

ВЛИЯНИЕ МИМЕТИКА ФАКТОРА РОСТА НЕРВОВ ГК-2 НА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ МОЗГА В РАННЕМ ПОСТРЕАНИМАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

М. Ш. Аврущенко¹, Ю. В. Заржецкий¹, В. В. Мороз¹, И. В. Острова¹,
Т. А. Гудашева², С. Б. Середенин²

¹ НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского РАМН, Москва

² НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН, Москва

Effect of the Nerve Growth Factor Mimetic GK-2 on Brain Structural and Functional State in the Early Postresuscitation Period

M. Sh. Avrushchenko¹, Yu. V. Zarzhetsky¹, V. V. Moroz¹,
I. V. Ostrova¹, T. A. Gudasheva², S. B. Seredenin²

¹ V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow;

² V. V. Zakusov Research Institute of Pharmacology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Цель исследования — оценить эффективность применения миметика фактора роста нервов ГК-2 для улучшения структурно-функционального состояния мозга в раннем постреанимационном периоде. **Материал и методы.** У половозрелых белых крыс самцов вызывали остановку сердца на 12 минут с последующей реанимацией. Неврологический статус реанимированных животных определяли по балльной шкале. На 7-е сутки постреанимационного периода методом дифференцированного морфометрического анализа определяли плотность и состав нейрональных популяций клеток Пуркинье латеральной области мозжечка и пирамидных нейронов сектора СА1 гиппокампа. Статистическую обработку результатов проводили с помощью метода ANOVA. **Результаты.** Выявлено, что применение ГК-2 приводит к ускорению неврологического восстановления реанимированных животных. Установлено, что на 7-е сутки после 12-минутной остановки сердца у реанимированных крыс выявляются дистрофические изменения и гибель нейронов в высокочувствительных к ишемии нейрональных популяциях. Показано, что системное введение миметика фактора роста нервов ГК-2 способствует уменьшению выраженности и глубины постреанимационных изменений клеток Пуркинье мозжечка и предупреждает развитие дистрофических изменений пирамидных клеток сектора СА1 гиппокампа. Полученные результаты свидетельствуют о нейропротективном действии ГК-2 в раннем восстановительном периоде после тотальной ишемии организма. **Заключение.** Результаты настоящего исследования свидетельствуют об эффективности системного введения миметика фактора роста нервов ГК-2 для улучшения структурно-функционального состояния мозга в раннем постреанимационном периоде. Это обуславливает перспективность использования ГК-2 для предотвращения и коррекции постгипоксических энцефалопатий. **Ключевые слова:** миметик фактора роста нервов ГК-2, постреанимационный период, дистрофические изменения и гибель нейронов, неврологический статус.

Objective: to evaluate the efficacy of the nerve growth factor mimetic GK-2 used to improve the structural and functional state of the brain in the early postresuscitation period. **Material and methods.** Cardiac arrest was induced in mature male albino rats for 12 minutes, followed by resuscitation. The neurological state of the resuscitated animals was assessed by a scoring scale. On postresuscitation day 7, the density and composition of neuronal populations of Purkinje cells in the lateral cerebellar region and pyramidal neurons in the hippocampal CA1 sector were determined by a differential morphometric analysis. The results were statistically processed using the ANOVA method. **Results.** The use of GK-2 was found to accelerate neurological recovery in the resuscitated animals. On day 7 after 12-minute cardiac arrest, the resuscitated animals showed neuronal dystrophic changes and death in the neuronal populations highly susceptible to ischemia. It was shown that the systemic administration of the nerve growth factor mimetic GK-2 contributed to a reduction in the magnitude and depth of postresuscitation changes in the cerebellar Purkinje cells and prevented dystrophic changes in the pyramidal cells of the hippocampal CA1 sector. The findings suggest that GK-2 has a neuroprotective effect in the recovery period after total body ischemia. **Conclusion.** The results of this study indicate the efficiency of the systemic administration of the nerve growth factor mimetic GK-2 in improving the brain structural and functional state in the early postresuscitation period. This determines perspectives for the use of GK-2 to prevent and correct posthypoxic encephalopathies. **Key words:** the nerve growth factor mimetic GK-2, postresuscitation period, neuronal dystrophic changes and death, neurological status.

Адрес для корреспонденции (Correspondence to):

Аврущенко Мария Шапсаевна (Avrushchenko M. Sh.)
E-mail: Maria_Avr@mail.ru

Полноценное восстановление функции мозга после перенесенных критических состояний — одна из важнейших задач реаниматологии [1]. Это обуславливает необходимость исследования природы постреанимационных неврологических осложнений для выявления возможностей их профилактики и коррекции. Фактор роста нервов (NGF) играет важную роль в процессах роста, дифференцировки и выживания нейронов [2, 3]. NGF взаимодействует с тирозинкиназным (TrkA) рецептором, опосредующим каскад биохимических реакций, приводящих к фосфорилированию внутриклеточных белков-мишеней, активации экспрессионных факторов и специфическим изменениям экспрессии генов. Имеются экспериментальные данные, определяющие фармакотерапевтический потенциал NGF для нейродегенеративных заболеваний, воспаления, некоторых злокачественных новообразований, а также при ишемии [2, 4, 5]. Однако существуют ограничения прямого использования NGF из-за его биодegradации, низкой биодоступности при системном введении в связи с низкой проницаемостью через ГЭБ, а также наличия побочных действий [2, 6–8]. Это обусловило актуальность разработки системно-активных низкомолекулярных аналогов NGF, избирательно воспроизводящих его эффекты [9]. В НИИ фармакологии им. Закусова РАМН была поставлена задача создания малой молекулы, обладающей свойствами NGF. Синтезирован низкомолекулярный миметик фактора роста нервов ГК-2, представляющий собой замещенный димерный дипептид — гексаметилендиамид бис-(N-сукцинил-глутамил-лизина) (патент РФ №2410392, авторы С. Б. Середенин, Т. А. Гудашева).

Цель настоящей работы — оценка эффективности применения миметика фактора роста нервов ГК-2 для улучшения структурно-функционального состояния мозга в раннем постреанимационном периоде.

Материал и методы

У 23-х белых беспородных крыс самцов массой 190–250 г под эфирным наркозом вызывали остановку сердца на 12 мин путем внутриторакального пережатия сосудистого пучка сердца [10]. Оживление проводили непрямым массажем сердца в сочетании с искусственной вентиляцией легких воздухом с внутритрахеальным введением раствора адреналина в дозе 0,1 мг/кг. 12 крысам вводили ГК-2 (1 мг/кг в/б) через 30 мин и 48 ч после оживления. 11 нелеченым животным в те же сроки вводили эквивалентные дозы физраствора. Контролем служили ложнооперированные животные (11 крыс).

Неврологический дефицит реанимированных животных ежедневно определяли по 100 — балльной шкале, где 0 баллов соответствует внешнему неврологическому восстановлению [11]. Суммарный неврологический дефицит определяли как сумму баллов за весь период наблюдения до полного восстановления внешнего неврологического статуса. Выраженность процессов дистрофического изменения и гибели нейронов оценивали на окрашенных крезиях фиолетовым по Нислю срезам с использованием метода дифференцированного морфометрического анализа [12]. На 7-е сутки после реанимации оценивали состояние высокочувствительных к гипоксии нейрональных популяций — клеток Пуркинье латеральной области мозжечка и пирамидных нейронов сектора CA1 гиппокампа. Рассчитывали общую плотность популяции и число нейронов разных типов: нормальных — светлых и темных — и

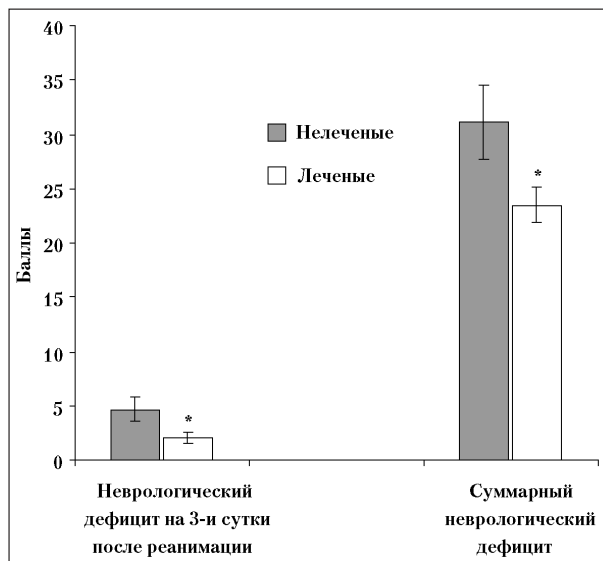


Рис. 1. Неврологическое восстановление реанимированных нелеченых и леченных ГК-2 крыс после 12-минутной остановки системного кровообращения ($M \pm m$).

* — $p < 0,05$ в сравнении с контролем.

морфологически измененных клеток. Ранее было установлено, что постреанимационные изменения размеров ядра, цитоплазмы, сухой массы [13], а также транскрипционной активности хроматина и интенсивности синтеза белка [14–16] в первую очередь происходят в светлых клетках. Это, очевидно, обуславливает их более высокую ранимость в сравнении с темными нейронами: после ишемии — реперфузии светлые клетки всегда первыми подвергаются дистрофическим изменениям или выпадению [12]. Поэтому можно оценить глубину повреждения мозга в зависимости от того, какие элементы нейрональных популяций вовлекаются в постреанимационный процесс.

Подсчет клеток производили с помощью системы анализа изображений (микроскоп Olympus BX-500, программы ImageScoreM, Excel 2003). Статистическую обработку данных проводили в программе Statistica 7.0 методом ANOVA.

Результаты и обсуждение

Установлено, что применение ГК-2 способствует ускорению неврологического восстановления реанимированных животных. Так, согласно балльной оценке, у леченых крыс в сравнении с нелечеными на 3-и сутки после оживления неврологический дефицит был меньше. Величина суммарного постреанимационного неврологического дефицита у леченных ГК-2 крыс также была меньше, чем у нелеченых (рис. 1).

Данные гистологического морфометрического анализа показали, что у нелеченых реанимированных крыс на 7-е сутки постреанимационного периода выявляются дистрофические изменения и гибель нейронов. Существенно, что выраженность постреанимационных изменений в разных нейрональных популяциях неодинакова. Так, в популяции клеток Пуркинье мозжечка обнаружено снижение общей плотности на 12,5% за счет уменьшения числа нормальных темных нейронов на 18,0%. Следовательно, происходит гибель нейронов, причем наиболее стабильных — темных — клеток.

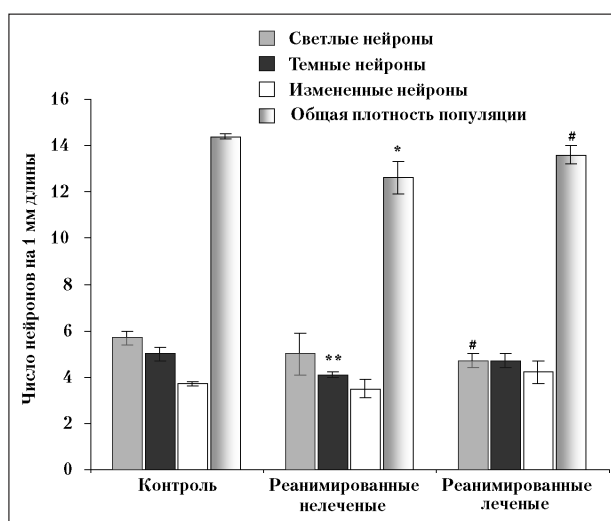


Рис. 2. Общая плотность и число нейронов разных типов в популяции клеток Пуркинье мозжечка у нелеченых и леченных ГК-2 крыс на 7-е сутки после 12-минутной остановки системного кровообращения ($M \pm m$).

Здесь и на рис. 3: * — $p < 0,05$; # — $0,05 < p < 0,1$ в сравнении с контролем.

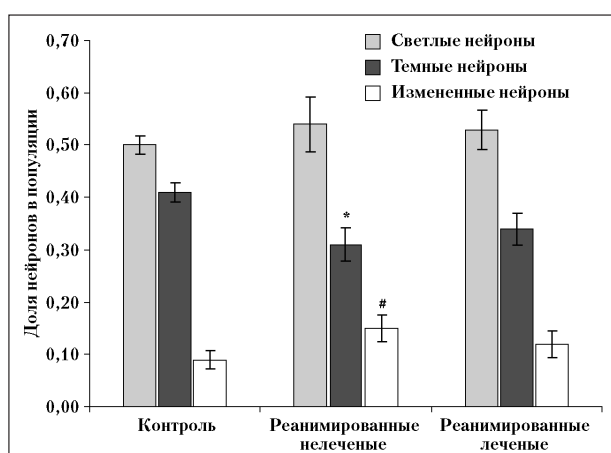


Рис. 3. Состав популяции пирамидных нейронов поля СА1 гиппокампа крыс на 7-е сутки после 12-минутной остановки системного кровообращения ($M \pm m$).

У леченных ГК-2 животных выраженность процесса выпадения клеток Пуркинье была значительно меньше (снижение общей плотности популяции в сравнении с контролем только на 5,6%). При этом уменьшалась и глубина повреждения нейрональной популяции: гибели подвергались только наиболее ранимые при ишемии ее элементы — светлые клетки (снижение их числа на 17,5%) (рис. 2).

В секторе СА1 гиппокампа у нелеченых реанимированных крыс в сравнении с контролем не обнаружено изменений общей плотности популяции, т.е. гибели нейронов к этому сроку постреанимационного периода не происходило. Однако выявлены нарушения состава популяции: доля нормальных темных клеток уменьшалась, а доля морфологически измененных клеток возрастала (на 24,7 и 66,6%, соответственно). Следовательно, у нелеченых реанимированных крыс развивались дис-

трофические изменения нейронов, которым подвергались более стабильные — темные клетки. Применение ГК-2 позволило предотвратить развитие дистрофических изменений нейронов в популяции пирамидных клеток сектора СА1 гиппокампа (рис. 3).

Итак, после 12-минутной остановки сердца у реанимированных крыс на 7-е сутки после оживления выявляются дистрофические изменения и выпадение нейронов. Применение миметика фактора роста нервов ГК-2 позволяет уменьшить выраженность и глубину постреанимационных изменений нейронов в популяции клеток Пуркинье мозжечка и предотвратить развитие дистрофических изменений пирамидных клеток сектора СА1 гиппокампа.

Ранее при исследовании *in vitro* была показана способность ГК-2 защищать нейроны при окислительном стрессе и глутаматной токсичности (культура клеток гиппокампа), а также при индуцированном нейротоксиком (1-метил-4-фенил-1,2,3,6- тетрагидропиридином — МФТП) повреждении (дофаминпозитивные клетки феохромоцитомы коры надпочечников крысы линии PC 12) [17]. *In vivo* на модели фотоиндуцированного тромбоза кровеносных сосудов головного мозга у крыс установлено, что внутрибрюшинное введение ГК-2 в дозе 1 мг/кг на 1, 2, 4 и 6-е сутки после операции позволяет на 62% уменьшить объем очагового поражения мозга и полностью сохранить выработанный до инсульта условный рефлекс пассивного избегания [18]. На модели очаговой ишемии, вызванной односторонней 60-минутной окклюзией ветви средней мозговой артерии у крыс, показано, что внутрибрюшинное введение ГК-2 ежедневно в течение 6-и суток снижало неврологический дефицит и уменьшало объем зоны инфаркта мозга [19]. Установлено также, что ГК-2 является первым низкомолекулярным миметиком фактора роста нервов, обладающим антипаркинсонической активностью при системном введении: предупреждает вызванные введением МФТП нарушения двигательной активности у мышей, предотвращает у крыс развитие ротаций, вызванных дегенерацией nigrostriарной системы вследствие введения 6-OHDA [20].

Согласно результатам настоящей работы, применение ГК-2 позволило существенно уменьшить выраженность процессов дистрофического изменения и гибели нейронов в постреанимационном периоде даже в высокочувствительных к гипоксии нейрональных популяциях. Полученные данные являются первым прямым доказательством нейропротективных свойств миметика фактора роста нервов ГК-2 *in vivo* при тотальной ишемии организма с последующей реперфузией.

Защитные эффекты ГК-2 могут быть связаны с его способностью увеличивать содержание нейропротективных белков. Ранее нами была установлена важная роль уровня экспрессии белков семейства HSP70 в устойчивости нейрональных популяций к постреанимационным изменениям [21, 22]. Действительно, в настоящее время уже показано, что ГК-2 вызывает увеличение содержания белков теплового шока HSP32 и

HSP70 в цитоплазматической фракции нейронов *in vitro* [9]. Возможно также, что ГК-2 может оказывать влияние и на содержание белка GRP78, высокий уровень экспрессии которого, согласно полученным нами данным, способствует предупреждению гибели нейронов после клинической смерти [23].

Следует отметить, что улучшение состояния нейрональных популяций с помощью ГК-2 сопровождалось ускорением восстановления неврологического статуса реанимированных животных. Ранее нами было установлено, что смягчение и/или предотвращение развития постреанимационных изменений нейрональных популяций (в частности, с помощью нейропептидов и гормонов, а также иммуномодулятора панавира) сопровождается ускорением темпов неврологического восстановления и нормализацией эмоциональной реактивности у реанимированных животных [24–29]. Приведенные факты подтверждают развиваемое нами положение о существенном значении изменений на уровне нейрональных популяций в формировании нарушений функций мозга после клинической смерти [21, 30].

Литература

1. Неговский В. А., Мороз В. В. Актуальные проблемы реаниматологии на рубеже XXI века. В сб.: Тез. докл. Второго Рос. конгр. по патофизиологии. 9–12 окт. 2000 г. М.: Медицина; 2000: 302.
2. Apfel S. C. Nerve growth factor for the treatment of diabetic neuropathy: what went wrong, what went right, and what does the future hold? *Int. Rev. Neurobiol.* 2002; 50: 393–413.
3. Pattarawarapan M., Burgess K. Molecular basis of neurotrophin-receptor interactions. *J. Med. Chem.* 2003; 46 (25): 5277–5291.
4. Zhoi H. V., Lu T. M., Shen P., Wang M. L., Luo B. D. Protective effects of nerve growth factor vs Danshen on hippocampal neuron against global ischemia-reperfusion injury in gerbils. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2011; 31 (6): 965–969.
5. Yang J. P., Liu H. J., Yang H., Feng P. Y. Therapeutic time window for the neuroprotective effects of NGF when administered after focal cerebral ischemia. *Neurol. Sci.* 2011; 32 (3): 433–441.
6. Saragovi H. U., Gehring K. Development of pharmacological agents for targeting neurotrophins and their receptors. *Trends Pharmacol. Sci.* 2000; 21 (3): 93–98.
7. Altar C. A., Vawter M. P., Ginsberg S. D. Target identification for CNS diseases by transcriptional profiling. *Neuropsychopharmacology.* 2009; 34 (1): 18–54.
8. Wu D. Neuroprotection in experimental stroke with targeted neurotrophins. *NeuroRx.* 2005; 2 (1): 120–128.
9. Гудашева Т. А., Антипова Т. А., Середенин С. Б. Новые низкомолекулярные миметики фактора роста нервов. Доклады Академии наук. 2010; 434 (4): 549–552.
10. Корпачев В. Г., Лысенков С. П., Тель Л. З. Моделирование клинической смерти и постреанимационной болезни у крыс. *Патол. физиол. и эксперим. терапия.* 1982; 3: 78–80.
11. Лысенков С. П., Корпачев В. Г., Тель Л. З. Балльная оценка общего состояния крыс, перенесших клиническую смерть. В кн.: Клиника, патогенез и лечение неотложных состояний. Новосибирск; 1982: 8–13.
12. Аврущенко М. Ш. Изменение гетерогенных нейронных популяций в постреанимационном периоде после остановки сердца у крыс. *Анестезиология и реаниматология.* 1994; 5: 41–44.
13. Аврущенко М. Ш., Маршак Т. Л. Темные и светлые клетки Пуркинье мозжечка в постреанимационном периоде. *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* 1983; 95 (3): 105–108.
14. Аврущенко М. Ш., Бульчук О. В., Григорьева А. В., Маршак Т. Л., Мутускина Е. А., Ярыгин В. Н. Структурно-функциональное состояние хроматина нейронов коры большого мозга после остановки кровообращения у крыс. *Архив анатомии, гистологии и эмбриологии.* 1990; 98 (1): 42–48.
15. Аврущенко М. Ш., Бульчук О. В., Григорьева А. В., Маршак Т. Л., Ярыгин В. Н. Динамика транскрипционной активности хроматина клеток Пуркинье мозжечка после остановки системного кровообращения. *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* 1991; 111 (3): 232–235.
16. Аврущенко М. Ш., Маршак Т. Л. Синтез белка в нейронах и сателлитных глиальных клетках после глобальной ишемии мозга, вызванной остановкой сердца у крыс. *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* 1997; 123 (3): 257–260.

Заключение

В раннем постреанимационном периоде после 12-минутной остановки сердца у реанимированных крыс происходит развитие процессов дистрофического изменения и гибели нейронов. Применение миметика фактора роста нервов ГК-2 позволяет уменьшить выраженность и глубину постреанимационных изменений нейронов в популяции клеток Пуркинье мозжечка и предотвратить развитие дистрофических изменений пирамидных клеток сектора СА1 гиппокампа. Улучшение состояния нейрональных с помощью ГК-2 сопровождается ускорением восстановления неврологического статуса реанимированных животных. В целом полученные результаты позволяют заключить, что применение миметика фактора роста нервов ГК-2 способствует улучшению структурно-функционального состояния мозга в раннем постреанимационном периоде. Это обуславливает перспективность использования ГК-2 для предотвращения и коррекции постгипоксических энцефалопатий.

17. Антипова Т. А., Гудашева Т. А., Середенин С. Б. Исследование *in vitro* нейропротективных свойств нового оригинального миметика фактора роста нервов ГК-2. *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* 2010; 150 (11): 537–540.
18. Середенин С. Б., Романова Г. А., Гудашева Т. А., Шакова Ф. М., Барсков И. В., Стельмашук Е. В., Антипова Т. А. Нейропротективное и антиамнестическое действие дипептидного миметика фактора роста нервов ГК-2 при экспериментальном ишемическом инфаркте коры головного мозга. *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* 2010; 150 (10): 406–409.
19. Середенин С. Б., Силачев Д. Н., Гудашева Т. А., Пирогов Ю. А., Исаев Н. К. Исследование нейропротекторного действия дипептидного миметика фактора роста нервов ГК-2 при индуцированной экспериментальной фокальной ишемии в бассейне средней мозговой артерии. *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* 2011; 151 (5): 518–519.
20. Поваарина П. Ю., Гудашева Т. А., Воронцова О. Н., Бондаренко Н. А., Середенин С. Б. Антипаркинсонические свойства дипептидного миметика фактора роста нервов ГК-2 в экспериментах *in vivo*. *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* 2011; 151 (6): 634–637.
21. Аврущенко М. Ш., Волков А. В., Заржецкий Ю. В., Острова И. В. Постреанимационные изменения морфофункционального состояния нервных клеток: значение в патогенезе энцефалопатий. *Общая реаниматология.* 2006; 2 (5–6): 85–97.
22. Острова И. В., Мороз В. В., Аврущенко М. Ш. Значение иммуногистохимических исследований HSP70 в изучении постреанимационных изменений мозга. *Общая реаниматология.* 2007; 3 (5–6): 91–96.
23. Острова И. В., Аврущенко М. Ш., Волков А. В. Взаимосвязь уровня экспрессии белка GRP78 с выраженностью постишемического повреждения гиппокампа у крыс разного пола. *Общая реаниматология.* 2011; 7 (6): 28–33.
24. Аврущенко М. Ш., Волков А. В. Действие нейропептидов на состояние нейрональных популяций в постреанимационном периоде: структурно-функциональные корреляции. *Патол. физиология и эксперим. терапия.* 1999; 2: 7–11.
25. Горенкова Н. А., Назаренко И. В., Саморукова И. В., Аврущенко М. Ш., Волков А. В. Коррекция постреанимационных нарушений поведенческих реакций мексидолом и кноторфином. *Анестезиология и реаниматология.* 2002; 6: 63–66.
26. Назаренко И. В., Аврущенко М. Ш., Волков А. В., Каменский А. А., Зиганшин Р. Х. Функционально-морфологическая оценка влияния регуляторного пептида кноторфина на состояние ЦНС в постреанимационном периоде. *Патол. физиология и эксперим. терапия.* 1999; 2: 31–33.
27. Назаренко И. В., Аврущенко М. Ш., Волков А. В., Гудашева Т. А., Каменский А. А. Эффекты синтетического пептида с ноотропной активностью в постреанимационном периоде после клинической смерти. *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* 2000; Приложение 2: 51–56.
28. Волков А. В., Горенкова Н. А., Назаренко И. В., Аврущенко М. Ш. Влияние сандостатина на функционально-структурное восстановление центральной нервной системы после клинической смерти. *Анестезиология и реаниматология.* 2003; 6: 55–57.

29. Острова И. В., Аверуценко М. Ш., Заржецкий Ю. В., Афанасьев А. В., Волков А. В. Гендерные различия в постреанимационном повреждении мозга и в эффективности иммуномодулятора панавира. *Общая реаниматология*. 2010; 6 (6): 25–28.
 30. Аверуценко М. Ш., Мороз В. В., Острова И. В. Постреанимационные изменения мозга на уровне нейрональных популяций: закономерности и механизмы. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (4): 69–78.
- References**
1. Negovsky V. A., Moroz V. V. Aktualnye problemy reanimatologii na rubezhe XXI veka. [Topical problems of reanimatology at the turn of the 21st century]. V sb.: Tezisy dokladov Vtorogo Rossiyskogo kongressa po patofiziologii [In: Abstracts of the 2nd Russian Congress on Pathophysiology]. 9–12. 10. 2000 г. Moscow: Meditsina; 2000: 302. [In Russ.]
 2. Apfel S. C. Nerve growth factor for the treatment of diabetic neuropathy: what went wrong, what went right, and what does the future hold? *Int. Rev. Neurobiol.* 2002; 50: 393–413.
 3. Pattarawarapan M., Burgess K. Molecular basis of neurotrophin-receptor interactions. *J. Med. Chem.* 2003; 46 (25): 5277–5291.
 4. Zhoi H. V., Lv T. M., Shen P., Wang M. L., Luo B. D. Protective effects of nerve growth factor vs Danshen on hippocampal neuron against global ischemia-reperfusion injury in gerbils. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2011; 31 (6): 965–969.
 5. Yang J. P., Liu H. J., Yang H., Feng P. Y. Therapeutic time window for the neuroprotective effects of NGF when administered after focal cerebral ischemia. *Neurol. Sci.* 2011; 32 (3): 433–441.
 6. Saragovi H. U., Gehring K. Development of pharmacological agents for targeting neurotrophins and their receptors. *Trends Pharmacol. Sci.* 2000; 21 (3): 93–98.
 7. Altar C. A., Vawter M. P., Ginsberg S. D. Target identification for CNS diseases by transcriptional profiling. *Neuropsychopharmacology*. 2009; 34 (1): 18–34.
 8. Wu D. Neuroprotection in experimental stroke with targeted neurotrophins. *NeuroRx*. 2005; 2 (1): 120–128.
 9. Gudasheva T. A., Antipova T. A., Seredenin S. B. Novye nizkomolekul'yarnye mimetiki faktora rosta nervov. [Novel low-molecular-weight mimetics of nerve growth factor]. *Doklady Akademii Nauk [Reports of the Academy of Sciences]*. 2010; 434 (4): 549–552. [In Russ.]
 10. Korpachev V. G., Lysenkov S. P., Tel L. Z. Modelirovanie klinicheskoy smerti i postreanimatsionnoy bolezni u krysa. [Simulation of clinical death and postresuscitation disease in rats]. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimentalnaya Terapiya*. 1982; 3: 78–80. [In Russ.]
 11. Lysenkov S. P., Korpachev V. G., Tel L. Z. Balnaya otsenka obshchego sostoyaniya krysa, pereneshekh klinicheskuyu smert. V kn.: Klinika, patogenez i lechenie neotlozhnykh sostoyaniy. [Scoring the general condition of rats experiencing clinical death. In: The clinical picture, pathogenesis, and treatment of emergencies]. Novosibirsk; 1982: 8–13. [In Russ.]
 12. Avrushchenko M. Sh. Izmenenie geterogennykh neuronnykh populyatsiy v postreanimatsionnom periode posle ostanovki serdtsa u krysa. [Changes in heterogeneous neuronal populations in the postresuscitation period after cardiac arrest in rats]. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 1994; 5: 41–44. [In Russ.]
 13. Avrushchenko M. Sh., Marshak T. L. Temnye i svetlye kletki Purkinye mozghechka v postreanimatsionnom periode. [Dark and clear cerebellar Purkinje cells in the postresuscitation period]. *Byulleten Eksperimentalnoy Biologii i Meditsiny*. 1983; 95 (3): 105–108. [In Russ.]
 14. Avrushchenko M. Sh., Bulchuk O. V., Grigoryeva A. V., Marshak T. L., Mutuskina E. A., Yarygin V. N. Strukturno-funktsionalnoe sostoyanie khromatina neuronov kory bolshogo mozga posle ostanovki krovoobrashcheniya u krysa. [Structural and functional state of chromatin in the cerebral cortex neurons after circulatory arrest in rats]. *Arkhiv Anatomii, Gistologii i Embriologii*. 1990; 98 (1): 42–48. [In Russ.]
 15. Avrushchenko M. Sh., Bulchuk O. V., Grigoryeva A. V., Marshak T. L., Yarygin V. N. Dinamika transkriptsionnoy aktivnosti khromatina kletok Purkinye mozghechka posle ostanovki sistemnogo krovoobrashcheniya. [Changes in the transcription activity of chromatin in the cerebellar Purkinje cells after systemic circulatory arrest]. *Byulleten Eksperimentalnoy Biologii i Meditsiny*. 1991; 111 (3): 232–235. [In Russ.]
 16. Avrushchenko M. Sh., Marshak T. L. Sintez belka v neuronakh i satellitnykh glialnykh kletkakh posle globalnoy ishemii mozga, vyzvannoy ostanovkoy serdtsa u krysa. [Protein synthesis in the neurons and satellite glial cells after global brain ischemia caused by cardiac arrest in rats]. *Byulleten Eksperimentalnoy Biologii i Meditsiny*. 1997; 123 (3): 257–260. [In Russ.]
 17. Antipova T. A., Gudasheva T. A., Seredenin S. B. Issledovanie in vitro neiroprotektivnykh svoystv novogo originalnogo mimetika faktora rosta nervov GK-2. [In vitro study of neuroprotective properties of GK-2, a new original nerve growth factor mimetic]. *Byulleten Eksperimentalnoy Biologii i Meditsiny*. 2010; 150 (11): 537–540. [In Russ.]
 18. Seredenin S. B., Romanova G. A., Gudasheva T. A., Shakova F. M., Barskov I. V., Stelmashuk E. V., Antipova T. A. Neiroprotektivnoe i anti-amnesticheskoe deistvie dipeptidnogo mimetika faktora rosta nervov GK-2 pri eksperimentalnom ishemicheskom infarkte kory golovnogogo mozga. [Neuroprotective and anti-amnesic effect of the nerve growth factor dipeptide mimetic GK-2 in experimental ischemic infarction of the brain cortex]. *Byulleten Eksperimentalnoy Biologii i Meditsiny*. 2010; 150 (10): 406–409. [In Russ.]
 19. Seredenin S. B., Silachev D. N., Gudasheva T. A., Pirogov Yu. A., Isaev N. K. Issledovanie neiroprotektivnogo deistviya dipeptidnogo mimetika faktora rosta nervov GK-2 pri indutsirovannoy eksperimentalnoy fokalnoy ishemii v bassejne sredney mozgovoy arterii. [Investigation of the neuroprotective effect of the nerve growth factor dipeptide mimetic GK-2 in induced experimental focal ischemia in the middle cerebral artery basin]. *Byulleten Eksperimentalnoy Biologii i Meditsiny*. 2011; 151 (5): 518–519. [In Russ.]
 20. Pozamina P. Yu., Gudasheva T. A., Vorontsova O. N., Bondarenko N. A., Seredenin S. B. Antiparkinsonicheskie svoystva dipeptidnogo mimetika faktora rosta nervov GK-2 v eksperimentakh in vivo. [Antiparkinsonian properties of the nerve growth factor dipeptide mimetic GK-2 in in vivo experiments]. *Byulleten Eksperimentalnoy Biologii i Meditsiny*. 2011; 151 (6): 634–637. [In Russ.]
 21. Avrushchenko M. Sh., Volkov A. V., Zarzhetskiy Yu. V., Ostrova I. V. Postreanimatsionnye izmeneniya morfofunktsionalnogo sostoyaniya nervnykh kletok: znachenie v patogeneze entsefalopatii. [Postresuscitation changes in the morphofunctional state of nerve cells: Significance in the pathogenesis of encephalopathies]. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2006; 2 (5–6): 85–97. [In Russ.]
 22. Ostrova I. V., Moroz V. V., Avrushchenko M. Sh. Znachenie immunogistokhimicheskikh issledovaniy HSP70 v izuchenii postreanimatsionnykh izmeneniy mozga. [Significance of immunohistochemical studies of HSP70 in the investigation of postresuscitative brain changes]. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2007; 3 (5–6): 91–96. [In Russ.]
 23. Ostrova I. V., Avrushchenko M. Sh., Volkov A. V. Vzaimosvyaz urovnya ekspressii belka GRP78 s vyrazhennostyu postishemicheskogo povrezhdeniya gippokampa u krysa raznogo pola. [Association of GRP-8 protein expression with the degree of postischemic hippocampal damage in rats of both sexes]. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2011; 7 (6): 28–33. [In Russ.]
 24. Avrushchenko M. Sh., Volkov A. V. Deistvie neiropeptidov na sostoyanie neuronalnykh populyatsiy v postreanimatsionnom periode: strukturno-funktsionalnye korrelyatsii. [Action of neuropeptides on the status of neuronal populations in the postresuscitation period: structural and functional correlations]. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimentalnaya Terapiya*. 1999; 2: 7–11. [In Russ.]
 25. Gorenkova N. A., Nazarenko I. V., Samorukova I. V., Avrushchenko M. Sh., Volkov A. V. Korrektsiya postreanimatsionnykh narusheniy povedeniya reaktivnykh meksidolom i kiotorfinom. [Correction of postresuscitation behavioral disorders with mexidole and kiotorfin]. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2002; 6: 63–66. [In Russ.]
 26. Nazarenko I. V., Avrushchenko M. Sh., Volkov A. V., Kamenskiy A. A., Ziganshin R. Kh. Funktsionalno-morfologicheskaya otsenka vliyaniya regul'yatornogo peptida kiotorfina na sostoyanie TsNS v postreanimatsionnom periode. [Functional and morphological evaluation of the regulatory peptide kiotorfin on the CNS in the postresuscitation period]. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimentalnaya Terapiya*. 1999; 2: 31–33. [In Russ.]
 27. Nazarenko I. V., Avrushchenko M. Sh., Volkov A. V., Gudasheva T. A., Kamenskiy A. A. Effekty sinteticheskogo peptida s nootropny aktivnostyu v postreanimatsionnom periode posle klinicheskoy smerti. [Effects of a synthetic nootropic peptide in the postresuscitation period after clinical death]. *Byulleten Eksperimentalnoy Biologii i Meditsiny*. 2000; Supplement 2: 51–56. [In Russ.]
 28. Volkov A. V., Gorenkova N. A., Nazarenko I. V., Avrushchenko M. Sh. Vliyanie sandostatina na funktsionalno-strukturnoe vosstanovlenie tsentralnoy nervnoy sistemy posle klinicheskoy smerti. [Effect of sandostatin on the functional and structural recovery of the central nervous system after clinical death]. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2003; 6: 55–57. [In Russ.]
 29. Ostrova I. V., Avrushchenko M. Sh., Zarzhetskiy Yu. V., Afanasyev A. V., Volkov A. V. Gendernye razlichiya v postreanimatsionnom povrezhdenii mozga i v effektivnosti immunomodulyatora panavira. [Gender differences in postresuscitation brain injury and in the efficacy of the immunomodulator panavir]. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2010; 6 (6): 25–28. [In Russ.]
 30. Avrushchenko M. Sh., Moroz V. V., Ostrova I. V. Postreanimatsionnye izmeneniya mozga na urovne neuronalnykh populyatsiy: zakonomernosti i mekhanizmy. [Postresuscitation changes in the brain at the level of neuronal populations and mechanisms]. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2012; 8 (4): 69–78. [In Russ.]

Поступила 03.07.12