

Особенности свободнорадикальных процессов у больных с артериальной гипертензией, перенесших инсульт, на фоне гипотензивной терапии

¹1-й Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва

²Российский государственный медицинский университет, Москва

Резюме. Представлены данные о влиянии гипотензивной терапии (эпросартана мезилата) на свободнорадикальные процессы у больных с артериальной гипертензией, перенесших инсульт. Обследованы 90 больных с первичной артериальной гипертензией (гипертоническая болезнь III ст.). Установлено, что у больных, перенесших инсульт и страдающих артериальной гипертензией, показатели свободнорадикальных процессов значительно выше в сравнении с донорами. На фоне смены гипотензивной терапии и медленной кумуляции её терапевтического эффекта регистрируется повышение показателей генерации активных форм кислорода лейкоцитами и содержание малонового диальдегида в плазме, наиболее выраженное в группе монотерапии, что коррелирует с 6,2% случаев повторных инсультов. В группе комбинированного применения степень повышения этих показателей была выражена меньше и отсутствовали повторные инсульты, что указывает на преимущества комбинированных схем гипотензивной терапии. Гипотензивная терапия у больных, перенесших ишемический инсульт, не проявляла явных антиоксидантных свойств, однако оказывала модулирующий эффект на свободнорадикальные процессы. Так как показатели генерации активных форм кислорода лейкоцитами и содержание малонового диальдегида в плазме на протяжении исследования оставались достоверно выше, чем показатели доноров, можно рекомендовать сочетанное применение антигипертензивной и антиоксидантной терапии.

Ключевые слова: свободнорадикальные процессы, активные формы кислорода, перекисное окисление липидов, малоновый диальдегид, антиперекисная активность плазмы, хемиллюминесценция, артериальная гипертензия, ишемический инсульт, гипотензивная терапия.

Введение. В исследованиях последнего десятилетия достойное место занимает проблема изучения роли свободнорадикальных процессов (СРП) в патогенезе развития ишемических инсультов головного мозга [1]. СРП являются необходимым звеном жизненно важных процессов (транспорт электронов цепи дыхательных ферментов, синтез простогландинов и лейкотриенов, пролиферация и дифференцировка клеток и т.д.). Кроме того, СРП являются универсальным патофизиологическим феноменом при различных заболеваниях [2].

Реакции и процессы, идущие с участием свободных радикалов, называются свободнорадикальными. Под свободными радикалами понимают атом, группы атомов или молекулы с неспаренным электроном, занимающим наружную орбиту, что придает им высокую реактивность и магнитный момент. В организме человека и животных выявлена сложная сеть СРП. В СРП могут вовлекаться белки, нуклеиновые кислоты, липиды, в особенности фосфолипиды. Интенсивность СРП регулируется соотношением факторов, активирующих (прооксиданты) и подавляющих (антиоксиданты) этот процесс.

Различают два вида СРП: кислородные – с образованием активных форм кислорода (АФК) (O_2^- , H_2O_2 , OH^- , 1O_2) и липидные (продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ), например, малоновый диальдегид (МДА).

Головной мозг чувствителен к оксидантному стрессу в силу особенностей своего строения и состава (наиболее высокое в организме человека содержание фосфолипидов, олеиновой кислоты, Fe^{2+} и низкое содержание витаминов А, каталазы, глутатионпероксидазы, церулоплазмина) [1, 3]. Очевидна недостаточность антиоксидантных защитных систем в головном мозге, большая часть из которых содержится в крови [4].

Патогенез инфаркта головного мозга включает в себя каскад патологических реакций [1, 3]. На фоне ишемии и гипоксии происходит активация анаэробного гликолиза, на фоне энергетического дефицита в тканях возникает лактат-ацидоз, выброс глутамата и дестабилизации мембран с выходом в некроз и апоптоз [4]. Необходимым звеном процесса деструкции мембран и гибели нейронов является окислительный стресс с гиперпродукцией свободных радикалов и продуктов ПОЛ [5].

Образование свободных радикалов ускоряет деградацию фосфолипидных структур мембран нейронов. Свободнорадикальная атака ненасыщенных жирных кислот (прежде всего арахидоновой) обуславливает каскадное возрастание АФК [6, 7] и ингибирование митохондриального дыхания [8]. Ферментативное окисление арахидоновой кислоты под действием фосфолипазы приводит к образованию эйкозаноидов,

вызывающих местное асептическое воспаление. Воспалительная реакция в очаге ишемии способствует увеличению количества АФК за счет респираторного взрыва. В зоне ишемии поврежденные митохондрии оказываются неспособны усваивать кислород, и его избыток накапливается в клетках в виде АФК. Мозг быстрее других органов реагирует активацией СРП как на недостаток O_2 , так и на его последующее поступление в результате реперфузии ишемизированной ткани. Окислительные радикалы, образующиеся при ишемии-реперфузии, способствуют высвобождению цитокинов (глутамата) синаптическими нервными окончаниями, это вызывает эксайтотоксичность (раздражительную токсичность). Последняя, в свою очередь, активирует токсичные внутриклеточные пути (Ca^{2+} -зависимые и независимые) с высвобождением внутриклеточных киназ, липаз, эндонуклеаз, протеаз и свободных радикалов, ведущих к гибели клеток мозга в зоне инфаркта [1, 2, 6].

В восстановительном периоде инсульта значимого повышения продуктов ПОЛ (МДА) нет. Однако отмечается снижение дыхательной мощности митохондрий, что обуславливает энергетический дефицит нервных клеток. Кроме того, регистрируется снижение содержания супероксиддисмутазы (СОД), как результата истощения собственного антиоксидантного фонда [1, 9].

Известно, что ведущими факторами риска развития как первичного, так и повторного инсульта является артериальная гипертензия (АГ) [10]. Традиционно сложилось представление об ауторегуляции мозгового кровотока как механизме поддержания стабильного артериального давления (АД), в пределах 60–160 мм рт. ст. [11]. Хроническая АГ способствует срыву процессов ауторегуляции сосудов головного мозга в результате морфологического ремоделирования резистивных сосудов (утолщение стенки, уменьшение просвета сосудов) [12]. В постинсультном периоде отмечено нарушение ауторегуляции мозгового кровотока как у гипертензивных, так и нормотензивных крыс [11]. Повышенный уровень АД у больных, перенесших инсульт, сочетается с разнообразными структурными и функциональными изменениями головного мозга. По данным немногочисленных исследований [13], уровень МДА в несколько раз выше у больных, перенесших инфаркт головного мозга, в сочетании с АГ по сравнению с нормотензивными пациентами. Регистрировалось также снижение активности основных ферментов энергетического метаболизма в ишемизированных тканях мозга. По-видимому, выявленная интенсификация СРП и снижение антиоксидантной защиты являются одним из патогенетических звеньев повреждения головного мозга при АГ.

В исследованиях СРП на фоне гипертонического криза отмечено снижение уровня АТФаз, которое связано с интенсификацией ПОЛ мембран. Вне криза сохраняется недостаточность Mg-АТФаз, что сужает функциональные возможности K-, Na- и Ca-АТФаз в любом из периодов болезни [14]. Одновременно

страдают функции клеточных компонентов ферментативной антиоксидантной защиты (каталазы, СОД). Антиоксидантные свойства крови в период криза существенно увеличиваются и отражают вероятную реакцию организма на активацию ПОЛ мембран. Таким образом, оксидантный стресс является одним из ведущих звеньев патогенеза АГ и инфаркта головного мозга [15].

Профилактика повторных мозговых катастроф является важной задачей клиницистов, так как повторные инсульты случаются в 12–25% случаев в первый год заболевания. Одной из возможных профилактических мер по предупреждению повторных инсультов является эффективное антигипертензивное лечение АГ.

Цель исследования. Оценить влияние гипотензивной терапии – эпросартана мезилата (эпросартана) на СРП у больных, перенесших ишемический инсульт в течение года на фоне АГ.

Материалы и методы. Исследование выполнено на кафедре патологии человека 1-го Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова и кафедре неврологии и нейрохирургии Российского государственного медицинского университета (Москва). Для проведения клинических исследований набирались больные из поликлиники «Литфонда» (Москва) и консультативно-диагностического центра Центральной клинической больницы Министерства путей сообщения № 5 (Москва).

Обследованы 90 больных с первичной АГ (гипертоническая болезнь III ст.), полушарным инфарктом головного мозга в течение последних 12 месяцев (подтвержденные магнитно-резонансной томографией (МРТ) или компьютерной томографией (КТ), в возрасте от 45 до 70 лет. Критериями исключения были: клинически значимые заболевания внутренних органов, психические заболевания, эпилепсии, онкологические заболевания.

Все больные были разделены на 2 группы: 1-я – 65 больных для изучения влияния приема эпросартана; 2-я – 25 больных, не меняющих схему и режим приема антигипертензивной терапии (группа с другой антигипертензивной терапией – «ДГТ»). На начальном этапе (3–4 недели от начала исследования) для адекватной коррекции АД больные 1-й группы по исходным показателям суточного мониторирования АД были разделены на 2 подгруппы: группа «Э» – 32 больных с мягкой и умеренной АГ, получавших монотерапию эпросартаном по 600 мг однократно утром, и группа «Э+Г» – 33 больных с умеренной и тяжелой АГ, получавших утром эпросартан по 600 мг и гипотиазид по 12,5 мг (табл. 1).

Наряду с общеклиническими обследованиями использовались специальные методы оценки СРП, которые определяли люминоловзависимым хемилюминесцентным (ХЛ) методом регистрации процесса генерации АФК лейкоцитами. В последующем рассчитывали показатели интенсивности базальной и

Таблица 1

Распределение больных по полу, возрасту и антропометрическим показателям

Показатель	«Э»	«Э+Г»	«ДГТ»
Количество пациентов, чел.	32	33	25
Из них мужчин/женщин	22/10	13/20	11/14
Средний возраст, лет	60±5	62±5,5	61±5,6
Масса, кг	75±10	74±9	69±9,5
Рост, см	168±9,4	166±6,5	168±7,9
ИМТ, у.е.	27,6±2	26±2,5	27,4±2,1

стимулированной ХЛ лейкоцитов – ПИХЛб и ПИХЛс. В плазме крови тестировали вторичный продукт ПОЛ – МДА. Состояние антиоксидантной системы оценивалось по антиперекисной активности (АПА) плазмы, базирующейся на измерении и сопоставлении показателей индуцированной перекисью водорода ХЛ плазмы и ее спонтанной ХЛ. Показатель отношения являлся величиной, обратно пропорциональной АПА плазмы (чем меньше отношение, тем больше ее активность). Проводилось 4 регистрации показателей: 1-я – до начала лечения, 2-я – через 2-3 месяца, 3-я – 10–12 месяцев, 4-я – 18–20 месяцев.

В статистическом анализе использовался компьютерный пакет программ Statistica (версия 5.0). За уровень статистически значимых различий принимали значения $p < 0,05$. Для оценки внутригрупповой динамики показателей использовался параметрический критерий Тьюки для повторных измерений и неодинаковых выборок. При изучении межгрупповых различий – непараметрический критерий Колмогорова – Смирнова и параметрический критерий Тьюки для неодинаковых выборок. В статистический анализ включались только непрерывные показатели.

Результаты и их обсуждение. Во всех трех группах пациентов исходные показатели СРП (ПИХЛб, ПИХЛс и содержание МДА в плазме) у больных с АГ, перенесших инфаркт головного мозга были выше показателей доноров ($p < 0,05$; рис. 1–3).

По ПИХЛб во 2-й точке исследования регистрировалась активация СРП на фоне смены гипотензивной терапии в группе «Э» в 2 раза и в группе «Э+Г» в 1,5 раза относительно 1-й регистрации (см. рис. 1). Выявлено, что смена гипотензивной терапии вызывает оксидантный стресс, выраженный больше в группе монотерапии эпросартаном. В этот период в группе «Э» зарегистрированы 2 (6,3%) повторных инсульта и 1 (3,2%) случай декомпенсации с нарастанием неврологического дефицита в парализованных конечностях, что можно объяснить медленной кумуляцией гипотензивного эффекта эпросартана (4 недели) с недостаточной коррекцией АД в этот период [1, 3].

При регистрации показателей через 8–10 месяцев, наблюдалось достоверное снижение ПИХЛб в группах «Э» и «Э+Г» в 1,5 и 1,2 раза. Через 18–20 месяцев регулярного приема препаратов зарегистрировано дальнейшее падение ПИХЛб в группе «Э» до $37,1 \pm 7,1$ имп/с $\times 10^3$ лейкоцитов и в группе «Э+Г» до $52,6 \pm 8,1$ имп/с $\times 10^3$ лейкоцитов.

В группе «ДГТ» отмечался достоверный рост показателей в 3 и 4 измерениях – в 1,3 и 2 раза относительно первого измерения. Следовательно, постепенно повышалась генерация АФК лейкоцитами на фоне «привыкания» к другой гипотензивной терапии. Отрицательная динамика генерации АФК лейкоцитами коррелировала с повторными инсультами в исследуемых группах и снижением результатов суточного мониторирования АД.

Определены достоверные межгрупповые различия в 4 измерении по показателю ПИХЛб в группе «ДГТ» ($92,5$ имп/с $\times 10^3$ лейкоцитов), что выше, чем в группе «Э» и «Э+Г» в 2,5 и 1,8 раза соответственно ($p < 0,05$).

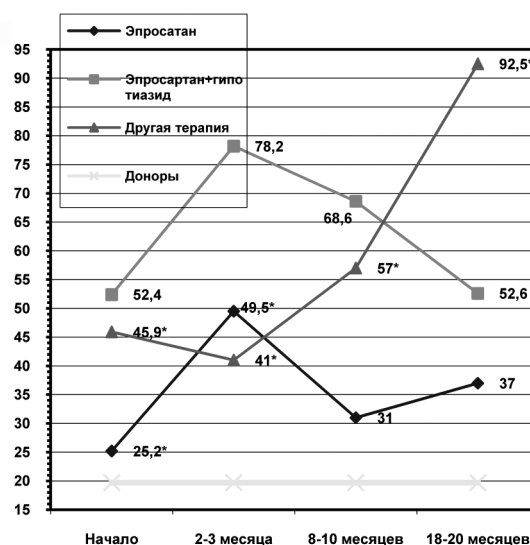
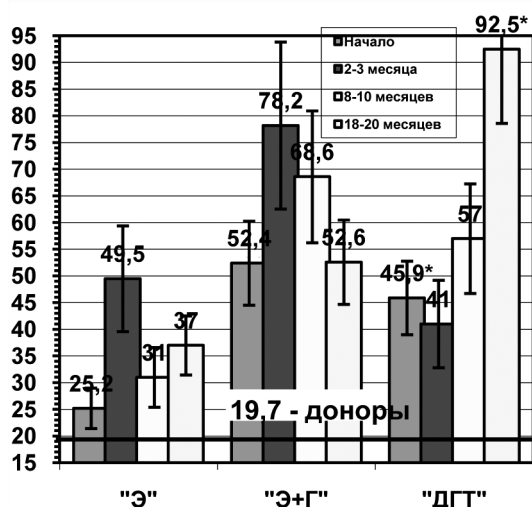


Рис. 1. Динамика ПИХЛб лейкоцитов (имп/с $\times 10^3$ лейкоцитов) у доноров и у больных с АГ, перенесших ишемический инсульт в течение 18–20 месяцев на фоне гипотензивной терапии

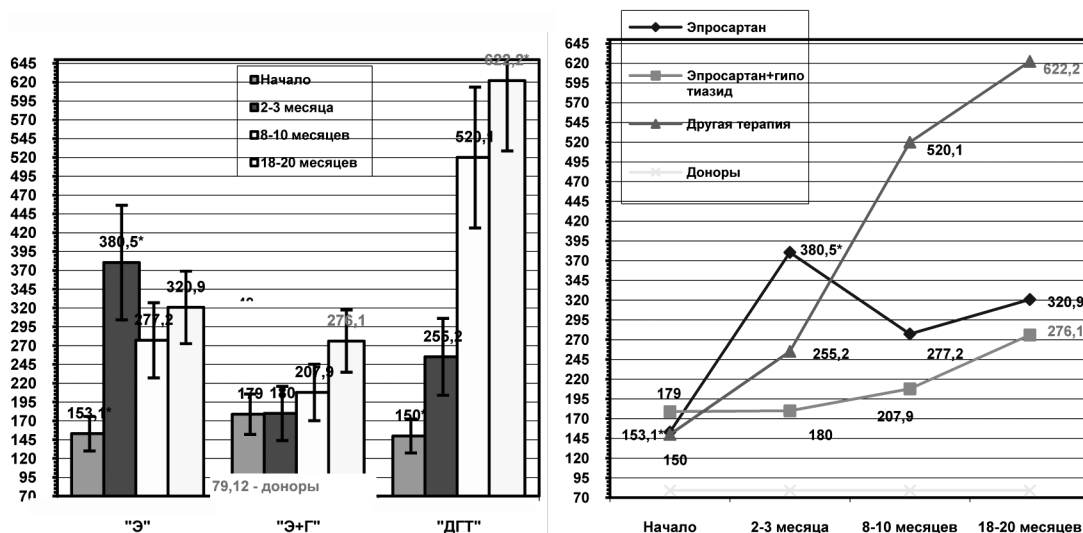


Рис. 2. Динамика ПИХЛс лейкоцитов (имп/с × 10³ лейкоцитов) у доноров и у больных с АГ, перенесших ишемический инсульт в течение 18–20 месяцев на фоне гипотензивной терапии

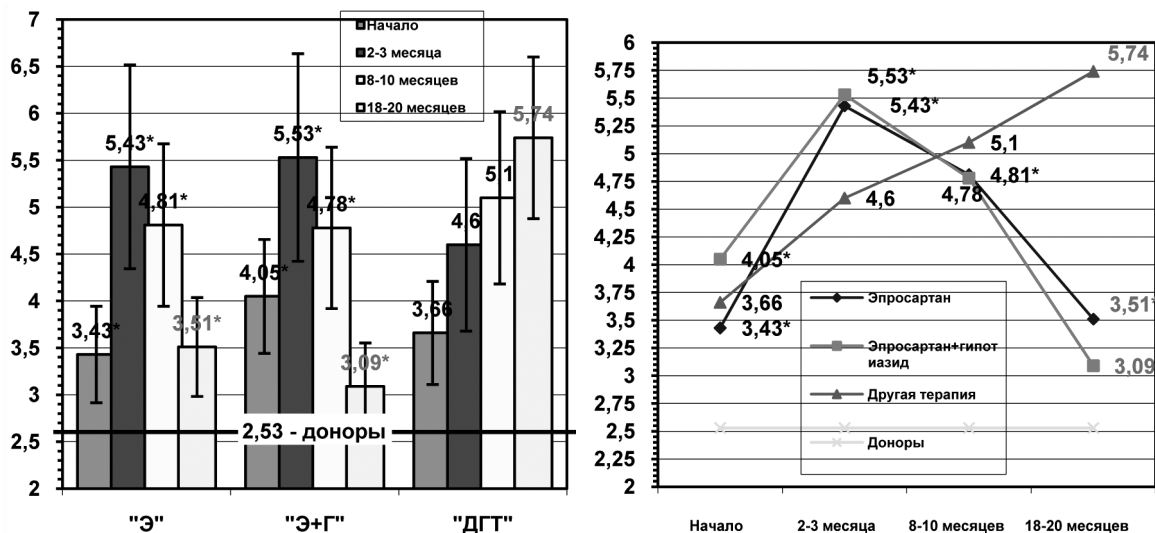


Рис. 3. Динамика содержания МДА в плазме (μM/l) у доноров и у больных с АГ, перенесших ишемический инсульт в течение 18–20 месяцев на фоне гипотензивной терапии

По ПИХЛс в группе «Э» регистрировалось его увеличение в 2 раза при повторной регистрации с недостоверным снижением при 3 и 4 регистрации. В группе «Э+Г» по ПИХЛс отмечалась тенденция к его повышению к 4 регистрации в 1,4 раза. В группе «ДГТ» выявлена достоверная внутригрупповая динамика между 1 и 3, а также 1 и 4 регистрацией с повышением в 3,4 и 4 раза соответственно (см. рис. 2). Межгрупповая динамика имела место в группах «Э» и «Э+Г» по сравнению с «ДГТ» во время 2 и 4 регистрации (p<0,01).

Через 20 месяцев ПИХЛс в группе «ДГТ» указывал на повышение СРП на фоне снижения эффективности гипотензивной терапии. Это свидетельствует о необходимости либо смены гипотензивной терапии, либо

повышения дозы применяемых препаратов, и дополнительного назначения антиоксидантной терапии.

Результаты генерации АФК лейкоцитами под влиянием эпросартана у больных АГ, перенесших ИИ показали положительную динамику на протяжении 18–20 месяцев применения в группах «Э» и «Э+Г», однако в группе комбинированного применения эпросартана результаты лучше (p<0,05).

Сравнение показателей генерации АФК лейкоцитами доноров с результатами больных, перенесших ИИ, указывает на сохранение активности СРП у больных. В этой связи рекомендовано сочетанное применение эпросартана с антиоксидантной терапией. По содержанию в плазме МДА в группе «Э» во 2-й точке отмечалось достоверное внутригрупповое увеличе-

ние продуктов ПОЛ (в 1,6 раза), а в группе «Э+Г» в 1,4 раза относительно первой регистрации. Далее, к 8–10 месяцам терапии, определялись тенденции к снижению показателей и через 18–20 месяцев значения содержания МДА в плазме в группе «Э» возвращались к уровню, зарегистрированному на момент начала лечения, а в группе «Э+Г» в 1,3 раза ниже, чем при первой регистрации (см. рис. 3).

Уровень МДА в плазме в группе «ДГТ» имел тенденцию к повышению при 2-й, 3-й и 4-й регистрации (в 1,3, 1,4 и 1,6 раз). Межгрупповые различия определялись в 3-й и 4-й точке измерений в группах «Э» и «Э+Г» по сравнению с «ДГТ» ($p < 0,01$).

В группе «Э+Г» по показателю АПА плазмы регистрировалась достоверная динамика улучшения результатов в 3-й и 4-й точке исследования в 1,4 и 1,7 раз соответственно относительно 1-й регистрации. В этих же точках результаты достоверно соответствовали уровню доноров ($p < 0,05$). В группе «ДГТ» по показателю АПА плазмы во 2-й, 3-й точке регистрировалось ухудшение результатов показателей в 1,5 и 2,5 раза относительно первой регистрации ($p < 0,05$), что указывает на снижение антиперекисной резистентности плазмы и, соответственно, защитного антиоксидантного фонда организма (рис. 4).

Таким образом, на фоне применения эпросартана в моно- и комбинированной терапии происходит повышение АПА плазмы до уровня доноров, в отличие от больных, не получающих эпросартан, у которых наблюдалось постепенное снижение антиоксидантного фонда организма.

В целом, в период смены гипотензивной терапии отмечалась активация СРП. В группе «Э» повышение показателей генерации АФК лейкоцитами и содержание МДА в плазме коррелировало с повторными инсультами (6,2%).

При длительном применении гипотензивной терапии (в моно- и комбинированных схемах) регистрировалось снижение показателей генерации АФК лейкоцитами и содержание МДА в плазме, что также соответствовало достижению целевого уровня АД у большей части пациентов. Случаев отказа от предлагаемой терапии после 2–3 месяцев лечения не наблюдалось. Повторных инсультов в этих группах в 3-й и 4-й точке измерений также не зарегистрировано. Согласно данным исследователей Великобритании, 50–60% пациентов прекращают по различным причинам начатую терапию гипотензивными препаратами [16]. При этом, по крайней мере, 1/3 сердечно-сосудистых осложнений были связаны с прекращением начатой терапии.

Следовательно, регулярный прием гипотензивных средств и постепенная смена гипотензивной терапии у больных, перенесших инсульт, будет способствовать снижению риска повторных мозговых катастроф.

Выводы

1. У больных, перенесших инсульт и страдающих АГ показатели свободнорадикальных процессов значительно выше в сравнении с донорами.

2. На фоне смены гипотензивной терапии и медленной кумуляции терапевтического эффекта гипотензивной терапии регистрируется повышение показателей генерации АФК лейкоцитами и содержание МДА в плазме, наиболее выраженное в группе монотерапии, что коррелирует с 6,2% случаев повторных инсультов. В группе комбинированного применения степень повышения этих показателей была выражена меньше и отсутствовали повторные инсульты, что указывает на преимущества комбинированных схем гипотензивной терапии.

3. Гипотензивная терапия у больных, перенесших ишемический инсульт, не проявляла явных антиокси-

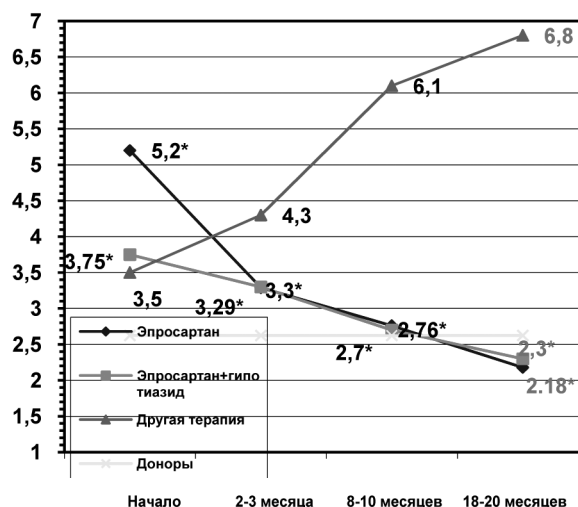
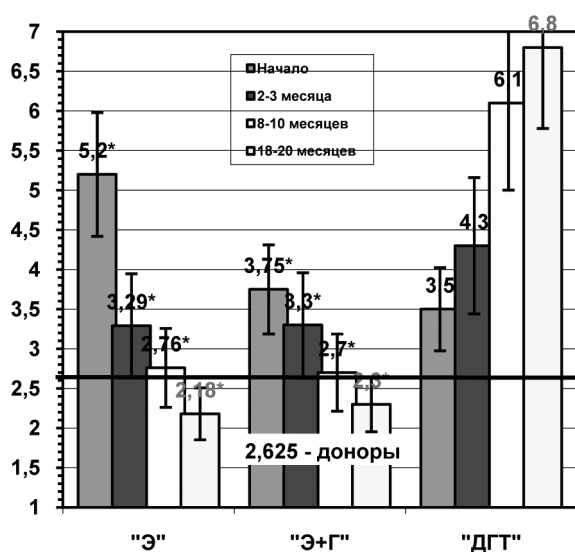


Рис. 4. Динамика антиперекисной активности плазмы у доноров и у больных с АГ, перенесших ишемический инсульт в течение 18–20 месяцев на фоне гипотензивной терапии

дантных свойств, однако оказывала модулирующий эффект на СРП.

4. Так как показатели генерации АФК лейкоцитами и содержание МДА в плазме на протяжении исследования оставались достоверно выше, чем показатели доноров, можно рекомендовать сочетанное применение антигипертензивной и антиоксидантной терапии.

Литература

1. Зозуля, Ю.А. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная защита при патологии головного мозга / Ю.А. Зозуля, В.А. Барабой, Д.А. Сутковой. – М.: Знание-М. – 2000. – 226 с.
2. Болевич, С.Б. Свободнорадикальные кислородные и липидные процессы у больных бронхиальной астмой: дисс. канд. мед. наук / С.Б. Болевич. – Москва. – 1991. – 222 с.
3. Мельникова, Е.В. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита мозга при ишемическом инсульте и артериальной гипертензии: дисс. канд. мед. наук / Е.В. Мельникова. – СПб. – 1996. – 199 с.
4. Никушкин, Е.В. Перекисное окисление липидов в ЦНС в норме и патологии / Е.В. Никушкин // Нейрохимия. – 1998. – Т. 8, № 1. – С. 124–143.
5. Федин, А.И. Оксидантный стресс и применение антиоксидантов в неврологии / А.И. Федин // Атмосфера: Нервные болезни. 2002. – № 1. – С. 15–20.
6. Гусев, Е.И. Механизмы повреждения ткани мозга на фоне острой фокальной ишемии мозга / Е.И. Гусев [и др.] // Журн. невролог. и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1999. – Т. 99, № 2. – С. 65–70.
7. Abe, R. Strong affemiation of ischemic and post-ishemic brain edema in rats by novel free radical scavenger / R. Abe, S. Yuki, R. Kogure // Stroke. – 1998. – Vol. 19. – P. 480–485.
8. Hillered, L. Role of arachidonic acid other free fatty acids in mitochondrial dysfunction in brain ischemia / L. Hillered, P.H. Chan // J. neurosci. res. – 1988. – Vol. 20. – P. 451–456.
9. Баранцевич, Е.Р. Состояние энергетического метаболизма головного мозга при фармакотерапии церебральной ишемии: автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Е.Р. Баранцевич. – Л., 1987. – 43 с.
10. Ощепкова, Е.В., Артериальная гипертензия и профилактика инсультов / Е.В. Щепкова, Ю.Я. Варакин // Журн. мед. помощь. – 2000. – № 3. – С. 13–15.
11. Сорокоумов, В.А. Ишемический инсульт в условиях артериальной гипертензии: патогенез и фармакотерапия (клинико-экспериментальной исследование): автореф. дисс. канд. мед. наук / В.А. Сорокоумов. – СПб., 1993. – 46 с.
12. Флоря, В.Г. Ремоделирование сосудов как патогенетический компонент заболеваний сердечно-сосудистой системы / В.Г. Флоря, Ю.Н. Беленков // Журн. кардиология. – 1996. – № 12. – С. 12–14.
13. Ito, H. A comparative study on lipid peroxidation in cerebral cortex of stroke-prone spontaneously hypertensive and normotensive rats / H. Ito, M. Torii, I. Suzuki // Int. j. biochem. – 1993. – Vol. 25, № 12. – P. 1801–1805.
14. Touyz, R.M. Intracellular Mg²⁺, Ca²⁺, Na⁺ and K⁺ in platelets and erythrocytes of essential hypertension patients: relation to blood pressure / R.M. Touyz, F.J. Milne, S.G. Reinach // Clinical and experimental hypertension – Part A. Theory and practice. – 1992. – Vol. 14, № 6. – P. 1189–1209.
15. Болевич, С.Б., Свободнорадикальные процессы и их коррекция у больных с артериальной гипертензией, перенесших ишемический инсульт / С.Б. Болевич, А.И. Федин, П.Ф. Литвицкий // Атмосфера: Нервные болезни. – 2008. – № 2. – С. 13–16.
16. Shou, I. Effects of antihypertensive drugs on antioxidant enzyme activities and renal function in stroke-prone spontaneously hypertensive rats / I. Shou, L.N. Wang, S. Suzuki [et al.] // Am. j. med. sci. – 1997. – Vol. 6, № 314. – P. 377–384.

S.B. Bolevich, A.I. Fedin, N.V. Kartasheva

Features of free-radical processes in patients with arterial hyper-strain after stroke on antihypertensive background therapy

Abstract. Data on the effect of antihypertensive therapy (eprosartan mesylate) on free radical processes in patients with hypertension after stroke. A total of 90 patients with primary arterial hyper-strain (hypertension III grade) were examined. It was found that in patients suffering from stroke and hypertension indicators of free radical processes are significantly higher in comparison with donors. On background of changing antihypertensive therapy and slow accumulation of its therapeutic effect we registered increasing of performance of reactive oxygen species by leukocytes and the content of malondialdehyde in plasma, particularly marked in the monotherapy group, which correlates with a 6.2% of recurrent strokes. In combination treatment group rate of increase of these parameters was less pronounced and there was not any second stroke, which points to the advantages of combination treatment of antihypertensive therapy. Antihypertensive therapy in patients with ischemic stroke, showed no apparent antioxidant properties, but has a module-regulating effect on free radical processes. As indicators of reactive oxygen species by leukocytes and the content of malondialdehyde in plasma during the study were significantly higher than those of donors, we can recommend the combined use of anti-hypertensive and antioxidant therapy.

Key words: free-radical processes, the active forms of the oxygen, lipid peroxidation, malondialdehyde, antiperioxidant activity of the plasma, chemiluminescence, hypertension, ischemic stroke, antihypertensive therapy.

Контактный телефон: +7-985-762-55-51; e-mail: boleovich2011@yandex.ru