

# ГЕМОСТАЗКОНТРОЛИРУЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ И ВОДНЫЙ БАЛАНС ЛЕГКИХ В ДИНАМИКЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ИШЕМИИ МОЗГА

С. А. Лукина<sup>1</sup>, Р. В. Трушников<sup>2</sup>, М. Р. Тимофеева<sup>1</sup>, Г. С. Иванова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ижевская государственная медицинская академия Минздрава РФ, Ижевск, Россия

<sup>2</sup> Первая республиканская клиническая больница Минздрава Удмуртской Республики, Ижевск, Россия

**Цель** – изучить коагуляционный и фибринолитический потенциал венозной и артериальной крови, особенности кровенаполнения и водного баланса легких, а также активность процессов перекисного окисления липидов в легочной ткани в динамике острой ишемии головного мозга. **Материал и методы.** Опыты выполнены на нелинейных крысах-самцах, в том числе контрольных и ложнооперированных. Острую ишемию головного мозга моделировали посредством билатеральной окклюзии общих сонных артерий с оценкой степени неврологического дефицита по шкале McGraw у выживших животных. Комплексные исследования включали определение активированного частичного тромбопластинового времени в сочетании с тестом протромбинового времени, времени XIIIa-зависимого фибринолиза артериальной и венозной крови стандартными методами, интенсивности перекисного окисления липидов по содержанию активных продуктов тиобарбитуровой кислоты и активности каталазы в легочной ткани, количества циркулирующих эндотелиальных клеток; оценку кровенаполнения легких и водного баланса гравиметрическим методом. **Результаты.** Установлено повышение коагуляционного потенциала крови в системном кровотоке и малом круге кровообращения на фоне угнетения системы фибринолиза через сутки после экспериментальной ишемии мозга. На 21-е сутки ишемии мозга выявлены дисрегуляция механизмов гемостаза в легочном кровотоке в виде гиперкоагуляции крови и гиперфибринолиза, а также увеличение уровня малонового диальдегида, повышение кровенаполнения и содержания экстраваascularной жидкости в легких. Показана сопряженность интенсификации процессов перекисного окисления липидов с дисбалансом про- и антикоагулянтной активности крови и гипергидратацией легочной ткани. Полученные результаты свидетельствуют о прогрессивном течении расстройств негазообменных функций легких в динамике острой экспериментальной ишемии мозга.

**Ключевые слова:** коагуляционный гемостаз, фибринолиз, перекисное окисление липидов, водный баланс, легкие, ишемия мозга.

**Шифр специальности:** 14.03.03 Патологическая физиология.

**Автор для переписки:** Лукина Светлана Александровна, e-mail: saluk@mail.ru

## ВВЕДЕНИЕ

Цереброваскулярная патология занимает одно из ведущих мест в структуре заболеваемости, инвалидизации и смертности социально активного и трудоспособного населения развитых стран мира [1–4]. Наибольший процент летальности пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения регистрируется в острейший (первые сутки) и острый (до 21-го дня) периоды ишемии мозга и составляет, по данным разных авторов, от 17 до 34,6 % [2]. Причинами смертности в ранние сроки инсульта часто являются нарушения в системе внешнего дыхания с развитием синдрома острого повреждения легких, застойной пневмонии [5–7].

Известно, что к факторам риска возникновения ишемии мозга относится высокая прокоагулянтная активность крови, которая еще больше возрастает при цереброваскулярной патологии, в том числе под действием метаболитов перекисного окисления липидов (ПОЛ) [8–10].

При критических состояниях приоритетное значение в адаптации организма к новым условиям функционирования имеют легкие, обеспечивающие поддержание оптимального газового состава крови и выполняющие метаболические функции. В частно-

сти, легкие, обладая значительной площадью поверхности эндотелия сосудов, осуществляют синтез физиологически активных веществ, про- и антикоагулянтов, контролируя коагуляционный и фибринолитический потенциал крови в малом круге кровообращения, что обеспечивает оптимальную перфузию в легочной ткани [11]. В связи с этим представляется важным изучение адаптивных возможностей контроля легкими системы гемокоагуляции и фибринолиза, состояния легочного кровенаполнения и водного баланса в разные сроки острого нарушения мозгового кровообращения, а также определение сопряженности изменений негазообменных функций легких с активностью свободнорадикальных процессов в легочной ткани.

**Цель** – изучить коагуляционный и фибринолитический потенциал венозной и артериальной крови, особенности кровенаполнения и водного баланса легких, а также активность процессов перекисного окисления липидов в легочной ткани в динамике острой ишемии головного мозга.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Экспериментальное исследование на половозрелых нелинейных крысах-самцах (n = 148) мас-

сой 200–220 г проведено в соответствии с Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях. Крысам, наркотизированным этаминалом натрия (в/брюшинно, 50 мг/кг), моделировали неполную глобальную ишемию головного мозга путем билатеральной окклюзии общих сонных артерий [12]. С этой целью выделяли общую сонную артерию, отделяли ее от элементов сосудисто-нервного пучка и мышечного каркаса, подводили под нее лигатуру и необратимо перевязывали. Операционную рану обрабатывали антисептиком и послойно ушивали. Группа контроля была представлена ложнооперированными крысами (n = 20), у которых оперативное вмешательство ограничилось выделением сосудов без их последующей перевязки. У выживших животных оценивали признаки неврологического дефицита по шкале McGraw в модификации И. В. Ганнушкиной [13]. Через одни сутки и двадцать один день от начала эксперимента у животных изучали коагуляционный потенциал венозной крови, притекающей к легким, и оттекающей от них оксигенированной крови. Для этого забирали кровь в вакутейнеры путем пункции силиконизированной иглой правых и левых отделов сердца с последующим ее центрифугированием в режиме 3 000 об/мин в течение 15 мин. Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) – АЧТВ-тест – и протромбиновое время (ПВ) – Диагем-П – определяли в соответствии с типовыми методиками

последовательной серией тестов (диагностикумы НПО «Ренам», Москва), выполненных на турбидиметрическом гемокоагулометре CGL 2110 «Solar» (Беларусь). Время полного лизиса эуглобулиновой фракции, полученной из плазмы при осаждении ее в кислой среде, оценивали с помощью теста «XIIa-зависимый фибринолиз». По каждому показателю рассчитывали артериовенозный коэффициент, который выражали в условных единицах (усл. ед.). Для индикации эндотелиальной дисфункции определяли количество циркулирующих эндотелиальных клеток в артериальной и венозной крови [9, 14]. Состояние органного кровенаполнения оценивали по уровню гемоглобина в крови и гомогенате легочной ткани гемиглобинцианидным методом (Диагем-Т, НПО «Ренам», Москва). Гравиметрическим методом, учитывая массу сердца, влажных и высушенных легких, определяли содержание как общей, так и экстраваскулярной жидкости легких [15]. Об интенсивности свободнорадикальных процессов в гомогенате ткани легких судили по концентрации вторичного продукта ПОЛ – малонового диальдегида (МДА), который определяли в реакции с тиобарбитуровой кислотой («Агат-Мед», Москва), и по ферментативной активности каталазы [16]. После выведения крыс из эксперимента проводилось патогистологическое исследование парафиновых срезов мозга животных.

Статистический анализ полученных результатов осуществляли с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2010 и SPSS-19 for

## ACTIVITY CONTROLLING HEMOSTASIS AND LUNG WATER BALANCE IN THE DYNAMICS OF EXPERIMENTAL CEREBRAL ISCHEMIA

S. A. Lukina<sup>1</sup>, R. V. Trushnikova<sup>2</sup>, M. R. Timofeeva<sup>1</sup>, G. S. Ivanova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia

<sup>2</sup> The First Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Udmurt Republic, Izhevsk, Russia

**The study aims** to investigate the system of hemostasis and fibrinolysis in venous and arterial blood, the features of blood filling and lung water balance, as well as the activity of lipid peroxidation (LPO) processes in the lung tissue during the acute cerebral ischemia. **Material and methods.** The experiments were performed on non-pedigree male rats, including control and sham operated ones. Acute cerebral ischemia was modeled by the bilateral occlusion of the common carotid arteries. Survived animals were assessed according to the degree of neurological deficit using the McGraw scale. Complex studies included determination of activated partial thromboplastin time, prothrombin time, time of XIIa-dependent fibrinolysis of arterial and venous blood, LPO intensity by the content of thiobarbituric acid active products and catalase activity in the lung tissue, the number of circulating endothelial cells; assessment of the lung blood filling and water balance by the gravimetric method. **Results.** In 24 hours after cerebral ischemia we found that the coagulation potential of blood increased in the systemic circulation and the pulmonary circulation affected by inhibition of the fibrinolysis system. On the 21st day of cerebral ischemia, dysregulation of hemostasis mechanisms in the pulmonary bloodstream was revealed in the form of hypercoagulation of blood and hyperfibrinolysis. At the same time the increase of malondialdehyde, blood circulation, and the content of the extravascular fluid in the lungs were noted. The correlation between the intensification of LPO processes with an imbalance of pro- and anticoagulants and hyperhydration of the lung tissue has been shown. The obtained results indicate a progressive course of disorders of the non-gas exchange functions of the lungs in the dynamics of acute experimental cerebral ischemia.

**Keywords:** coagulation, fibrinolysis, lipid peroxidation, water balance, lungs, cerebral ischemia.

**Code:** 14.03.03 Pathophysiology.

**Corresponding Author:** Svetlana A. Lukina, e-mail: saluk@mail.ru

Windows, различия сравниваемых показателей оценивали с помощью непараметрического U-критерия Манна – Уитни и коэффициента ранговой корреляции Спирмена ( $r_s$ ). Результаты представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартиля (Median, Q1–Q3). Статистически значимыми различия считали при  $p < 0,05$  и  $p < 0,01$  [17].

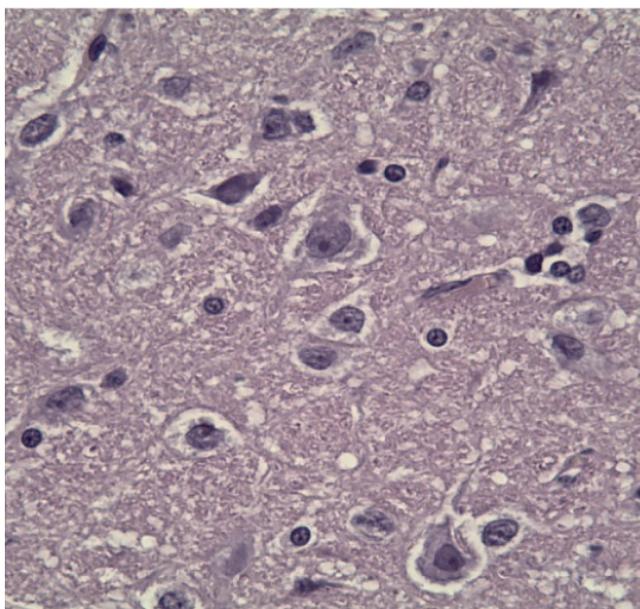
### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Через сутки после билатеральной окклюзии общих сонных артерий у выживших животных (леталь-

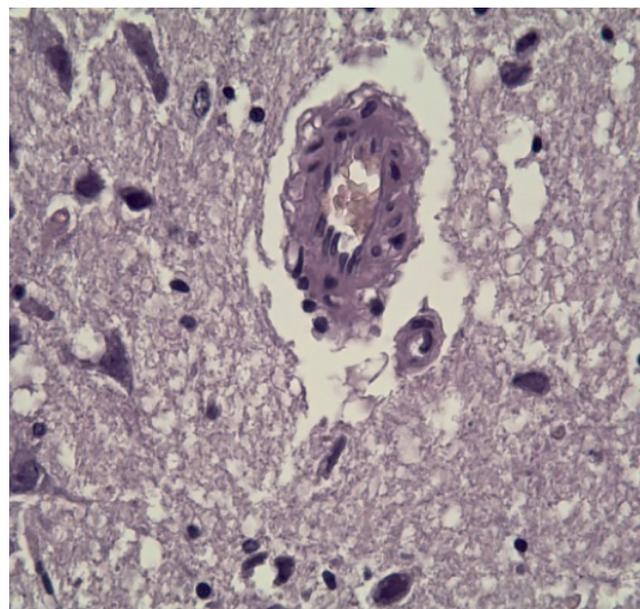
ность – 37 %) отмечались выраженные признаки неврологического дефицита ( $14,5 \pm 3,5$  баллов) в виде гипотонуса конечностей – 64 %, птоза – 80 %, судорог – 10 %, манежных движений – 30 %.

При гистологическом анализе фронтальных срезов мозга выявили морфологические изменения, которые характеризовались полнокровием капилляров, выраженным периваскулярным отеком, дистрофическими изменениями нейронов (рис.).

При анализе гемостазиологических параметров было установлено, что через сутки от начала ише-



Контроль



Опыт

Рис. Гистологический срез (контроль). Головной мозг в первые сутки после билатеральной окклюзии общих сонных артерий (опыт). Окраска: гематоксилин-эозин;  $20 \times 100$ . Микрофото

мии головного мозга повысился коагуляционный потенциал крови в системном кровотоке с уменьшением протромбинового времени ( $z = -3,316$ ;  $p = 0,001$ ). Тромбопластиновое время достоверно не изменилось ( $z = -1,634$ ;  $p = 0,102$ ) (табл.). После прохождения крови по сосудам малого круга кровообращения коагуляционный потенциал возрос в большей степени с уменьшением как протромбинового ( $z = -3,512$ ;  $p = 0,001$ ), так и тромбопластинового времени ( $z = -3,23$ ;  $p = 0,001$ ). Выявлены корреляционные взаимосвязи показателей АЧТВарт и ПВарт ( $r_s = 0,72$ ;  $p < 0,01$ ), характеризующие сопряженность повышения активности внешнего и внутреннего механизмов гемостаза. Подтверждением нарастания коагуляционного потенциала в легочном кровотоке явилась инверсия артериовенозного коэффициента как по АЧТВарт/вен ( $z = -3,307$ ;  $p = 0,001$ ), так и по ПВарт/вен ( $z = -3,416$ ;  $p = 0,001$ ). Выраженные изменения гемокоагуляции в системе малого круга кровообращения наблюдались на фоне угнетения активности фибринолитической системы. Время XIIa-зависимого фибринолиза артериальной крови значительно удлинилось ( $z = -3,416$ ;  $p = 0,001$ ), венозной – оставалось в пределах контрольных величин ( $z = -0,391$ ;  $p = 0,69$ ), артериовенозная разница по данному показателю возрастала ( $z = -3,418$ ;  $p = 0,001$ ). Установлены отрицательные

корреляции между АЧТВарт и временем XIIa-зависимого фибринолиза артериальной крови ( $r_s = -0,73$ ;  $p < 0,01$ ), которые подтверждают наличие дисбаланса про- и антикоагулянтной активности в легочном кровотоке. Количество циркулирующих эндотелиоцитов в артериальной крови возросло до  $7,00 (5,00 - 10,00) \times 10^5$  кл/л при  $5,00 (4,00 - 5,00) \times 10^5$  кл/л в контроле ( $p < 0,01$ ), что свидетельствовало о развитии эндотелиальной дисфункции [9, 18]. Как известно, одним из факторов формирования эндотелиальной дисфункции является высокая активность процессов ПОЛ [8–9]. При ишемии мозга изменения в системе гемокоагуляции сопровождались повышением концентрации МДА в легочной ткани ( $z = -2,961$ ;  $p = 0,003$ ), одновременно возрастала активность каталазы ( $z = -2,611$ ;  $p = 0,009$ ). Наряду со свободными радикалами дисфункцию эндотелия могут индуцировать гемодинамический фактор и развитие напряжения сдвига [9, 18]. О неблагоприятной органной гемодинамике в условиях эксперимента косвенно свидетельствовало увеличение легочного кровенаполнения ( $z = -2,61$ ;  $p = 0,009$ ) с наличием обратной корреляционной взаимосвязи между данным показателем и ПВ артериальной крови ( $r_s = -0,76$ ;  $p < 0,01$ ). Содержание общей и экстраваскулярной жидкости в легочной ткани оставалось в пределах контрольных величин.

**Показатели коагуляционного гемостаза, водного баланса, про- и антиоксидантной активности легких в разные сроки ишемии мозга**

Показатели	Контроль (n = 20) Median (Q1–Q3)	Ишемия мозга	
		1-е сутки (n = 12) Median (Q1–Q3)	21-е сутки (n = 19) Median (Q1–Q3)
АЧТВ артериальной крови, с	28,35 (25,30–32,25)	19,00** (16,20–19,60)	21,70* (16,81–27,62)
АЧТВ венозной крови, с	18,00 (17,90–20,01)	22,50 (20,50–27,20)	27,05* (22,33–29,41)
АЧТВ арт/вен., усл. ед.	1,49 (1,29–1,65)	0,85** (0,71–0,94)	0,78** (0,60–0,99)
ПВ артериальной крови, с	30,80 (24,60–32,30)	7,90** (6,90–8,05)	10,45** (7,25–11,15)
ПВ венозной крови, с	19,10 (17,00–21,50)	8,20** (7,13–9,61)	18,85 (11,30–23,70)
ПВ арт/вен., усл. ед.	1,47 (1,24–1,74)	0,96** (0,85–1,11)	0,54** (0,44–0,69)
XIIa-зависим. фибринолиз артериальной крови, мин	9,56 (8,92–9,79)	15,27** (14,20–16,40)	7,70*^^ (7,24–8,21)
XIIa-зависим. фибринолиз венозной крови, мин	13,80 (13,20–14,30)	14,33 (13,30–14,50)	7,85*^^ (6,29–9,40)
XIIa-зависим. фибринолиз арт/вен., усл. ед.	0,69 (0,66–0,70)	1,04** (0,94–1,13)	1,01* (0,87–1,14)
Каталаза, мМ/мин/сухого остатка	12,66 (10,74–20,69)	16,15** (14,75–18,74)	12,99 (10,13–15,96)
МДА, мкмоль/сухого остатка	0,20 (0,12–0,28)	0,60** (0,47–0,81)	1,85**^^ (1,69–2,19)
Общая жидкость, %	108,18 (96,88–121,10)	115,50 (113,00–128,50)	129,74** (119,14–144,00)
Кровенаполнение легких, %	7,40 (6,46–8,02)	9,30** (7,96–11,40)	11,56** (9,08–17,41)
Экстравазкулярная жидкость, %	102,22 (95,36–115,00)	105,60 (103,05–121,50)	118,20* (104,10–130,57)

Примечание: n – количество крыс; \*p < 0,05; \*\*p < 0,01 – статистическая значимость различий по сравнению с контролем; ^ p < 0,05; ^^ p < 0,01 – статистическая значимость различий по сравнению с ишемией (1-е сутки).

Через 21 день неполной глобальной ишемии мозга (летальность – 63 %) у выживших животных сохранялись признаки выраженного неврологического дефицита, суммарно он составил  $16,0 \pm 2,5$  баллов.

При оценке гемостазиологических показателей было установлено, что в системном кровотоке у экспериментальных животных коагуляционный потенциал крови восстановился: ПВвен соответствовало контрольным величинам ( $z = -0,408$ ;  $p = 0,683$ ), АЧТВвен было удлинено ( $z = -2,441$ ;  $p = 0,015$ ). Однако в малом круге кровообращения сохранялись явления гиперкоагуляции с уменьшением как ПВарт ( $z = -3,534$ ;  $p = 0,0001$ ), так и АЧТВарт ( $z = -2,274$ ;  $p = 0,023$ ). Артериовенозный коэффициент был инвертирован по каждому показателю (табл.). Одновременно в системном и легочном кровотоке значительно повысилась фибринолитическая активность крови, о чем свидетельствует уменьшение времени лизиса сгустка в венозном ( $z = -2,432$ ;  $p = 0,015$ ) и артериальном ( $z = -2,251$ ;

$p = 0,024$ ) секторе, увеличение индекса фибринолиза ( $z = -2,435$ ;  $p = 0,015$ ). Вместе с тем содержание малонового диальдегида в гомогенате легочной ткани прогрессивно нарастало ( $z = -2,646$ ;  $p = 0,008$ ), активность каталазы осталась в пределах контрольных значений ( $z = -0,567$ ;  $p = 0,571$ ). Выявлены корреляционные взаимоотношения средней силы между показателем активности ПОЛ и гемостазиологическими параметрами – МДА и ПВарт ( $rs = -0,75$ ;  $p < 0,01$ ), МДА и ПВарт/вен ( $rs = 0,778$ ;  $p < 0,01$ ), отражающими роль оксидативного стресса в развитии и сохранении эндотелиальной дисфункции к 21-му дню эксперимента. Количество десквамированных эндотелиоцитов в артериальной крови составило  $8,50 (5,50 - 12,00) \times 10^5$  кл/л при  $5,00 (4,00 - 5,00) \times 10^5$  кл/л в контроле ( $p < 0,01$ ). Известно, что продукты липопероксидации не только индуцируют развитие дисфункции эндотелия, но и повышают сосудистую проницаемость [8–9]. Возможно, высокая активность ПОЛ при ишемии мозга явилась

фактором патогенеза нарушения водного баланса легких с увеличением общей ( $z = -3,17$ ;  $p = 0,002$ ) и экстравазкулярной ( $z = -2,11$ ;  $p = 0,04$ ) жидкости легких и их кровенаполнения ( $z = -2,61$ ;  $p = 0,009$ ).

Согласно современным представлениям в условиях ишемического инсульта дисрегуляция системы гемостаза характеризуется повышением прокоагулянтной и депрессией антикоагулянтной и фибринолитической активности крови, что обусловлено стресс-индуцированной реакцией организма на церебральную гипоксию, а также поступлением из зоны ишемии в циркуляцию тканевого тромбoplastина и продуктов липопероксидации [8]. Результаты нашего исследования также свидетельствовали о повышении коагуляционного потенциала крови в системном кровотоке в первые сутки ишемии мозга преимущественно за счет активации внешнего механизма гемостаза на фоне угнетения фибринолиза. Через 21 день, напротив, определяли удлинение АЧТВвен в сочетании с повышением фибринолитической активности крови, что согласуется с результатами Е. В. Силиной и др. [10], наблюдавших тенденцию к гипокоагуляции в системном кровотоке начиная с 14-го дня ишемии мозга. Анализ гемостазиологических параметров в малом круге кровообращения позволил выявить более выраженное повышение коагуляционного потенциала крови с уменьшением АЧТВарт, ПВарт, артериовенозной разницы по каждому показателю как в первые сутки ишемии мозга, так и на 21-й день от начала эксперимента. Причем развитие гиперкоагуляции в первые сутки было обусловлено преимущественно угнетением активности фибринолитической системы, что подтверждают сильные корреляционные взаимосвязи параметров АЧТВарт и удлиненного времени лизиса сгустка ( $p < 0,01$ ). На 21-е сутки в динамике развития ишемии мозга дисрегуляция механизмов гемостаза в легочном кровотоке становится более выраженной и проявляется в гиперкоагуляции крови с уменьшением АЧТВарт, ПВарт на фоне гиперфибринолиза.

Одним из факторов нарушения тромборезистентности сосудистой стенки с развитием гемостатической формы эндотелиальной дисфункции в малом круге кровообращения при ишемии мозга может быть высокая активность свободнорадикальных процессов в легочной ткани и накопление в ней продуктов липопероксидации, в большей степени на 21-е сутки эксперимента. Это подтверждают выявленные корреляционные связи параметров гемостаза и показателей ПОЛ, а также нарастающий дисбаланс про- и антиоксидантов в динамике ишемического повреждения

мозга. Еще одним следствием активации свободнорадикального окисления может быть деградация эндотелиального гликокаликса с последующим повышением сосудистой проницаемости. У экспериментальных животных на 21-е сутки ишемии мозга на фоне увеличения (в 9 раз) содержания вторичных продуктов липопероксидации (МДА) в легочной ткани отмечены признаки ее гипергидратации с увеличением кровенаполнения и накоплением жидкости в экстравазкулярном секторе. Нарушению водного баланса могли способствовать и изменения в системе гемостаза. Известно, что тромбин стимулирует агрегацию тромбоцитов с последующим высвобождением из них vasoактивных субстанций, оказывающих влияние на состояние тонуса сосудов и диффузию жидкости в интерстиций [9]. Не исключено существование и нейрогенного механизма развития отека легких, обусловленного высокой симпатической активностью с развитием левожелудочковой недостаточности и посткапиллярной легочной гипертензии [19].

Учитывая связь высокого коагуляционного потенциала крови в системе малого круга кровообращения при ишемии мозга с преимущественной активацией внешнего каскада гемокоагуляции, а также наличие корреляционных связей между ПВарт и экстравазкулярной жидкостью ( $r_s = -0,76$ ;  $p < 0,01$ ), можно предположить, что этот фактор имеет значение в патогенезе развития отека легких.

Нарастающее кровенаполнение легких в динамике ишемического поражения легких и наличие корреляций между кровенаполнением и экстравазкулярной жидкостью ( $r_s = -0,76$ ;  $p < 0,05$ ) как в ранние, так и в отдаленные сроки ишемии мозга ( $r_s = -0,89$ ;  $p < 0,01$ ) подтверждают значимость гемодинамического фактора в механизме развития органной гипергидратации.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нарушения негазообменных функций легких, прогрессивно нарастающие в динамике развития ишемии мозга и проявившиеся дисрегуляцией гемостаза в системе малого круга кровообращения на фоне высокой активности свободнорадикальных процессов, а также нарушением водного баланса легких с увеличением кровенаполнения и объема жидкости в интерстиции, могут обусловить нарушение перфузии и диффузионной способности легких с развитием паренхиматозной формы дыхательной недостаточности, ограничением резервов адаптации организма к новым условиям функционирования.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Головина Н. П., Лавров Ю. В., Куташов В. А., Сазонов И. Э. Церебральный инсульт: современный взгляд на проблему // Приклад. информ. аспекты медицины. 2015. Т. 18, № 5. С. 56–62.
2. Шутеева Т. В. Клинико-эпидемиологические особенности инсульта у лиц молодого возраста // Психология здоровья и болезни: клинико-психологический подход: материалы VII Всерос. конф. с междунар. участием. Курск, 23–25 ноября 2017 г. Курск : Курск. гос. мед. ун-т, 2017. Ч. I. С. 374–379.

## REFERENCES

1. Golovina N. P., Lavrov Yu. V., Kutashov V. A., Sazonov I. E. Tserebralnyi insult: sovremennyi vzgliad na problemu // Priklad. inform. aspekty meditsiny. 2015. Vol. 18, No. 5. P. 56–62. (In Russian).
2. Shuteeva T. V. Kliniko-epidemiologicheskie osobennosti insulta u lits molodogo vozrasta // Psikhologiya zdorovia i bolezni: kliniko-psikhologicheskii podkhod : materials of the VII All-Russian scientific conference. Kursk, 23–25 November 2017. Kursk : Kursk. gos. med. un-t, 2017. Pt. I. P. 374–379. (In Russian).

3. Литвинова М. А. Инсульт: современные тенденции развития и профилактическая работа врача // Здоровье и образование в XXI веке : электрон. науч.-образоват. вестн. 2017. Т. 19, № 5. С. 20–23.
4. Thrift A. G., Thayabaranathan T., Howard G., Howard V. J., Rothwell P. M., Feigin V. L., Norrving B., Donnan G. A., Cadilhac D. A. Global Stroke Statistics // *Int J Stroke*. 2017. Vol. 1, No. 12. P. 13–32. DOI 10.1177/1747493016676285.
5. Ценин М. В., Тахавиева Ф. В., Гайфутдинов Р. Т. Нарушения функции внешнего дыхания у больных с мозговыми инсультами и методы их коррекции // *Вестник восстановительной медицины*. 2011. Т. 46, № 6. С. 13–15.
6. Salim A., Martin M., Brown C., Inaba K., Browder T., Rhee P., Teixeira P. G., Demetriades D. The Presence of the Adult Respiratory Distress Syndrome does not Worsen Mortality or Discharge Disability in Blunt Trauma Patients with Severe Traumatic Brain Injury // *Injury*. 2008. Vol. 39, No. 1. P. 30–35.
7. Лукина С. А., Тимофеева М. Р., Волкова Е. В., Трушников Р. В. Метаболические функции легких при десятидневной неполной глобальной ишемии мозга в эксперименте // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2014. Т. 13, № 3. С. 68–73.
8. Боголепова А. Н. Роль оксидантного стресса в развитии сосудистых когнитивных расстройств // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2020. Т. 120, № 8. С. 133–139.
9. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция / под ред. Н. Н. Петрищева. СПб. : СПбГМУ, 2003. 184 с.
10. Силина Е. В., Румянцева С. А., Кабаева Е. Н., Ступин В. А. Проблемы свертывающей системы крови и тромбоэмболические осложнения в остром периоде инсульта // *Альманах клинич. медицины*. 2016. Т. 44, № 3. С. 270–279.
11. Сыромятникова Н. В., Гончарова В. А., Котенко Т. В. Метаболическая активность легких. Л. : Медицина, 1987. 168 с.
12. Щербак Н. С., Галагудза М. М. Экспериментальные модели ишемического инсульта // *Бюл. федер. центра сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова*. 2011. № 3. С. 39–46.
13. Морковин Е. И., Куркин Д. В., Тюренков И. Н. Оценка психоневрологического дефицита у грызунов: основные методы // *Журнал высшей нервной деятельности им. И. П. Павлова*. 2018. Т. 68, № 1. С. 3–15.
14. Endemann D. H., Schiffrin E. L. Endothelial Dysfunction // *J Am Soc Nephrol*. 2004. 15. P. 1983–1992.
15. Тель Л. З., Лысенков С. П. Центральные нервные механизмы отека легких. Алма-Ата : Казахстан, 1989. 238 с.
16. Корольюк М. А., Иванова Л. И., Майорова И. Г., Токарев В. Е. Метод определения активности каталазы // *Лаборатор. дело*. 1988. № 1. С. 16–18.
17. Тимофеева М. Р., Лукина С. А. Гемостатическая функция и свободно-радикальные процессы в легких при повышении церебрального уровня гамма-аминомасляной кислоты и глутамата // *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2015. Т. 63, № 3. С. 66–70.
18. Васина Л. В., Петрищев Н. Н., Власов Т. Д. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2017. Т. 16, № 1 (61). С. 4–15.
19. Шаталов В. И., Щеголев А. В., Грицай А. Н., Афончиков В. С. Нейрогенный отек легких // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2018. Т. 15, № 1. С. 55–62.
3. Litvinova M. A. Insult: sovremennyye tendentsii razvitiia i profilakticheskaya rabota vracha // *Zdorove i obrazovanie v XXI veke : elektron. nauch.-obrazovat. vestn.* 2017. Vol. 19, No. 5. P. 20–23. (In Russian).
4. Thrift A. G., Thayabaranathan T., Howard G., Howard V. J., Rothwell P. M., Feigin V. L., Norrving B., Donnan G. A., Cadilhac D. A. Global Stroke Statistics // *Int J Stroke*. 2017. Vol. 1, No. 12. P. 13–32. DOI 10.1177/1747493016676285.
5. Tsenin M. V., Takhavieva F. V., Gaifutdinov R. T. Narusheniia funktsii vneshnego dykhaniiia u bolnykh s mozgovymi insultami i metody ikh korrektsii // *Vestnik vosstanovitelnoi meditsiny*. 2011. Vol. 46, No. 6. P. 13–15. (In Russian).
6. Salim A., Martin M., Brown C., Inaba K., Browder T., Rhee P., Teixeira P. G., Demetriades D. The Presence of the Adult Respiratory Distress Syndrome does not Worsen Mortality or Discharge Disability in Blunt Trauma Patients with Severe Traumatic Brain Injury // *Injury*. 2008. Vol. 39, No. 1. P. 30–35.
7. Lukina S. A., Timofeeva M. R., Volkova E. V., Trushnikova R. V. Metabolicheskie funktsii legkikh pri desiatiidnevnoi nepolnoi globalnoi ishemii mozga v eksperimente // *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkuliatsiia*. 2014. Vol. 13, No. 3. P. 68–73. (In Russian).
8. Bogolepova A. N. Rol oksidantnogo stressa v razvitii sosudistykh kognitivnykh rasstroistv // *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova*. 2020. Vol. 120, No. 8. P. 133–139. (In Russian).
9. Disfunktsiya endoteliia. Prichiny, mekhanizmy, farmakologicheskaiia korrektsiia / Ed. N. N. Petrishchev. Saint Petersburg : SPbGMU, 2003. 184 p. (In Russian).
10. Silina E. V., Rumiantseva S. A., Kabaeva E. N., Stupin V. A. Problemy svertyvaiushchei sistemy krovi i tromboembolicheskie oslozhneniia v ostrom periode insulta // *Almanakh klinich. meditsiny*. 2016. Vol. 44, No. 3. P. 270–279. (In Russian).
11. Syromiatnikova N. V., Goncharova V. A., Kotenko T. V. Metabolicheskaya aktivnost legkikh. Leningrad : Meditsina, 1987. 168 p. (In Russian).
12. Shcherbak N. S., Galagudza M. M. Eksperimentalnye modeli ishemicheskogo insulta // *Biul. feder. tsentra serdtsa, krovi i endokrinologii im. V. A. Almazova*. 2011. No. 3. P. 39–46. (In Russian).
13. Morkovin E. I., Kurkin D. V., Tiurenkov I. N. Otsenka psikhonevrologicheskogo defitsita u gryzunov: osnovnye metody // *Zhurnal vysshei nervnoi deiatelnosti im. I. P. Pavlova*. 2018. Vol. 68, No. 1. P. 3–15. (In Russian).
14. Endemann D. H., Schiffrin E. L. Endothelial Dysfunction // *J Am Soc Nephrol*. 2004. 15. P. 1983–1992.
15. Tel L. Z., Lysenkov S. P. Tsentralnye nervnye mekhanizmy oteka legkikh. Alma-Ata : Kazakhstan, 1989. 238 p. (In Russian).
16. Korolyuk M. A., Ivanova L. I., Maiorova I. G., Tokarev V. E. Metod opredeleniya aktivnosti katalazy // *Laborator. delo*. 1988. No. 1. P. 16–18. (In Russian).
17. Timofeeva M. R., Lukina S. A. Gemostaticheskaiia funktsiia i svobodno-radikalnye protsessy v legkikh pri povyshenii tserebralnogo urovnia gamma-aminomaslianoi kisloty i glutamata // *Tromboz, gemostaz i reologiya*. 2015. Vol. 63, No. 3. P. 66–70. (In Russian).
18. Vasina L. V., Petrishchev N. N., Vlasov T. D. Endotelialnaia disfunktsiia i ee osnovnye markery // *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkuliatsiia*. 2017. Vol. 16, No. 1 (61). P. 4–15. (In Russian).
19. Shatalov V. I., Shchegolev A. V., Gritsai A. N., Afonchikov V. S. Neirogennyi otek legkikh // *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2018. Vol. 15, No. 1. P. 55–62. (In Russian).

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ**

**Лукина Светлана Александровна** – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры патологической физиологии и иммунологии, Ижевская государственная медицинская академия Минздрава РФ, Ижевск, Россия.

E-mail: saluk@mail.ru

**Трушников Роза Валерьевна** – врач-рентгенолог, Первая республиканская клиническая больница Минздрава Удмуртской Республики, Ижевск, Россия.

E-mail: bobrovaroza@yandex.ru

**Тимофеева Марина Рудольфовна** – доктор медицинских наук, доцент кафедры патологической физиологии и иммунологии, Ижевская государственная медицинская академия Минздрава РФ, Ижевск, Россия.

E-mail: martim18@yandex.ru

**Иванова Галина Семеновна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии, Ижевская государственная медицинская академия Минздрава РФ, Ижевск, Россия.

E-mail: gs1960@inbox.ru

**ABOUT THE AUTHORS**

**Svetlana A. Lukina** – Doctor of Sciences (Medicine), Docent, Professor of the Department of Pathological Physiology and Immunology, Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia.

E-mail: saluk@mail.ru

**Roza V. Trushnikova** – Radiologist, the First Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Udmurt Republic, Izhevsk, Russia.

E-mail: bobrovaroza@yandex.ru

**Marina R. Timofeeva** – Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Department of Pathological Physiology and Immunology, Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia.

E-mail: martim18@yandex.ru

**Galina S. Ivanova** – Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Department of Pathological Anatomy, Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia.

E-mail: gs1960@inbox.ru