

ПУРИНОВЫЙ МЕТАБОЛИЗМ ПРИ ОСТРОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ

Е. В. Орешников, С. Ф. Орешникова, И. В. Мадьянов

МУЗ Городская больница №5
Управления здравоохранения и социальной политики Администрации г. Чебоксары

Purine Metabolism in Acute Cerebral Ischemia

Ye. V. Oreshnikov, S. F. Oreshnikova, I. V. Madyanov

Town Hospital Five, Board of Health Care and Social Policy, Administration of Cheboksary

Цель исследования. Изучить особенности пуринового метаболизма при клинически выраженной острой церебральной ишемии. **Материал и методы.** Обследованы 350 пациентов в острейшем периоде церебрального ишемического инсульта. В артериальной, венозной крови и ликворе определяли показатели газового, электролитного состава и кислотно-основного равновесия, содержание малонового диальдегида, аденина, гуанина, гипоксантина, ксантина и мочевой кислоты, активность ксантиноксидазы. **Результаты.** Гиперурикемия при ишемическом инсульте отражает тяжесть расстройств церебрального метаболизма, нестабильности гемодинамики, склонности к гиперкоагуляции, глубину неврологического дефицита. Гиперурикорачия при ишемическом инсульте сопровождается повышением содержания в ликворе аденина, гуанина, гипоксантина, ксантина, является косвенным признаком дыхательных расстройств центрального генеза, системного ацидоза, склонности к гиперкоагуляции, активации свободнорадикального окисления, выраженности стрессорного ответа на ишемию мозга, расстройств церебрального метаболизма, глубины угнетения сознания и тяжести неврологического дефицита. **Заключение.** Высокая активность ксантиноксидазы в венозной крови при ишемическом инсульте ассоциирована с лучшими неврологическими параметрами во все сроки наблюдения, лучшим ранним функциональным исходом, меньшей летальностью. **Ключевые слова:** гиперурикемия, инсульт, ксантиноксидаза, мочевая кислота, церебральная ишемия.

Objective: to study the specific features of purine metabolism in clinically significant acute cerebral ischemia. **Subjects and materials.** Three hundred and fifty patients with the acutest cerebral ischemic stroke were examined. The parameters of gas and electrolyte composition, acid-base balance, the levels of malonic dialdehyde, adenine, guanine, hypoxanthine, xanthine, and uric acid, and the activity of xanthine oxidase were determined in arterial and venous bloods and spinal fluid. **Results.** In ischemic stroke, hyperuricemia reflects the severity of cerebral metabolic disturbances, hemodynamic instability, hypercoagulation susceptibility, and the extent of neurological deficit. In ischemic stroke, hyperuricorachia is accompanied by the higher spinal fluid levels of adenine, guanine, hypoxanthine, and xanthine and it is an indirect indicator of respiratory disorders of central genesis, systemic acidosis, hypercoagulation susceptibility, free radical oxidation activation, the intensity of a stressor response to cerebral ischemia, cerebral metabolic disturbances, the depth of reduced consciousness, and the severity of neurological deficit. **Conclusion.** The high venous blood activity of xanthine oxidase in ischemic stroke is associated with the better neurological parameters in all follow-up periods, the better early functional outcome, and lower mortality rates. **Key words:** hyperuricemia, stroke, xanthine oxidase, uric acid, cerebral ischemia.

Проблема острой церебральной ишемии/гипоксии является одной из важнейших для патофизиологии критических состояний и реаниматологии. Успешное ее решение зависит от представлений о механизмах развития и прогрессирования этой патологии. К числу малоизученных патогенетических факторов церебральной ишемии относятся нарушения обмена мочевой кислоты (МК).

С одной стороны, мочевая кислота — основной гидрофильный антиоксидант в организме человека, экзогенное введение которого при экспериментальной фокальной церебральной ишемии расширяет «терапевтическое окно» тромболитика до 6 часов. С другой стороны, эндогенное образование мочевой кислоты ксантиноксидазой в условиях ишемии-реперфузии сопровождается лавинообразной продукцией свободных радикалов [1].

В литературе хорошо освещены особенности пуринового обмена и активности ксантиноксидазы при экспериментальной острой церебральной ишемии/гипоксии и недостаточно сведений об их значимости в условиях клинически выраженного острого ишемического повреждения мозга [2–4].

Материалы и методы

Обследованы 350 пациентов в острейшем периоде церебрального ишемического инсульта. Возраст больных в среднем — $62,5 \pm 0,6$ лет (здесь и далее $M \pm m$). $64 \pm 3\%$ лиц этой группы были старше 60 лет.

Срок поступления с момента начала заболевания составлял в среднем 15 ± 1 часов: у $27 \pm 3\%$ лиц — не более 2 часов, у $35 \pm 3\%$ — не более 3 часов. Летальность составила $21 \pm 2\%$; у $12 \pm 2\%$ пациентов инсульт был повторным. $17 \pm 2\%$ пациентов имели фоновый сахарный диабет (СД), $31 \pm 3\%$ — ишемическую болезнь сердца (ИБС), $47 \pm 3\%$ — артериальную гипертен-

Таблица 1

Сравнительный анализ показателей в зависимости от уровня мочевой кислоты в сыворотке крови, $M \pm m$

Показатель (ед. измерения)	Значения показателей в подгруппах		p
	подгруппа без гиперурикемии (n=262)	подгруппа с гиперурикемией (n=88)	
1-е сутки			
Гуанин _{вен} (130–260 ед. экст.)	210,43±18,40	524,98±94,0	<0,001
Аденин _{вен} (90–180 ед. экст.)	181,75±9,8	417,78±60,39	<0,001
Гипоксантин _{вен} (110–224 ед. экст.)	177,48±10,8	483,98±75,66	<0,001
Ксантин _{вен} (90–190 ед. экст.)	271,44±15,64	611,04±69,41	<0,001
МДА _{арт} (25–56 ед. экст.)	45,50±4,42	27,67±4,18	=0,04
pCO _{2лик} (34–38 мм рт. ст.)	23,62±0,93	19,86±1,24	=0,02
ЛИИ (0,5–1,5)	3,14±0,29	4,34±0,53	=0,04
ЛМИ (0,34–0,85)	0,27±0,03	0,20±0,03	=0,04
3-и сутки			
Гуанин _{вен} (130–260 ед. экст.)	216,53±23,75	406,25±193,74	=0,019
МК _{вен} (213–372 мкмоль/л)	271,58±16,08	463,08±152,86	=0,019
КО _{лик} (0,55–0,77 отн. ед.)	0,58±0,04	0,78±0,08	=0,04
МДА _{лик} (35–53 ед. экст.)	40,60±5,65	62,20±9,91	=0,04
ТПГ (7–11 мин)	10,32±1,56	14,70±4,04	=0,044
ЛИИ (0,5–1,5)	3,48±0,37	6,46±1,99	=0,006

зию (АГ), 10±2% – хроническую дыхательную недостаточность.

Проводили общеклинические анализы капиллярной крови, мочи и ликвора, в венозной крови исследовали протромбиновый индекс (ПТИ), толерантность плазмы к гепарину (ТПГ) и фибринолитическую активность крови (ФАК), содержание фибриногена, креатинина. По показателям гемограммы вычисляли лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) и лимфоцитозный индекс (ЛМИ) [5, 6]. В артериальной, венозной крови и ликворе определяли показатели газового, электролитного состава и кислотно-основного равновесия (на анализаторе Eischweiler BGAplusE SYSTEM 3000/800), спектрофотометрически измеряли содержание вторичного продукта СРО – малонового диальдегида (МДА), аденина, гуанина, гипоксантина, ксантина и мочевой кислоты, рассчитывали активность КО. Все лабораторные показатели контролировали не менее, чем трехкратно – при поступлении, на 3-и и 7-е сутки лечения (ниже – параметры 1, 2, 3).

Неврологический статус оценивали по шкале Глазго-Питсбург [7] при поступлении, на третьи и на седьмые сутки от развития острого церебрального инсульта. Кроме того, глубину угнетения сознания выражали в баллах: 0 баллов – ясное сознание, 1 балл – оглушение, 2 балла – сонор, 3 балла – поверхностная кома, 4 балла – глубокая кома, 5 баллов – запредельная кома. В ходе мониторинга артериального давления регистрировали значения АДс и АДд при поступлении, средние значения АДс и АДд за время наблюдения, разницу между максимальным и минимальным значениями АДс и АДд за время наблюдения.

Прозрачность и цвет ликвора оценивали в баллах: прозрачный – 0, мутноватый – 1, мутный – 2; бесцветный – 0, желтый – 1, розовый – 2, красный – 3.

Ксантинооксидаза (КО) является ключевым ферментом окисления пуринов. Этот фермент в большей части локализован внутри клетки. Однако по соотношению уровня субстрата и продукта однонаправленной (необратимой) реакции в крови косвенно можно судить о суммарной активности фермента, катализирующего данную реакцию в тканях организма. Этот принцип положен в основу метода определения активности КО в тканях по W. W. Westerfeld et al. [8]. КО обеспечивает последовательное окисление гипоксантина в ксантин и последнего – в МК, поэтому соотношение МК/ксантин отражает активность второго этапа реакции, ксантин/гипоксантин – первого. Используя методологические подходы J. H. Magimont, M. London [9] к определению концентрации МК в водном экстракте термокоагулянта сыворотки крови, нами ранее разработана доступная в практическом использовании модификация

метода определения активности КО: согласно рекомендациям R. O. Day et al. [10] активность КО оценивали по отношению в сыворотке крови концентраций (экстинкций) МК к ксантину. Активность КО выражали в условных единицах (отн. ед.). Увеличение рассчитываемого показателя свидетельствует о высокой активности фермента, уменьшение – низкой. Нормативы активности ксантинооксидазы и концентраций пуриновых метаболитов в крови были выработаны при обследовании 140 лиц случайной выборки популяции жителей Чувашии. Существенного влияния пола и возраста на эти показатели выявлено не было [11]. Нормальные пределы активности КО составляют 0,61–1,26 отн. ед., в среднем 0,95±0,02 отн. ед.

Нормы содержания мочевой кислоты в ликворе в разных источниках литературы отличаются друг от друга: 0,3–4,8 мг% по Kafka (цитата по Фридману А.П. [12]); 5,95–17,54 мкмоль/л у А. И. Карпищенко [13]; 0,018 ‰ по Д. А. Шамбурову [14]. Поэтому нами была исследована спинномозговая жидкость 70-и взрослых пациентов обоего пола без проявлений соматической и неврологической патологии, которым проводили плановые ортопедические (удаление металлоконструкций) и пластические гинекологические оперативные вмешательства под спинальной анестезией и установлено, что нормальный уровень МК в ликворе колеблется в пределах 46–70 мкмоль/л, в среднем составляя 58±5 мкмоль/л.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Для суждения о достоверности различий между двумя несвязанными выборками использовали t-критерий Стьюдента и непараметрические критерии Вальда-Волфовица, Колмогорова-Смирнова (двусторонний) и Манна-Уитни. При динамических исследованиях использовали дисперсионный анализ повторных измерений, непараметрические критерии Вилкоксона, критерий Фридмана. Для суждения о достоверности различий между более чем двумя несвязанными выборками использовали параметрический дисперсионный анализ и непараметрический критерий Крускала-Уоллеса. Различия между выборками принимали как достоверные при $p < 0,05$ [15]. В процессе анализа, кроме общепринятых методов, использовали интегративный показатель динамики – ИПД [16].

Результаты и обсуждение

Так как наиболее известным проявлением нарушений пуринового обмена является гиперурикемия, мы

Таблица 2

Сравнительный анализ показателей в зависимости от уровня мочевой кислоты в ликворе, $M \pm m$

Показатель (ед. измерения)	Значения показателей у больных		p
	с нормоурикозахией (n=80)	с гиперурикозахией (n=270)	
	1-е сутки		
Цвет ликвора (0–3, баллы)	0,07±0,07	0,18±0,06	<0,001
Непрозрачность ликвора (0-2, баллы)	0,07±0,07	0,17±0,06	<0,001
Белок _{лик} (0,12–0,33 г/л)	0,25±0,09	1,01±0,03	=0,03
BE _{лик} (±2,8 ммоль/л)	-4,8±0,9	-7,31±0,7	=0,006
pCO _{2арт} (34–46 мм рт. ст.)	24,15±2,2	23,7±0,9	=0,001
Гуанин _{вен} (130–260 ед. экст.)	207,48±37,56	316,26±39,75	<0,005
Гипоксантин _{вен} (110–224 ед. экст.)	182,96±27,89	288,03±33,21	=0,01
Аденин _{вен} (90–180 ед. экст.)	187,69±19,78	267,45±26,32	=0,04
МК _{вен} (213–372 мкмоль/л)	284,61±64,12	372,72±37,45	=0,004
Гуанин _{лик} (120–222 ед. экст.)	122,66±11,58	261,96±21,03	<0,001
Гипоксантин _{лик} (64–166 ед. экст.)	74,27±5,82	216,07±20,82	<0,001
Аденин _{лик} (70–186 ед. экст.)	84,73±6,20	207,34±18,56	<0,001
Ксантин _{лик} (77–107 ед. экст.)	100,40±8,36	238,03±18,29	<0,001

проанализировали частоту отдельных форм урикемии на разных сроках острейшего периода ишемического инсульта. Как оказалось, на 1-е сутки (при поступлении в стационар) гиперурикемия выявилась у 24,8±4,2%, нормоурикемия — у 52,4±4,9%, гипоурикемия — у 22,9±4,1% пациентов. На 3-и сутки частота гиперурикемии составила 28,6±8,7%, нормоурикемии — 57,1±9,5%, гипоурикемии — 14,3±6,7%. На 7-е сутки частота гиперурикемии находилась на уровне 43,8±12,8%, нормоурикемии — 37,5±12,5%, гипоурикемии — 18,8±10,1%. У больных с исходно повышенным содержанием МК в сыворотке крови (выше 372 мкмоль/л) наблюдалось высокое начальное содержание в венозной крови всех пуринов: гуанина, гипоксантина, аденина, ксантина. У этих пациентов также были ниже уровень МДА в артериальной крови и напряжение углекислоты в ликворе при поступлении в стационар, что также свидетельствует в пользу антиоксидантной функции МК, особенно на начальных этапах развития ишемического повреждения мозга (табл. 1).

Наряду с этим, наличие гиперурикемии сопровождалось также более выраженной гипергликозахией, что свидетельствует о тяжести расстройств церебрального метаболизма. Склонность к гиперкоагуляции, наблюдавшаяся у этой категории пациентов, подтверждает данные, полученные ранее другими исследователями [17, 18]. Пациенты с гиперурикемией характеризовались менее сохранными двигательными функциями и стволовыми рефлексамии ($p < 0,001$).

Учитывая неоднозначную оценку гиперурикемии при ишемии мозга и церебральную локализацию изучаемой патологии, мы исследовали частоту выявляемости нормального и повышенного содержания МК в ликворе на разных сроках острейшего периода инсульта. Как оказалось, на 1-е сутки инсульта повышенная концентрация МК в ликворе — гиперурикозахия — выявилась у 76,7±3,7%, нормоурикозахия — у 23,3±3,7% пациентов. На 3-и сутки, соответственно, у 90,6±5,2% и 9,4±5,2%, на 7-е — у 83,3±11,2% и 16,7±11,2% больных. Пониженное содержание МК в ликворе у больных острым церебральным ишемичес-

ким инсультом отсутствовало во все периоды наблюдения. При этом на фоне повышенного содержания МК в ликворе на 1-е сутки инсульта гипо-, нормо- и гиперурикемия выявлены, соответственно, у 14,5±4,06%, 56,6±5,7%, 29,0±5,2%. На фоне нормального содержания МК на 1-е сутки инсульта гипо-, нормо- и гиперурикемия наблюдались, соответственно, у 43,5±10,6%, 43,5±10,6%, 13,0±7,2% пациентов.

Нами также проведен анализ исследуемых показателей в зависимости от наличия/отсутствия повышенного содержания МК в ликворе на 1-е сутки инсульта (табл. 2). Как видно из таблицы, при гиперурикозахии (т. е. МК лик выше 70 мкмоль/л) ликвор был менее прозрачен и бесцветен, количество белка в нём было повышено, что может говорить о более выраженной дисфункции ГЭБ у этих больных. Кроме того, при гиперурикозахии дыхание было более частым, что влекло за собой гипервентиляцию с последующим развитием артериальной гипоксии. Повышенная концентрация МК в ликворе сопровождалась также более выраженным дефицитом оснований, высоким содержанием гуанина, аденина, гипоксантина, ксантина в венозной крови и ликворе, МК — в венозной крови. При гиперурикозахии отмечали также более выраженный неврологический дефицит и более медленное восстановление неврологических функций. Пациенты с гиперурикозахией отличались более выраженным неврологическим дефицитом. У них были менее сохранны ствольные функции ($p < 0,001$), хуже открывание глаз ($p < 0,001$).

Так как метаболизм оксипуринов и генерация свободных радикалов тесно взаимосвязаны с активностью КО [19], мы провели анализ данных с учетом активности ксантиноксидазы в сыворотке венозной крови. Для этого в группе больных инсультом были выделены подгруппы с повышенной, нормальной и пониженной активностью КО. Как оказалось, больные ишемическим инсультом с исходно повышенной активностью КО отличались от пациентов с нормальной активностью КО более высокой концентрацией гипоксантина в ликворе при поступле-

Таблица 3

Сравнительный анализ показателей в зависимости от активности ксантиноксидазы в венозной крови, $M \pm m$

Показатель (ед. измерения, нормальные пределы)	Нормальная	Повышенная	<i>p</i>
	активность КО (<i>n</i> =232)	активность КО (<i>n</i> =58)	
1-е сутки			
Гипоксантин _{лик} (64–166 ед. экст.)	178,3±19,3	287,3±93,6	<0,05
МК _{вен} (213–372 мкмоль/л)	303,5±30,1	523,4±133,8	<0,01
ТПГ (7–11 мин)	12,5±2,0	12,38±2,4	=0,02
3-и сутки			
Гипоксантин _{лик} (64–166 ед. экст.)	157,5±20,8	273,3±54,5	=0,04
Фибриноген (2–4 г/л)	4,0±0,2	5,10±0,2	=0,01
7-е сутки			
ФАК (2–4 ч)	3,0±0,2	3,37±0,3	=0,02
ПТИ (85–100%)	87,8±1,6	95,57±2,1	=0,02

Таблица 4

Сравнительный анализ показателей в зависимости от активности ксантиноксидазы в венозной крови, $M \pm m$

Показатель (ед. измерения, нормальные пределы)	Нормальная	Пониженная	<i>p</i>
	активность КО (<i>n</i> =232)	активность КО (<i>n</i> =60)	
1-е сутки			
Аденин _{вен} (90–180 ед. экст.)	218,4±23,4	295,1±32,9	<0,001
Ксантин _{вен} (77–07 ед. экст.)	319,1±27,2	509,4±56,2	<0,001
3-и сутки			
МДА _{лик} (38–58 ед. экст.)	36,2±3,8	60,0±8,3	=0,03

нии в стационар и на 3-и сутки ишемического инсульта, МК в венозной крови при поступлении (табл. 3).

Кроме того, при исходно повышенной активности КО были ниже значения ТПГ при поступлении, выше уровень фибриногена на 3-и сутки, ПТИ — на 7-е сутки, была удлинена ФАК на 7-е сутки. Важно подчеркнуть, что при высокой активности КО на всех этапах исследования показатели шкалы Глазго-Питсбург были выше, чем у больных с нормальной активностью КО (фотореакции: $p=0,008$; способность двигаться: $p=0,02$; открывание глаз: $p=0,01$; сохранность стволовых функций: $p<0,001$). Летальность при исходно повышенной активности КО была достоверно меньше, чем при нормальной или пониженной активности (23,5 против 35,3%, $p=0,03$).

В свою очередь, больные инсультом с исходно пониженной активностью КО в сыворотке крови отличаются от пациентов с нормальной активностью КО более высокими уровнями аденина и ксантина в венозной крови в 1-е сутки и повышенной концентрацией МДА в ликворе на 3-и сутки инсульта. Причем все эти показатели в подгруппе с исходно пониженной активностью КО значительно превышали нормальные пределы (табл. 4).

Исходная гиперурикемия, по нашим данным, сопровождалась сниженным парциальным давлением углекислоты, повышенными (и превышающими норму) активностью КО, концентрацией МДА и глюкозы в ликворе. У этих пациентов были выше (при этом значительно превышали нормальные пределы) концентрации в венозной крови пуриновых оснований — предшественников МК. Пациенты с гиперурикемией отличались также более выраженным неврологическим дефицитом. Прослеживалась взаимосвязь между уве-

личением концентрации в ликворе МК и повышением ЛИИ, снижением ЛМИ. Известно, что увеличение ЛИИ и, соответственно, понижение ЛМИ отражает выраженность процессов активации лейкоцитов и в данном случае является проявлением острого характера стресса, обусловленного церебральным ишемическим повреждением. Полученные нами данные позволяют дать патофизиологическое «объяснение» результатам исследований С. J. Weir [20] (по которым гиперурикемия предполагает более низкую вероятность благоприятного исхода) и А. Cherubini [21] (согласно которым, пациенты с худшим ранним исходом ишемического инсульта имеют более высокий уровень МК_{сыв}).

Таким образом, гиперурикемия при острой церебральной ишемии является косвенным признаком церебральной гипоксии, повышения содержания в крови всех исследуемых пуриновых метаболитов, активированного СРО, тяжести стрессорной реакции.

Нами установлено, что при высоком содержании МК в ликворе — в отличие от нормального — наблюдаются признаки более выраженной дисфункции ГЭБ и неврологического дефицита, с последующим более медленным восстановлением неврологических функций — что согласуется с результатами, полученными R. Hallgren [22], а также К. Morimoto [23]. Гиперурикемия также сопровождается низким напряжением углекислоты в артериальной крови, что возможно объясняется развившейся гипервентиляцией в ответ на более тяжёлую ишемию мозга. Следует отметить, что ранее J. F. Stover [24] отметил, что содержание мочевой кислоты в ликворе отражает глутамат-опосредованную эксайтотоксичность лучше, чем «эталонные» тесты: концентрация лактата и соотношение лактат/пируват. Кроме того, данные пациенты характеризовались сниженной артериальной концентраци-

ей Ca^{2+} , дефицитом оснований в ликворе, высоким содержанием всех пуринов в крови и ликворе. Учитывая значительно повышенное содержание в спинномозговой жидкости у этих пациентов пуриновых метаболитов — предшественников МК, можно предположить, что существенная часть МК в мозге в условиях острой церебральной ишемии не только проникает через поврежденный ГЭБ, но и образуется непосредственно из ксантина, что согласуется с мнением Н. Nihei [25].

Авторитетными исследователями [2, 3, 26] ранее было указано на угнетение катаболизма пуринов при тяжелой гипоксии с накоплением ксантина и гипоксантина [4] вследствие того, что функционирование КО напрямую зависит от доступности O_2 [4, 27, 28]. Так как образование МК и генерация свободных радикалов прямо пропорциональны активности КО, нам представлялось интересным проанализировать наши результаты с учетом исходной активности КО. Было установлено, что повышенная активность КО в венозной крови ассоциирована с лучшими неврологическими параметрами во все сроки наблюдения и, соответственно, — лучшим ранним функци-

ональным исходом, меньшей летальностью. Исходно сниженная активность ксантиноксидазы в венозной крови взаимосвязана с повышенными концентрациями аденина и ксантина в крови, активацией СРО в мозге.

Итак, высокая исходная активность КО, согласно полученным нами данным, может рассматриваться признаком благоприятного течения острого ишемического повреждения головного мозга.

Заключение

Гиперурикемия при острой церебральной ишемии — признак церебральной гипоксии, активированного свободнорадикального окисления, тяжести стрессорной реакции в ответ на ишемию. Гиперурикозахия — признак дисфункции ГЭБ и предиктор неврологического дефицита с последующим более медленным восстановлением неврологических функций. Высокая активность ксантиноксидазы (по показателям венозной крови) — предиктор благоприятного течения и исхода ишемического повреждения мозга.

Литература

1. Шелепина Е. П. Молекулярный механизм трансформации активности ксантиноксидазы под действием субстрата. Биохимия 1990; 9: 1707—1712.
2. Рябов Г. А. Оценка гипоксии по метаболизму пуриновых соединений. Вестн. АМН СССР 1991; 7: 3—7.
3. Рябов Г. А. Активированные формы кислорода и их роль при некоторых патологических состояниях. Анестезиология и реаниматология 1991; 1: 63—69.
4. Жданов Г. Г., Нодель М. Л. Проблема гипоксии у реанимационных больных в свете свободнорадикальной теории. Анестезиология и реаниматология 1995; 1: 53—61.
5. Гаркави Л. Х. Повышение сопротивляемости организма с помощью адаптационных реакций тренировки и активации на разных уровнях реактивности организма. Ростов н/Д; 1982.
6. Григорьев В. Л. Прогностическая значимость лейкоцитарного индекса интоксикации при гнойно-воспалительных заболеваниях челюстно-лицевой области. Мед. журн. Чувашии 1994; 2: 58—60.
7. Плам Ф., Познер Дж. Б. Диагностика ступора и комы. М.: Медицина; 1986.
8. Westerfeld W. W. Studies on xanthine oxidase during carcinogenesis by — dimethylaminoazobenzene. Cancer Res. 1950; 10 (8): 486—495.
9. Marimont J. H., London M. Direct determination of uric acid by ultraviolet absorption. Clin. Chem. 1964; 10 (10): 934—941.
10. Day R. O. Relationship between plasma oxipurinol concentrations and xanthine oxidase activity in volunteers dosed with allopurinol. Brit. J. Clin. Pharmacol. 1988; 26 (4): 429—434.
11. Мадьянов И. В. Лабораторный анализ важнейших показателей пуринового обмена: методические рекомендации. Чебоксары; 1998.
12. Фридман А. П. Основы ликворологии. М.: Медицина; 1971.
13. Карпищенко А. И. Медицинские лабораторные технологии: в 2-х томах. СПб.: Интермедика; 1998. 1.
14. Шамбуров Д. А. Спинномозговая жидкость. М.: Медицина; 1954.
15. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. М.: Практика; 1998.
16. Мадьянов И. В. Особенности пуринового обмена на этапах развития и прогрессирования сахарного диабета (диагностические, патогенетические и лечебные аспекты): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 1999.
17. Кобалава Ж. Д., Толкачева В. В., Караулова Ю. Л. Мочевая кислота-маркер и/или новый фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Рус.мед.журн. 2002; 10 (10): 431—437.
18. Alderman M. H. Serum uric acid as a cardiovascular risk factor for heart disease. Current Hypertension Reports 2001; 3: 184—189.
19. Биленко М. В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов (молекулярные механизмы, пути предупреждения и лечения). М.: Медицина; 1989.
20. Weir C. J. Serum urate as an independent predictor of poor outcome and future vascular events after acute stroke. Stroke 2003; 34 (8): 1951—1956.
21. Cherubini A. Antioxidant profile and early outcome in stroke patients. Stroke 2000; 31 (10): 2295—2300.
22. Hallgren R. Oxypurines in cerebrospinal fluid as indices of disturbed brain metabolism. Stroke 1983; 14: 382—388.
23. Morimoto K. Cerebrospinal fluid concentrations of creatinine and purine metabolites determined by high performance liquid chromatography: preliminary report on head injury and stroke patients. No Shinkei Geka 1987; 15 (1): 25—30.
24. Stover J. F., Lowitzsch K., Kempfski O. S. Cerebrospinal fluid hypoxanthine, xanthine and uric acid levels may reflect glutamate-mediated excitotoxicity in different neurological diseases. Neurosci. Lett. 1997; 38 (1/2): 25—28.
25. Nihei H. Cerebral uric acid, xanthine, and hypoxanthine after ischemia: the effect of allopurinol. Neurosurgery 1989; 25 (4): 613—617.
26. Peterhans E. Oxidants and antioxidants in viral diseases: disease mechanisms and metabolic regulation. J. Nutr. 1997; 127: 963S—965S.
27. Владимиров Ю. А. Свободные радикалы и антиоксиданты. Вестн. РАМН 1998; 7: 43—51.
28. Folbergrova J. Does ischemia with reperfusion lead to oxidative damage to proteins in the brain? Hi. Cereb. Blood Flow Metab. 1993; 13: 145—152.

Поступила 21.05.07