до 10 см^3 , середніх розмірів – $10\text{--}100 \text{ см}^3$ та великими ІІ – $>100 \text{ см}^3$. Пацієнтів із малим ГДІ було 21 (36,2 %), середнім – 33 (56,9 %), великим – 4 (6,9 %). АТІ малого розміру було діагностовано у 9 (15,2 %), середнього – у 38 (64,4 %) та великого – у 12 (20,3 %) пацієнтів. При КЕІ у 12 (19,4 %) хворих спостерігали малі вогнища, у 36 (58,1 %) – середнього розміру та в 14 (22,6 %) – великі.

Вміст стабільних метаболітів NO (нітратів, ендogenous та загального нитритів) на 1-шу та 7-му добу ІІ визначали у сироватці крові методом ІФА за допомогою стандартних наборів виробництва компанії “R&D System”. Рівень ендотеліну-1 в плазмі крові вивчено за допомогою

методу ІФА (DRG, США). Забір крові проводили протягом перших 24 год інсульту та на 7-му добу.

Контрольну групу (КГ) склали 20 практично здорових осіб репрезентативні за віком і статтю щодо хворих основної групи.

Статистичну обробку отриманих результатів виконано за допомогою пакета статистичного аналізу IBMSPSS Statistics. Порівняння вибірок здійснено із застосуванням критерію Стьюдента (t) та коефіцієнта кореляції Пірсона (r).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При аналізі вмісту стабільних метаболітів NO виявлено різноспрямовані зміни нітратів та нітритів у хворих на ІІ (табл. 1). Відповідно до цих змін, ми виділили 3 групи хворих: з підвищеним вмістом стабільних сполук NO, зі зниженим вмістом їх та пацієнти, у яких рівень цих показників достовірно не відрізнявся від значень КГ.

Встановлено, що у 130 (55,3 %) пацієнтів рівень NO_3^- достовірно ($p < 0,05$) зростав, у 88 (37,4 %) – достовірно ($p < 0,05$) знижувався та ще у 17 (7,2 %) хворих – достовірно не відрізнявся від групи контролю. Вміст ендогенного NO_2^- у 106 (45,1 %) хворих був достовірно ($p < 0,05$) підвищеним, у 101 (43,0 %) – достовірно нижчим та у 28 (11,9 %) – був близьким до значень КГ. Загальний NO_2^- у 129 (54,9 %) достовірно перевищував, у 82 (34,9 %) хворих – був достовірно ($p < 0,05$) нижчим та у 24 (10,2 %) – наближався до рівня КГ.

Аналіз вмісту стабільних метаболітів NO у пацієнтів із різними патогенетичними варіантами ІІ показав, що у

хворих на АТІ діагностовано достовірно ($p < 0,05$) вищий рівень NO_3^- , ендогенного та загального NO_2^- в сироватці крові порівнянні з КГ і відносно пацієнтів з іншими підтипами мозкового інфаркту (табл. 2).

Достовірно ($p < 0,05$) вищі значення нітрату та загального нітриту відносно пацієнтів з ГДІ та ЛІ виявлено у хворих на КЕІ. Достовірної різниці між вмістом ендогенного нітриту у хворих на КЕІ, ГДІ та ЛІ не відмічалось. Не спостерігали достовірної різниці між рівнем стабільних метаболітів NO у хворих на ГДІ та ЛІ. У пацієнтів із ГДІ та ЛІ вміст ендогенного NO_2^- достовірно не відрізнявся відносно показників КГ. Проте відмічалось достовірне ($p < 0,05$) підвищення NO_3^- та вмісту загального NO_2^- , що вказувало на зростаючий вплив NOS.

Найвищі показники стабільних метаболітів при АТІ та КЕІ можна пояснити більш вираженими цитотоксичними ефектами NO у хворих з вищим ступенем неврологічного дефіциту та тяжким станом. Зростання вмісту стабільних метаболітів NO при ЛІ на 1-шу добу може бути пов'язане з цитотоксичним впливом, який проте є менш вираженим, враховуючи невеликі розміри вогнища. Активація NO при гострих запальних процесах виконує певною мірою і захисну функцію, забезпечуючи максимальну перфузію тканин. Проте надлишок NO інгібує білки-ферменти дихального ланцюжка мітохондрій і циклу Кребса, знижує синтез аденозинтрифосфату, що призводить до некрозу та посилення процесів апоптозу.

Таблиця 1. Вміст стабільних метаболітів NO у гострому періоді ішемічного інсульту, мкмоль/л ($M \pm m$)

Показник	КГ	Хворі на ІІ	
		з підвищеним вмістом метаболітів NO	зі зниженим вмістом метаболітів NO
NO_3^-	61,32±5,11	140,95±6,80*	39,64±5,06*
Ендогенний NO_2^-	37,84±5,95	61,11±6,14*	25,50±4,10*
Загальний NO_2^-	99,12±8,43	198,33±10,52*	57,07±5,86*

Примітка. * – показники достовірно відрізняються від значень КГ ($p < 0,05$).

Таблиця 2. Вміст стабільних метаболітів NO при різних підтипах ішемічного інсульту на 1-шу добу, мкмоль/л ($M \pm m$)

Показник	Підтип ІІ			
	ГДІ (n=58)	АТІ (n=59)	КЕІ (n=62)	ЛІ (n=56)
NO_3^-	96,98±6,53*	153,70±8,91*!	114,05±7,44*	93,43±9,81*
Ендогенний NO_2^-	40,33±4,32	81,25±5,82*!	48,86±3,97*	42,66±4,22
Загальний NO_2^-	136,94±7,28*	234,21±11,67*!	162,10±10,62*	128,95±10,12*

Примітки: 1) * – показники достовірно відмінні від аналогічних КГ ($p < 0,05$);
2) ! – показники достовірно відмінні відносно інших підтипів ІІ.

Отримані результати підтверджувалися залежністю між вмістом метаболітів NO при різних розмірах АТІ та КЕІ (рис. 1). Вміст NO_3^- при АТІ малого розміру склав (127,5±6,22), середнього – (148,4±7,12) та великого – (163,72±6,97) мкмоль/л. При КЕІ концентрація NO_3^- становила (101,10±5,71), (109,41±6,05) та (122,33±8,01) мкмоль/л відповідно.

Вміст загального NO_2^- при АТІ малого розміру склав (195,20±8,48), середнього – (221,41±9,02) та великого – (239,61±8,26) мкмоль/л. При КЕІ концентрація загального NO_2^- становила (151,23±6,67), (158,44±7,81) та (173,50±6,79) мкмоль/л відповідно. Виявлено, що навіть при малих АТІ та КЕІ концентрація загального NO_2^- достовірно відрізнялася від показників хворих на ЛІ.

Проаналізовано динаміку вмісту стабільних метаболітів NO на 7-му добу інсульту (табл. 3).

На 7-му добу захворювання при ГДІ спостерігали достовірне зниження вмісту NO_3^- та загального NO_2^- порівняно з 1-ю добою ($p < 0,05$). При АТІ достовірно знижувалася

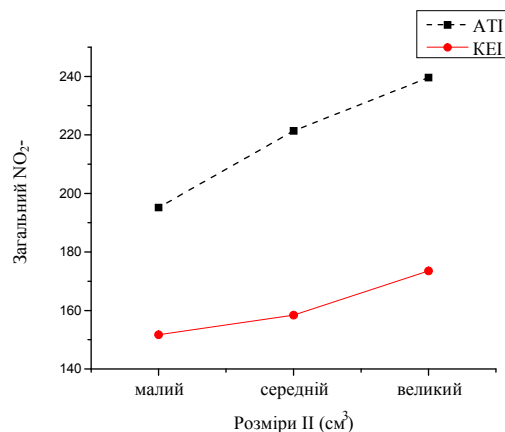


Рис. 1. Вміст загального NO_2^- при АТІ та КЕІ різного розміру.

Таблиця 3. Вміст стабільних метаболітів NO при різних підтипах ішемічного інсульту на 7-му добу, мкмоль/л (M±m)

Показник	Підтип II			
	ГДІ (n=58)	АТІ (n=59)	КЕІ (n=62)	ЛІ (n=56)
NO ₃ ⁻	78,42±5,81!	143,75±7,81*	98,65±8,81*	71,25±8,17*!
Ендогенний NO ₂ ⁻	37,32±5,20	59,57±7,30*!	45,68±5,12	28,23±4,06*!
Загальний NO ₂ ⁻	115,74±6,54!	202,22±10,84*!	143,24±9,74*	99,40±8,65!

Примітки: 1) * – показники достовірно відмінні від аналогічних КГ (p<0,05);

2) ! – показники достовірно відмінні від аналогічних на 1-шу добу (p<0,05).

концентрація ендогенного та загального NO₂⁻ (p<0,05). Усі визначувані метаболіти оксиду азоту при АТІ на 7-му добу залишалися достовірно вищими порівняно з КГ (p<0,05). При КЕІ не виявлено достовірної позитивної динаміки визначуваних показників. При ЛІ NO₃⁻ ендогенний NO₂⁻ та загальний NO₂⁻ достовірно знижувалися порівняно з 1-ю добою (p<0,05). При цьому вміст NO₃⁻ та ендогенного NO₂⁻ був достовірно відмінним, порівняно з КГ (p<0,05), зокрема концентрація NO₂⁻ визначалася на достовірно нижчому рівні.

При ЛІ достовірно менший вміст метаболітів NO, з одного боку, може бути пов'язаний з легшим станом хворих та малими вогнищами ІІ. Зокрема, у деяких дослідженнях показано залежність рівня NO синтази від розміру інфаркту [8]. Одночасно порушення NO при ЛІ можуть також бути зумовлені розладами синтезу ендотелієм вазодилатуючих факторів, особливо якщо врахувати достовірно нижчі показники NO₂⁻ відносно КГ на 7-му добу. Тваринні моделі показали, що вивільнення метаболітів азоту, таких як нітрит, зменшує частоту виникнення церебрального вазоспазму [12, 16]. Зниження вмісту ендогенного нітриту свідчить про наявність вазоспазму в гострому періоді ЛІ.

Встановлено, що низький вміст NO₂⁻ при ЛІ та ГДІ на 7-му добу залежав від ступеня гіпертрофії ЛШ. На 7-му добу ЛІ було виявлено залежність між концентрацією ендогенного нітриту та товщиною ЗСЛШ (r=0,420, p=0,045). На 1-шу добу інсульту такий зв'язок був слабшим (r=0,212, p=0,056). Зв'язок між ремоделюванням міокарда та дисфункцією ендотелію у хворих на ІІ можна пояснити зменшенням синтезу NO, в результаті чого виникає індукція проліферативних процесів у серці та судинах і формується переважно концентрична гіпертрофія ЛШ у відповідь на підвищення загального периферійного опору судин. Якщо синтез NO залишається підвищеним, то наслідком антипроліферативних властивостей NO є відсутність потовщення стінок ЛШ, що поряд з дилатацією камер серця є передумовою формування ексцентричної гіпертрофії ЛШ.

Виявлена залежність між концентрацією ендогенного нітриту та товщиною ЗСЛШ свідчить про взаємозв'язок між вираженістю ЕД та ступенем гіпертрофії ЛШ при ЛІ.

На наш погляд, високі показники стабільних метаболітів NO при АТІ можуть бути зумовлені переважно його цитотоксичними ефектами, які мають місце на 1-шу та 7-му доби інсульту. Зростання вмісту стабільних метаболітів NO при ЛІ на 1-шу добу теж пов'язане з цитотоксичним впливом, який проте є менш вираженим, враховуючи невеликі розміри вогнища. На 7-му добу ЛІ низький вміст NO може вказувати на зниження ендотеліорозслаблювального ефекту і наявність ЕД, яка має місце при ЛІ ще до гострої цереброваскулярної події.

При аналізі вмісту ендотеліну-1 (ЕТ-1) у гострому періоді ІІ було встановлено достовірно відмінні показники порівняно з КГ (p<0,05). Так, у КГ вміст ЕТ-1 склав (0,41±0,03) нг/л, у хворих з ІІ – (2,34±0,13) нг/л.

Відмічалася залежність вмісту ЕТ-1 від патогенетичного підтипу ІІ. Так, при КЕІ вміст ЕТ-1 склав (2,50±0,16) нг/л,

при ГДІ – (2,35±0,19) нг/л, АТІ – (2,32±0,21) нг/л та при ЛІ – (2,12±0,12) нг/л. Тобто при ЛІ виявлено достовірно (p<0,05) нижчі значення ЕТ-1, ніж при КЕІ. Достовірної різниці між іншими підтипами ІІ не спостерігали.

При аналізі динаміки вмісту ЕТ-1 на 7-му добу ІІ було встановлено його достовірне зниження порівняно з 1-ю добою, що склало (1,92±0,20) нг/л.

Спостерігали різну динаміку плазмової концентрації ЕТ-1 залежно від патогенетичного підтипу ІІ (рис. 2).

При КЕІ вміст ЕТ-1 на 7-му добу склав (2,24±0,17) нг/л і достовірно не відрізнявся від показників 1-ї доби. При ГДІ відмічали достовірну позитивну динаміку ЕТ-1, що становило (2,03±0,13) нг/л. При даному підтипі ІІ виявлено достовірно (p<0,05) нижчі значення ЕТ-1, ніж при КЕІ. Достовірної різниці між іншими підтипами ІІ не спостерігали. При АТІ вміст ЕТ-1 на 7-му добу склав (2,17±0,15) нг/л і корелював із розмірами вогнища (r=0,521; p=0,042). При ЛІ концентрація ЕТ-1 становила (2,15±0,18) нг/л і достовірно не відрізнялася від показників 1-ї доби. Тобто при ЛІ була відсутня позитивна динаміка вмісту ЕТ-1. Отримані дані, що свідчили про високі значення ЕТ-1, порівняно з КГ, і відсутність динаміки на 7-му добу поряд з найнижчим вмістом ендогенного нітриту, ще раз можуть вказувати на ЕД, яка має місце у патогенезі ураження дрібних судин головного мозку. Гострий ЛІ виникає на фоні наявної ендотеліальної дисфункції.

Багато досліджень показали неоднозначні результати біохімічних маркерів запалення та ендотеліальної дисфункції як в гострому, так і у відновному періодах порівняно з нелакунарними інсультами [2, 10]. Наведено різні дані щодо вмісту маркерів ЕД при різних підтипах ІІ. Зокрема, було відмічено, що деякі показники ЕД (гомоцистеїн) достовірно не відрізнялися при ЛІ порівняно з іншими підтипами ІІ. Разом з тим, інший маркер ЕД (фактор Віллебранда) був достовірно нижчий при АТІ та КЕІ порівняно з ЛІ [2]. Вивільнення ЕТ-1 порушується протягом гострого періоду ІІ. Проте деякі автори не відмічали значущої відмінності у пацієнтів із мозковим інфарктом через 7 днів та здоровими людьми. Цей феномен може бути пояснений лише локальним підвищенням вивільнення ЕТ-1 із зруйнованих ендотеліальних клітин усередині некротизованої тканини [14]. Інші роботи показали, що плазмовий рівень

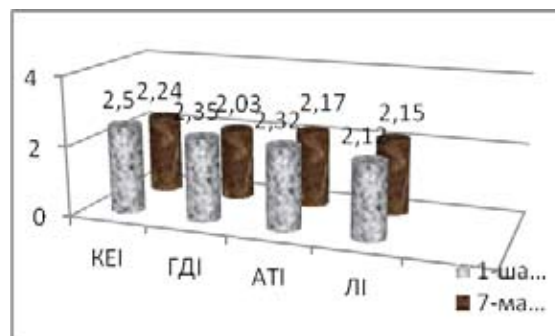


Рис. 2. Динаміка вмісту ЕТ-1 при різних підтипах ІІ, нг/л.

ЕТ-1 не пов'язаний з розміром інфарктного вогнища, його локалізацією, ступенем неврологічного дефіциту чи прогнозом інсульту [6].

У дослідженні ми виявили, що високі показники стабільних метаболітів оксиду азоту асоціювалися переважно з такими не лакунарними інсультами, як АТІ та КЕІ.

ВИСНОВКИ 1. У гострому періоді ІІ відмічаються різноспрямовані зміни стабільних метаболітів NO: у 47,5–55,0% хворих – підвищення, у 36,5–40,0% – зниження та у 6,2–12,5% – показники, близькі до значень КГ.

2. При АТІ та КЕІ на 1-шу та 7-му доби виявлено достовірно вищі показники стабільних метаболітів NO, порівняно з хворими із ГДІ та ЛІ, що зумовлено переважно їх цитотоксичними ефектами. Зростання вмісту стабільних метаболітів NO при ЛІ на 1-шу добу також пов'язане з цитотоксичним впливом, який проте є менш вираженим, враховуючи невеликі розміри вогнища.

3. На 7-му добу ЛІ достовірно нижчий вміст ендogenous нитриту відносно КГ, відсутність динаміки ЕТ-1, порівняно з вихідними значеннями, свідчить про наявність ендотеліальної дисфункції, яка має місце в патогенезі ураження дрібних судин головного мозку.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Bauer V. Nitric oxide – the endothelium-derived relaxing factor and its role in endothelial functions / V. Bauer, R. Sotniková // *Gen. Physiol. Biophys.* – 2010. – № 29(4). – P. 319–340.
2. Blood markers of coagulation, fibrinolysis, endothelial dysfunction and inflammation in lacunar stroke versus non-lacunar stroke and non-stroke: systematic review and meta-analysis / S. Wiseman, F. Marlborough, F. Doubal [et al.] // *Cerebrovasc Dis.* – 2014. – Vol. 37(1). – P. 64–75.
3. Caveolin-1 regulates nitric oxide-mediated matrix metalloproteinases activity and blood-brain barrier permeability in focal cerebral ischemia and reperfusion injury / Y. Gu, G. Zheng, M. Xu [et al.] // *J. Neurochem.* – 2012. – Vol. 120. – P. 147–156.
4. Förstermann U. Nitric oxide synthases: regulation and function / U. Förstermann, W. C. Sessa // *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol. 33. – P. 829–837, 837a–837d
5. Gu Z. Redox reactions induced by nitrosative stress mediate protein misfolding and mitochondrial dysfunction in neurodegenerative diseases / Z. Gu, T. Nakamura, S. A. Lipton // *Mol. Neurobiol.* – 2010. – Vol. 41. – P. 55–72.
6. Hung V. K. Selective astrocytic endothelin-1 overexpression contributes to dementia associated with ischemic stroke by exaggerating astrocyte-derived amyloid secretion / V. K. Hung, P. K. Yeung, A. K. Lai // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 2015 doi: 10.1038/jcbfm.2015.109.
7. Increased circulating endothelial progenitor cells in patients with haemorrhagic and ischemic stroke: the role of Endothelin-1 / E. Pachkowska, M. Golab-Sanowska, Bajer-Chajkowska [et al.] // *J. Neurol. Sci.* – 2013. – Vol. 325 (1–2). – P. 90–99.
8. Castillo J. Nitric oxide-related brain damage in acute ischemic stroke / J. Castillo // *Stroke.* – 2000. – Vol. 31. – P. 852–857.
9. Pernov J. New perspectives on endothelin-1 in atherosclerosis and diabetes mellitus / J. Pernov, A. Semyakin, F. Bohm // *Life Sci.* – 2012. – Vol. 91 (13-14). – P. 507–516.
10. Plasma Biomarkers of Inflammation, Endothelial Function and Hemostasis in Cerebral Small Vessel Disease / S. J. Wiseman, F. N. Doubal, F. M. Chappell [et al.] // *Cerebrovasc Dis.* – 2015. – Vol. 40(3–4). – P. 157–164.
11. Plasma levels of nitric oxide and stroke outcome / R. Taffi, L. Nanetti, L. Mazzanti [et al.] // *J Neurol.* – 2008. – Vol. 255(1). – P. 94–98.
12. Reversal of cerebral vasospasm via intravenous sodium nitrite after subarachnoid hemorrhage in primates / A. R. Fathi, R. M. Pluta, K. D. Bakhtian [et al.] // *J. Neurosurg.* – 2011. – Vol. 115. – P. 1213–1220.
13. Roles of oxidative stress, apoptosis, PGC-1 α and mitochondrial biogenesis in cerebral ischemia / Shang-Der Chen, Ding-I Yang, Tsu-Kung Lin [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2011. – № 12. – P. 7199–7215.
14. Study of endothelin-1 in acute ischemic stroke / V. Sapira, I. M. Cojocaru, G. Lilius [et al.] // *Rom. J. Intern. Med.* – 2010. – Vol. 48. – P. 329–332.
15. Terpolilli N. A. Nitric oxide: consider rations for the treatment of ischemic stroke / N. A. Terpolilli, M. A. Moskowitz, N. Plesnila // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 2012. – Vol. 32(7). – P. 1332–1346.
16. Tolerated nitrite therapy in experimental intracerebral hemorrhage: Rationale of nitrite therapy in a broad range of hyperacute strokes / K. H. Jung, K. Chu, S. T. Lee [et al.] // *Neurochem Int.* – 2011. – Vol. 59. – P. 5–9.

Отримано 02.02.16