

## ПОСТРЕАНИМАЦИОННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ НЕРВНЫХ КЛЕТОК: ЗНАЧЕНИЕ В ПАТОГЕНЕЗЕ ЭНЦЕФАЛОПАТИЙ

М. Ш. Аврущенко, И. В. Острова, А. В. Волков, Ю. В. Заржецкий

ГУ НИИ общей реаниматологии РАМН, Москва

### Postresuscitative Changes in the Morphofunctional State of Nerve Cells: Implication in the Pathogenesis of Encephalopathies

M. Sh. Avrushchenko, I. V. Ostrova, A. V. Volkov, Yu. V. Zarzhetsky

Research Institute of General Reanimatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

В статье обобщены результаты экспериментальных исследований, связанных с изучением роли морфофункциональных изменений нервных клеток в формировании постреанимационных энцефалопатий. Установлены общие закономерности, динамика и некоторые механизмы изменений плотности и состава нейрональных популяций в восстановительном периоде после клинической смерти. Обнаружена взаимосвязь состояния мозга на уровне нейрональных популяций с длительностью ишемии и темпами неврологического восстановления. Выявлены индивидуально-типологические особенности развития постреанимационных изменений мозга. Определено значение макроглии в развитии постреанимационной болезни. Показана важная роль нарушений процесса синтеза белка в формировании постреанимационных изменений нейрональных популяций. Обнаружена взаимосвязь патологических изменений нейрональных популяций с их иммунореактивностью к белку теплового шока. Установлено значение выявленных нарушений в развитии постгипоксических энцефалопатий. Предполагается, что существенный вклад в решение проблемы профилактики и лечения постреанимационных энцефалопатий внесут дальнейшие иммуноцитохимические исследования нейроспецифических белков и нейротрофических факторов. *Ключевые слова:* постреанимационная энцефалопатия, нейрональные популяции, макроглия, синтез белка, иммуноцитохимия, морфометрический анализ.

The paper summarizes the results of experimental investigations dealing with the study of a role of morphofunctional nerve cell changes in the development of postresuscitative encephalopathies. It has been established that there are general regulations, time course and some mechanisms of changes in the density and composition of neuronal populations in the rehabilitative period after clinical death. A relationship of the state of the brain to the duration of ischemia and the rates of neurological recovery was found at the level of neuronal populations. The individual and typological features of development of postresuscitative cerebral changes were revealed. The significance of macroglia in the development of postresuscitative disease was defined. There was a relationship of abnormal changes in the neuronal populations with their immunoresponsiveness to thermal shock protein. The implication of the detected impairments was established in the development of posthypoxic encephalopathies. It is suggested that further immunocytochemical studies of neurospecific proteins and neurotrophic factors will make a considerable contribution to the solution of a problem associated with the prevention and treatment of postresuscitative encephalopathies. *Key words:* postresuscitative encephalopathy, neuronal populations, macroglia, protein synthesis, immunocytochemistry, morphometric analysis.

Для обеспечения полноценного восстановления функций центральной нервной системы после перенесенного терминального состояния необходимо изучать природу постреанимационных неврологических осложнений, анализировать взаимосвязи между изменениями функции мозга и нарушениями его структуры [1, 2]. Патоморфологические исследования, проведенные ранее в нашем институте [3–9], позволили выявить основные виды дистрофических изменений нервных клеток, развивающихся в постреанимационном периоде; определить наиболее ранимые области мозга; установить зависимость выраженности повреждений от причин, вызвавших клиническую смерть, а также от ее длительности; показать значение гипотермии для уменьшения дистрофических изменений нервных клеток. Так, у собак, перенесших

клиническую смерть, вызванную острой кровопотерей (2–10 мин), обнаружены однотипные диффузные изменения нейронов в разных отделах мозга (кора, таламус, стриатум, Аммонов рог гиппокампа, Варолиев мост, продолговатый мозг, мозжечок) [3, 5]. При этом выявлено динамичное развитие патологических сдвигов, которые, постепенно нарастая, достигали максимума на 2–3-и сутки. Наиболее ранимыми были затылочная область коры, мозжечок и Аммонов рог. Отмечено, что выраженность гистологических изменений в значительной мере зависит от продолжительности периода умирания и клинической смерти, темпов восстановления сердечной деятельности и дыхания. По данным Г. Н. Миротворской [7–9], при длительных сроках клинической смерти острые изменения в головном мозге наблюдаются и в отда-

ленном периоде. Так, через 1 месяц после оживления в разных областях мозга выявлены многочисленные нейроны с вакуолизацией цитоплазмы, а также набухшие, ишемически измененные и сморщенные клетки. При этом наиболее резкие изменения и выпадение нейронов обнаружены во II–III, V слоях моторной и зрительной коры, в слое клеток Пуркинье мозжечка. Часто наблюдаются поражения ствола мозга, что опровергает принятое ранее представление о его меньшей чувствительности к ишемии. Гистохимические исследования постреанимационных изменений активности ряда ферментов (кислые мукополисахариды, сиаловые кислоты ганглиозидов, щелочная фосфатаза, Na, K-АТФ-аза, ацетилхолинэстераза) позволили обнаружить глубокие нарушения трансмембранного транспорта ионов и метаболитов [7, 10]. Выявлено также, что одним из наиболее чувствительных показателей сдвигов метаболизма клеток в постреанимационном периоде является изменение активности кислой фосфатазы: обнаружены признаки активации лизосом и резкое увеличение проницаемости их мембран во всех отделах мозга. Предполагается, что гистохимические изменения в мозге после реанимации отражают сложность и динамичность процессов, сочетающих элементы восстановления, компенсации и возникновения новых патологических сдвигов [7, 10].

Огромное влияние на развитие проблемы постреанимационной патологии мозга оказали совместные исследования морфологов и патофизиологов, положившие начало новому подходу к изучению механизмов постгипоксических энцефалопатий. Впервые было установлено, что существует зависимость между выраженностью морфологических изменений в мозге и степенью неврологического восстановления. Так, при исследовании мозга собак, перенесших 4–15 минут остановки системного кровообращения (фибрилляция желудочков сердца, вызванная электротравмой), выявлена корреляция между выраженностью изменений высокочастотной составляющей электрокортикограммы и уменьшением количества клеток Пуркинье мозжечка [11, 12]. При этом показана прямая взаимосвязь морфологических сдвигов в коре и гиппокампе с изменениями в мозжечке. Наличие выявленных корреляций положило начало изучению структурно-функциональных изменений в мозге при видимом восстановлении внешнего неврологического статуса реанимированных животных.

Дальнейшие исследования с использованием подсчета общего числа клеток Пуркинье позволили установить необходимость увеличения продолжительности инфузионной терапии полиглобулином в комплексе реанимационных мероприятий после 4-х-часовой гиповолемической гипотензии, а также оценить выраженность изменений в мозге

через 3–4 мес после этого терминального состояния [13, 14]. При исследовании топики постреанимационных изменений в ЦНС собак [9] описаны морфологические изменения нейронов в разных отделах мозга (моторная и зрительная кора, гиппокамп, миндалина, базальные ганглии, таламус, гипоталамус, червь мозжечка, продолговатый мозг). Показано, что через 1 мес после длительной клинической смерти разной этиологии (15- или 17-минутная остановка сердца вследствие фибрилляции желудочков, вызванной электротравмой; 10-минутная клиническая смерть от острой кровопотери; 19-минутная клиническая смерть от утопления) число клеток Пуркинье было снижено. Выявлена положительная корреляционная связь между степенью гистологических изменений в других отделах мозга и выраженностью выпадения клеток Пуркинье. Показано, что при длительных сроках клинической смерти тяжесть изменений в мозге в значительной степени зависит от эффективности и особенностей реанимационных мероприятий (комплексный метод оживления, применение нативной плазмы, альбумина, гемосорбции, дробных доз полиглобулина, холодной перфузии сосудов головного мозга, перекрестного донорского кровообращения). Высказано предположение, что обнаруженные в мозге морфологические изменения могут лежать в основе неврологических синдромов, возникающих в постреанимационном периоде у больных, перенесших терминальное состояние [8, 9].

Существование тесной взаимосвязи между изменениями структуры мозга и нарушениями его функции обусловило необходимость дальнейшего изучения закономерностей и механизмов развития постгипоксических энцефалопатий. При этом особый интерес представлял анализ природы скрытых и отсроченных нарушений функции мозга, формирующихся на фоне внешнего восстановления неврологического статуса, наличие которых показано и в клинике [15], и в экспериментальных исследованиях [16–18]. Решение этой проблемы потребовало новых методологических подходов, позволяющих определить выраженность и глубину патологических сдвигов как в отдельных нервных клетках, так и в нейрональных популяциях в целом, а также исследовать механизмы и закономерности возникающих структурных нарушений с учетом темпов неврологического восстановления и индивидуально-типологических особенностей ВНД реанимированных животных. С этих позиций представлялось целесообразным разработать метод дифференцированного морфометрического анализа [19], который дает возможность количественно оценить выраженность процессов дистрофического изменения и гибели нейронов, определить глубину повреждения мозга по степени вовлечения в процесс различных элементов нейро-

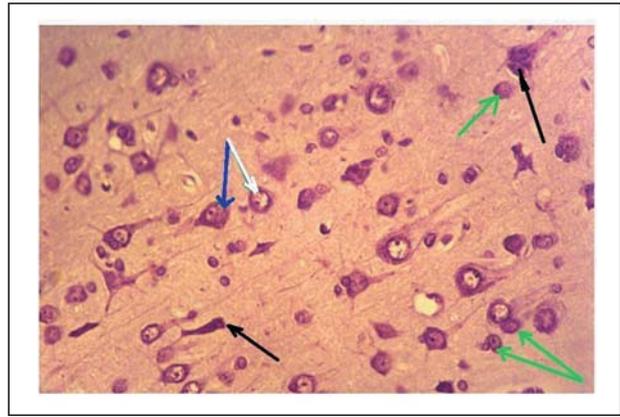
нальных популяций. При этом используется универсальное свойство нервной ткани, имеющее существенное значение для функционирования мозга в норме и при патологии — ее гетерогенность [20, 21]. Морфологическим проявлением гетерогенности нервной ткани является диморфизм нейронов — наличие в одной популяции двух типов нормальных клеток — светлых и темных, характеризующихся отличиями в уровне метаболизма [22, 23]. Следовательно, изучение состояния светлых и темных клеток, анализ особенностей их реакции на воздействие одной и той же этиологии и длительности, изучение внутриклеточных изменений этих двух типов нейронов является патогенетически обоснованным и информативным при анализе механизмов постгипоксической патологии мозга.

Разработанный нами метод морфометрического анализа позволяет определить общую плотность популяции (число нейронов на единицу длины или площади, в зависимости от особенностей структуры каждой области мозга), а также число нейронов разных типов — нормальных (светлых и темных) и морфологически измененных. Учитывая общепринятые представления о важной роли глиальных элементов нервной ткани в метаболическом обеспечении и функционировании нейронов, представлялось необходимым исследовать и изменения нейро-глиальных взаимоотношений. Поэтому при морфометрическом анализе отдельно подсчитываются нейроны разных типов, имеющие сателлитную (перинеурональную) макроглию, и свободные (не имеющие сателлитной глии) нейроны. (Разные типы клеток — светлые, темные и морфологически измененные нейроны, а также сателлитная макроглия — представлены на рис 1. Для примера приведена популяция пирамидных клеток слоя V сенсомоторной коры).

Такой подход дает возможность:

- выявлять изменения, развивающиеся в нейрональных популяциях на разных этапах постреанимационного периода;
- проводить сравнения состояния разных нейрональных популяций при ишемии одной и той же длительности;
- обнаруживать отличия изменений нейрональных популяций в зависимости от длительности периода ишемии и тяжести терминального состояния;
- проводить сравнительный анализ нейрональных популяций с учетом индивидуально-типологических, половых, возрастных или любых других различий;
- оценивать эффекты фармакологических и нейрофизиологических воздействий.

Для изучения постреанимационных изменений мозга нами были выбраны сенсомоторная кора, гиппокамп и мозжечок. Эти отделы ЦНС, согласно общепринятым представлениям, не только



**Рис. 1.** Пирамидные нейроны слоя V сенсомоторной коры. Окраска крезидовым фиолетовым по Нисслю. Увеличение: Об. × 40, Ок. × 10.

Белая и синяя стрелки — нормальные светлая и темная клетки, соответственно. Черные стрелки — морфологически измененные клетки. Зеленые стрелки — сателлитная макроглия.

характеризуются высокой чувствительностью к гипоксии, но и имеют существенное значение в высшей нервной деятельности организма. Проведенные комплексные исследования позволили установить, что в постреанимационном периоде после клинической смерти различной этиологии и длительности формируются существенные изменения нервных клеток, которые имеют продолжительный фазный характер, неодинаково выражены в разных нейрональных популяциях даже в пределах одного отдела мозга и тесно взаимосвязаны с неврологическим восстановлением животных.

С помощью морфометрического анализа установлено, что в постреанимационном периоде даже при отсутствии внешних неврологических нарушений происходят выраженные изменения плотности и состава нейрональных популяций. При этом светлые клетки более реактивны, чем темные, а нейроны с сателлитной глией устойчивее к переходу в морфологически измененное состояние и/или выпадению, чем свободные нейроны. Выявлены этапы перестроек нейрональных популяций после клинической смерти разной этиологии. Установлено, что в постреанимационном периоде спонтанно могут формироваться различные варианты изменений нейрональных популяций, отличающиеся по выраженности, глубине и продолжительности. Так, у реанимированных животных в зависимости от ряда факторов (длительности и тяжести воздействия; чувствительности к ишемии-реперфузии различных элементов нервной ткани и разных нейрональных популяций; индивидуально-типологических и половых особенностей и т. д.) в разных отделах мозга может выявляться:

- развитие дистрофических изменений нейронов без их выпадения (изменение состава популяций) или наличие процесса выпадения (гибели) нейронов (снижение общей плотности популяции);

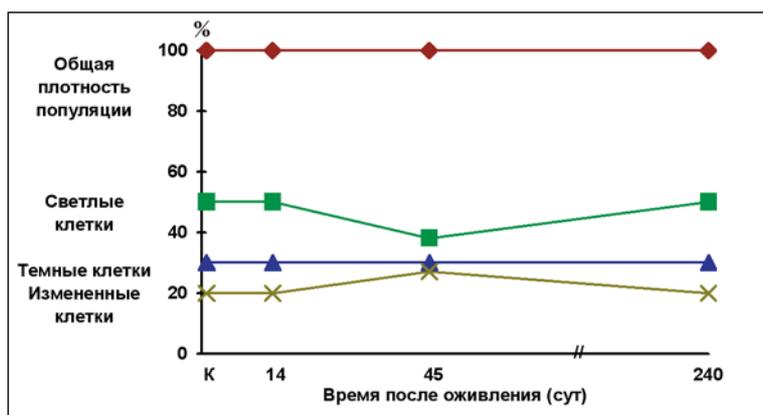


Рис. 2. Плотность и состав популяции клеток Пуркинье медиальной области мозжечка в постреанимационном периоде после 15-минутной остановки сердца у крыс (в % от контроля).

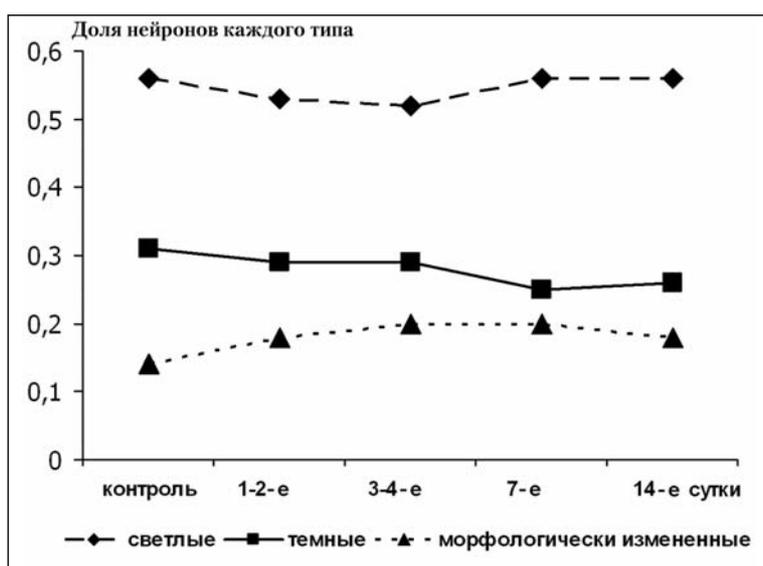


Рис. 3. Изменение состава популяции пирамидных нейронов сектора CA1 гиппокампа в постреанимационном периоде после 12-минутной остановки сердца у крыс.

— раннее или отсроченное возникновение нарушений;

— транзиторный или необратимый характер изменений;

— быстрое кратковременное формирование нарушений без дальнейшего ухудшения или длительное прогрессивное развитие патологических сдвигов.

Некоторые варианты развития постреанимационных изменений состояния нейрональных популяций представлены ниже:

— отсутствие процесса выпадения нейронов даже после длительных сроков остановки кровообращения с развитием дистрофических изменений клеток в раннем постреанимационном периоде и последующей нормализацией состава популяции (рис. 2);

— развитие дистрофических изменений нейронов без нормализации состава популяции при отсутствии процесса выпадения клеток (рис. 3);

— быстрое или отсроченное развитие процесса выпадения нейронов, которое сопровождается дистрофическим изменением клеток (рис. 4 а, б).

Итак, «сценарий» формирования постреанимационных изменений нервных клеток неоднозначен и зависит от многих факторов. Для реализации оптимальных вариантов постреанимационного восстановления, а также для поиска способствующих этому фармакологических и нейрофизиологических воздействий необходимо исследовать закономерности и механизмы постреанимационных перестроек нейрональных популяций, изучать влияние различных эндогенных и экзогенных факторов на этот процесс.

**Взаимосвязь состояния нейрональных популяций с длительностью ишемии и темпами неврологического восстановления животных.**

Результаты морфометрического анализа свидетельствуют о том, что после клинической смерти разной длительности у животных с отсутствием внешних неврологических нарушений в постреанимационном периоде развиваются однотипные и однонаправленные сдвиги плотности и состава нейрональных популяций. Однако, выявляются особенности реакции на более продолжительную ишемию. Они заключаются не в более раннем проявлении изменений, как полагали ранее [24–27], а в глубине обнаруживаемых сдвигов, в степени

вовлечения разных элементов нейрональных популяций в постреанимационный процесс. Так, согласно полученным нами данным, при остановке системного кровообращения, вызванной пережатием сосудистого пучка сердца [28], во всех исследованных нейрональных популяциях удлинение периода ишемии приводит не только к увеличению выраженности процессов выпадения и морфологического изменения нейронов, но и к углублению нарушений (вовлечение в процесс не только реактивных светлых клеток, но и более стабильных — темных) [19, 29, 30].

Существенные различия в состоянии мозга выявлены и между животными с разными темпами восстановления неврологического статуса после ишемии одной и той же длительности. Установлено, что при задержанном восстановлении, нарушения плотности и состава нейрональных популяций всегда выражены сильнее (рис. 4, б) [29].

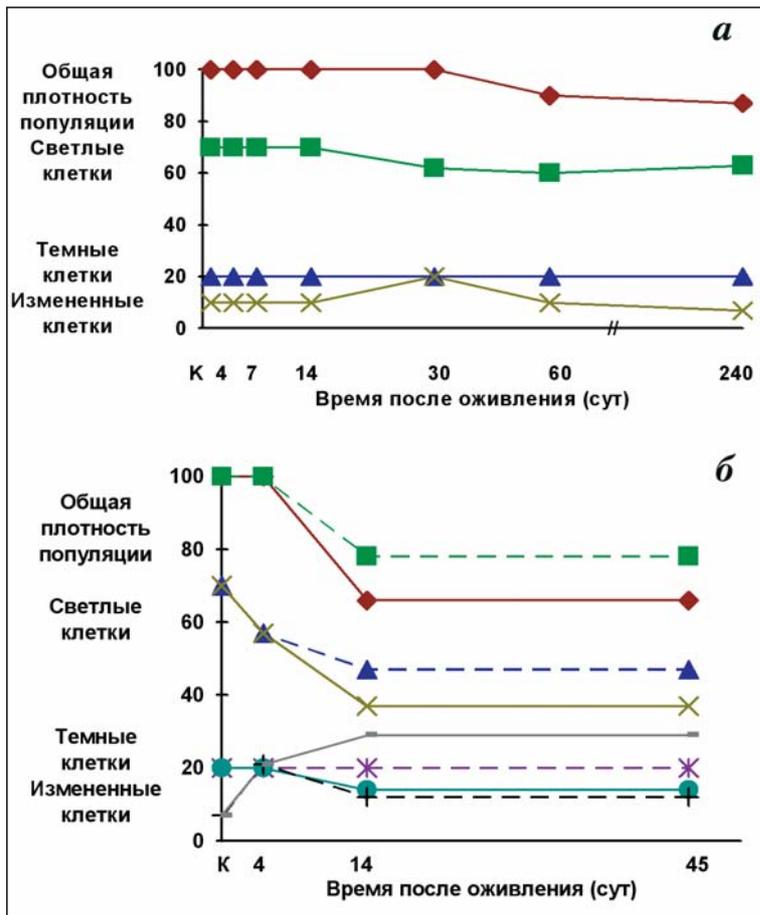


Рис. 4. Плотность и состав популяции нейронов слоя V сенсомоторной коры после 10- (а) и 15- (б) минутной остановки сердца у крыс (в % от контроля). Пунктирная линия — животные с быстрым восстановлением. Сплошная линия — животные с задержанным восстановлением.

Таким образом, состояние нейрональных популяций в постреанимационном периоде не только зависит от длительности ишемии, но и коррелирует с темпами неврологического восстановления животных, определяемыми индивидуальной устойчивостью организма к гипоксии.

Наличие тесных структурно-функциональных взаимосвязей проявляется и в существовании особенностей в состоянии нейрональных популяций у животных с разными типами поведения. Морфометрический анализ позволил установить, что интактные крысы с разным типом поведенческой активности («активные» и «пассивные») характеризуются отличиями по плотности и составу исследованных нейрональных популяций. Существенно, что в постреанимационном периоде после остановки сердца одинаковой длительности, у «активных» животных морфологические повреждения мозга выражены сильнее, чем у «пассивных». Аналогичные отличия выявлены и у животных с различной способностью к обучению [31].

О взаимосвязи функции мозга с состоянием нейрональных популяций в постреанимационном периоде свидетельствует и анализ эффектов ряда фармакологических воздействий. Оказалось, что од-

нократное применение сразу после успешной сердечно-легочной реанимации ряда нейропептидов и гормонов позволяет предотвратить и/или уменьшить выраженность процессов дистрофического изменения и гибели клеток в различных нейрональных популяциях, что сопровождается снижением постреанимационной летальности, ускорением темпов неврологического восстановления, и нормализацией ряда показателей врожденных форм поведения [32–35].

При анализе изменений плотности и состава нейрональных популяций наиболее важными представляются данные о том, что эти нарушения возникают и длительно развиваются в ходе постреанимационного процесса, что может быть основой для формирования отсроченных постгипоксических энцефалопатий. Длительное фазное развитие постреанимационных изменений нейрональных популяций показано и при ультраструктурных исследованиях [36]. Взаимосвязь постреанимационных изменений структуры мозга с нарушениями его функции обуславливает необходимость поиска механизмов перестроек нейрональных популяций, формирующихся даже при внешнем восстановлении неврологического статуса.

#### Значение глиальных элементов нервной ткани в постреанимационном процессе.

Важную роль в формировании постреанимационных изменений мозга играют макроглиальные элементы нервной ткани. Активно реагируя на ишемическое воздействие, глия способствует поддержанию гомеостаза нейрональных популяций, а изменения ее состояния вносят существенный вклад в развитие, течение и исход постреанимационного процесса.

Согласно результатам морфометрического анализа, наличие сателлитной макроглии обеспечивает повышенную устойчивость нейронов к процессам морфологического изменения и/или выпадения (гибели). Этот факт согласуется с данными [37], свидетельствующими о необходимости обеспечения нейрона нормальным числом глиальных клеток для быстрого восстановления его структурно-метаболических свойств после ишемии. В ходе специальных исследований нами было выявлено существенное увеличение числа сателлитных глиальных клеток на ранних стадиях после оживления, что способствовало предупреждению развития нарушений плотности и состава нейрональных популяций на данном этапе постреанимационного

периода. Значение этого феномена состоит, очевидно, в метаболическом обеспечении и предохранении нейронов, функционирующих в постишемических условиях. Классические представления о функционально-метаболическом единстве нейрона и глии [38] подтверждаются многочисленными данными о важной роли макроглии в выработке нейротрофических факторов, в регуляции действия возбуждающих аминокислот и поддержании постоянства ионного состава внеклеточной среды, в обеспечении трофики нейрона, а также в нейротрансмиссии [39–43]. Значение сателлитной макроглии в поддержании гомеостаза нейрональных популяций подтверждают и результаты, полученные нами при исследовании мозга реанимированных животных, леченных нейропептидами [32]. Оказалось, что применение окситоцина или окситоцина с эстрадиолом сразу после успешной сердечно-легочной реанимации способствует увеличению числа сателлитных глиальных клеток в различных нейрональных популяциях. Это приводит к снижению выраженности процесса дистрофического изменения нейронов, предотвращает их гибель в наиболее ранимых отделах мозга (клетки Пуркинье латеральной области мозжечка) даже после длительной остановки сердца (15 мин) и сопровождается ускорением неврологического восстановления животных.

Существенный вклад в развитие постреанимационного процесса вносят также изменения состояния самих глиальных элементов нервной ткани. Иммуноцитохимические исследования [44] позволили выявить постреанимационные сдвиги иммунореактивности к маркеру реактивных астроцитов — кислому глиальному фибриллярному белку (КГФБ). Так, на 4-е сутки после 10-минутной остановки сердца обнаружено резкое увеличение иммунореактивности к КГФБ фиброзных астроцитов белого вещества мозга и появление иммунореактивных астроцитов в сером веществе разных отделов мозга (I, VI слои сенсомоторной коры, зубчатая извилина гиппокампа, пирамидный слой секторов СА3-СА4 гиппокампа, зернистый слой мозжечка). После 15-минутной остановки сердца изменения астроцитов были более резкими и распространенными. Между 4–7-ми сут постреанимационного периода иммунореактивность астроцитов белого вещества мозга к КГФБ снижалась, но оставалась выше контрольного уровня. В сером веществе мозга немногочисленные иммунореактивные астроциты обнаруживались только в VI слое коры, секторе СА4 гиппокампа и в зернистом слое мозжечка.

Итак, в постреанимационном периоде происходят существенные изменения состояния астроцитарной глии. В развитие представлений, сформировавшихся при исследованиях на модели изолированной ишемии мозга [45], полученные

нами данные свидетельствуют об усилении иммунореактивности астроцитов с увеличением длительности ишемии, а также о взаимосвязи феномена активации астроцитов с определенной стадией постреанимационного процесса.

#### **Значение процесса синтеза белка в постреанимационных изменениях нейрональных популяций.**

Согласно современным представлениям, среди механизмов постишемического повреждения нейронов, наряду с нарушениями энергетического метаболизма, воздействием свободных радикалов и/или перекисного окисления липидов, нарушениями ионного гомеостаза и обмена фосфолипидов, действием возбуждающих аминокислот, одними из наиболее существенных считаются нарушения белкового метаболизма [46–49]. Согласно существующим представлениям, синтез белка имеет важнейшее значение в функционировании клетки, а его изменения играют огромную роль как в повреждении нейрона, так и в его пластических изменениях после ишемии [20]. Генерализованное подавление синтеза белка связывают с расстройствами, происходящими на уровне трансляции, развивающимися в течение нескольких минут после ишемии [50, 47].

Полученные нами данные свидетельствуют о существенных постреанимационных нарушениях процесса синтеза белка, формирующихся и на уровне транскрипции. Так, установлено [51–53], что в постреанимационном периоде после остановки сердца у крыс с внешним восстановлением неврологического статуса развиваются изменения транскрипционной активности ядрышкового и внеядрышкового хроматина нейронов разных слоев сенсомоторной коры (III, IV, V) и клеток Пуркинье мозжечка. Эти сдвиги проявляются уже через 1 ч после оживления и носят фазный характер. Выявлены существенные отличия в характере постреанимационных сдвигов транскрипционной активности хроматина светлых и темных нейронов, исходно (у интактных животных) не различающихся по уровню матричной активности, причем светлые клетки характеризуются как более реактивные. Светлые клетки оказались более лабильными и при постреанимационных изменениях размеров их ядра, цитоплазмы, сухой массы [54] и интенсивности синтеза белка [55].

Выраженные отличия по уровню транскрипционной активности хроматина, как у интактных, так и у реанимированных животных, обнаружены также между нейронами разных слоев коры. Вместе с тем, проведенные исследования свидетельствуют о принципиальном сходстве реакции разных типов нейронов на ишемию, вызванную остановкой сердца. Установлено, что на более поздних сроках постреанимационного периода, несмотря на наличие некоторых различий в выра-

женности сдвигов матричной активности хроматина, их направленность и динамика одинаковы: во всех исследованных нейрональных популяциях на 4-е сут происходит значительное увеличение матричной активности хроматина ядер нейронов, а к 7-м сут — резкое падение.

Исследования интенсивности синтеза белка в ткани мозга выявили прямую корреляцию постреанимационных изменений транскрипционной активности хроматина с уровнем синтеза белка [56]. При этом обнаружена взаимосвязь интенсивности синтеза белка в ткани мозга с полнотой и темпами неврологического восстановления животных. Выявлено, что для полноценного восстановления неврологического статуса необходим подъем уровня синтеза белка на определенном этапе постреанимационного процесса. Результаты автордиографического исследования, так же как и данные биохимического анализа, свидетельствуют об увеличении интенсивности синтеза белка в нервных клетках у животных с быстрым восстановлением после реанимации [55]. При этом выявлена градиация вовлечения элементов нервной ткани в постреанимационный процесс, аналогично тому, как это было показано при морфометрическом анализе. В результате, одинаковая суммарная интенсивность синтеза белка в ткани мозга в каждой популяции достигается разной ценой: чем больше ее элементов вовлекается в процесс, тем чувствительнее оказывается в дальнейшем популяция к развитию постреанимационных повреждений. Полученные факты указывают на взаимосвязь селективной ранимости нейрональных популяций и их различных элементов с особенностями репаративных изменений, обусловленных состоянием белоксинтезирующей системы нервных клеток. Следовательно, постреанимационные изменения нейронов связаны не только с нарушением синтеза белка, но и с особенностями реализации компенсаторных возможностей популяции.

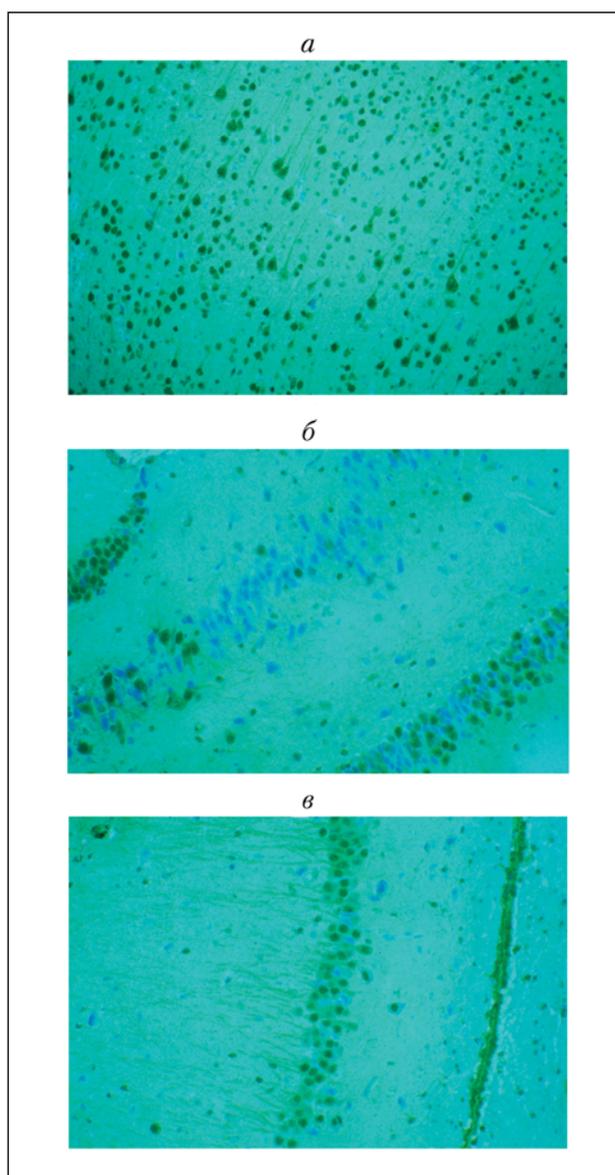
Подъем уровня синтеза белка позволяет на определенном этапе постреанимационного процесса обеспечить сохранение плотности и состава нейрональных популяций, а его снижение, свидетельствующее о развитии новых отсроченных нарушений белкового метаболизма мозга, сопровождается формированием нарушений состава и плотности нейрональных популяций даже при внешнем восстановлении неврологического статуса реанимированных животных.

Уровень белкового метаболизма играет важную роль и в реализации индивидуально-типологических особенностей организма. Как было отмечено выше, в постреанимационном периоде у обучившихся животных в сравнении с необучившимися мозг повреждается сильнее. Интерферометрические исследования высоко чувствительных к гипоксии пирамидных нейронов гиппокампа позволили устано-

вить [31], что интактные необучившиеся животные в сравнении с обучившимися характеризуются повышенным содержанием белка в пирамидных клетках секторов CA1 и CA4 гиппокампа. У реанимированных животных, при наличии выраженных постреанимационных сдвигов, сохранялась та же закономерность: необучившиеся животные характеризовались повышенным содержанием белка в сравнении с обучившимися. Ранее аналогичные отличия были выявлены при исследовании белкового метаболизма нейронов сенсомоторной коры у крыс с различной двигательной активностью: у «пассивных» животных в сравнении с «активными» содержание белка было повышенным [57]. Поскольку уровень двигательной активности является важным фактором успешности обучения, совокупность приведенных фактов дает основание полагать, что выявленные между обучившимися и необучившимися крысами отличия по содержанию белка в нейронах являются характерным свойством, изначально присущим животным с разной способностью к обучению. Следовательно, более высокая устойчивость к ишемии-реперфузии нейронов необучившихся крыс в сравнении с обучившимися может быть связана с наличием «запаса прочности» в виде повышенного содержания белка у интактных животных, благодаря чему даже в случае развивающегося в постреанимационном периоде уменьшения содержания белка, их «преимущество» сохраняется.

Итак, процесс синтеза белка играет ведущую роль в развитии постреанимационных изменений состояния мозга. Полнота и темпы неврологического восстановления животных, селективная ранимость нейронов, индивидуально-типологические отличия в устойчивости к гипоксии тесно связаны с уровнем синтеза белка, с реактивностью белоксинтезирующей системы нервных клеток.

Большое значение в развитии постишемической патологии мозга имеют не только количественные, но и качественные сдвиги в процессе синтеза белка, а именно — изменение спектра синтезируемых белков [58–60]. Так например, в гиппокампе крыс через 4, 24, 72 часа после 15-минутной изолированной ишемии мозга найдено 1,7-кратное снижение экспрессии 34 из 374 исследованных генов и 1,7-кратное повышение экспрессии 57 генов. В группу индуцированных входили гены, вовлеченные в синтез белка, проапоптотические и антиапоптотические гены, гены немедленного ответа, гены мембранных рецепторов, белков ионных каналов, ферментов и т. д. [61]. В связи с этим, представляется весьма перспективным развиваемое нами в последнее время направление исследований, связанное с изучением иммунореактивности нервных клеток к различным белкам, имеющим существенное значение для функционирования мозга в постишемических условиях (стресс-белки, нейротрофические факторы и т. д.). Высоко чувствительные



**Рис. 5. Иммунореактивность к HSP70 в различных нейрональных популяциях у intactных крыс. (Непрямой пероксидазно-антипероксидазный метод с окраской гематоксилином).**

*a* — высокая иммунореактивность к HSP70 популяции пирамидных клеток слоя V сенсомоторной коры; *б* — низкая иммунореактивность к HSP70 популяции пирамидных клеток сектора CA4 гиппокампа; *в* — умеренная иммунореактивность к HSP70 популяции пирамидных клеток сектора CA1 гиппокампа.

методы иммуноцитохимии позволяют оценить уровень экспрессии изучаемого белка в конкретных клеточных элементах. Количественные иммуноцитохимические исследования, проводимые с учетом гетерогенности нервной ткани, дают возможность:

- проводить оценку иммунореактивности различных клеточных элементов и нейрональных популяций в целом и выявлять различия между ними;

- обнаруживать особенности экспрессии изучаемых белков, связанные с индивидуально-типологическими и половыми отличиями структурно-функционального состояния мозга;

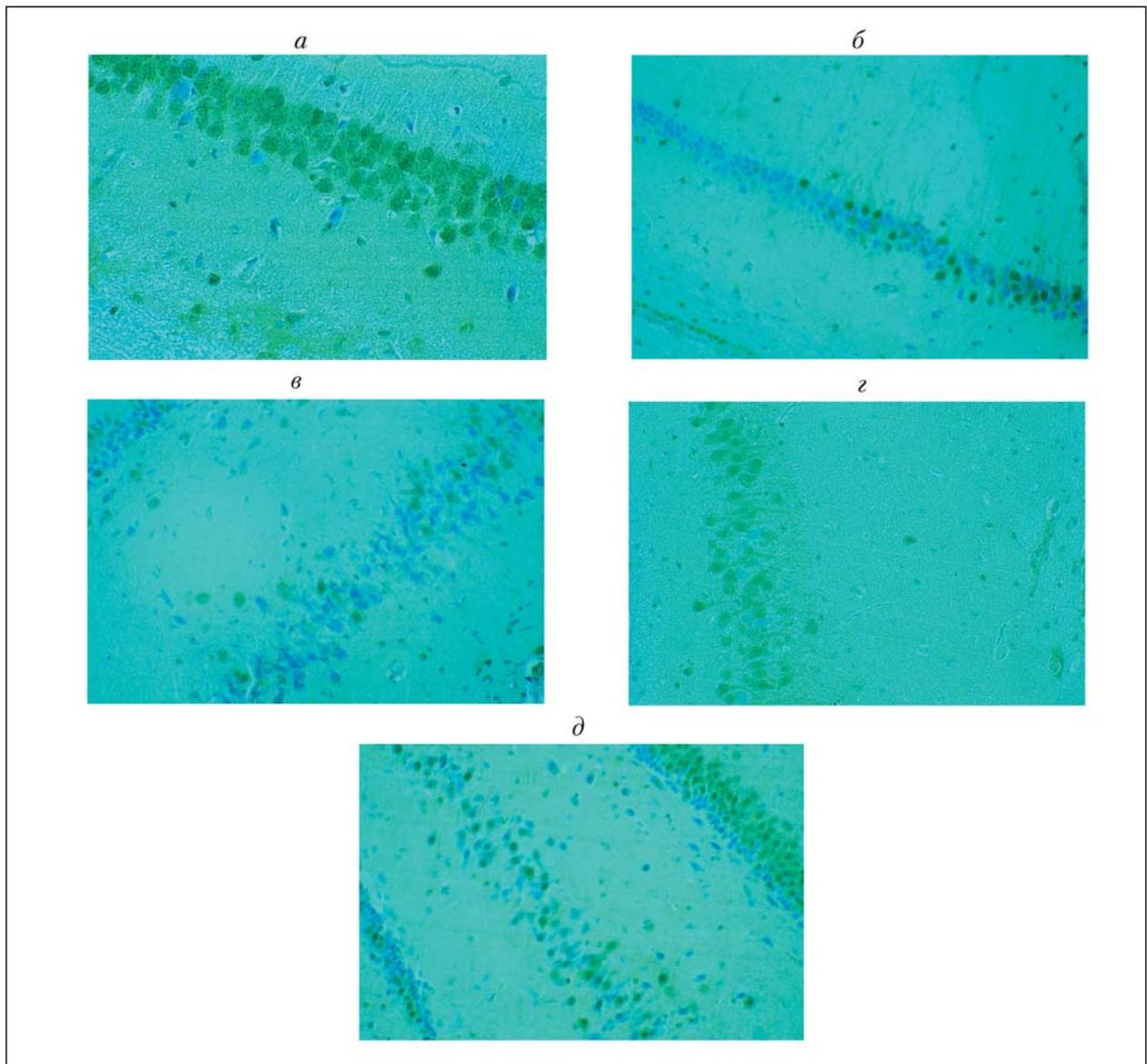
- оценивать эффекты различных фармакологических и нейрофизиологических воздействий;

- исследовать динамику постреанимационных изменений в различных нейрональных популяциях после клинической смерти разной этиологии и длительности;

- изучать взаимосвязи между развитием дистрофических изменений нервных клеток и сдвигами их иммунореактивности к определенным белкам.

Проведенное нами иммуноцитохимическое исследование белков теплового шока (HSP) с помощью непрямого пероксидазно-антипероксидазного метода с использованием поликлональных антител к HSP70 (DAKO, Denmark) позволило получить новые данные об их значении в постреанимационной патологии мозга. Согласно существующим представлениям, HSP — хороший индикатор ишемического стресса, но не всегда маркер нейронального выживания [62]. По мнению других авторов [63], эти белки являются нейропротекторами. В постишемическом периоде практически всегда исследовалась экспрессия индуцибельной формы HSP [64, 45]. Значение исходного уровня иммунореактивности к HSP нейрональных популяций в их устойчивости к ишемии-реперфузии оставалось неясным. Не установлено также, имеется ли взаимосвязь процесса развития дистрофических изменений нейронов со сдвигами иммунореактивности к HSP в постреанимационном периоде.

Полученные нами результаты иммуноцитохимических исследований позволили установить, что нейрональные популяции разных отделов мозга существенно отличаются не только по направлению и выраженности постреанимационных сдвигов иммунореактивности к HSP, но и по исходному содержанию иммунореактивных клеток. Так, у intactных крыс в слое V коры подавляющее большинство нейронов характеризуется интенсивной экспрессией HSP, а в секторе CA4 гиппокампа только небольшая часть клеток иммуноположительна (рис. 5 *a, б*). В секторе CA1 гиппокампа большинство нейронов иммунореактивны к HSP, но их доля в популяции меньше, чем в коре (рис. 5, *в*). У реанимированных крыс в слое V коры доля иммунореактивных нейронов резко уменьшается уже через 1–2 сут после оживления, остается сниженной на 7-е сутки и нормализуется только к 14-м сут постреанимационного периода. В противоположность этому, в гиппокампе у реанимированных животных доля иммунореактивных нейронов резко возрастает, причем в секторе CA4 эти изменения возникают раньше и сохраняются дольше, чем в секторе CA1. Так, в секторе CA1 иммунореактивность популяции пирамидных клеток существенно увеличивается только к 3–4-м суткам постреанимационного периода, но уже на 7-е сутки падает ниже контрольного уровня (рис. 6 *a, б*). В секторе CA4 количество



**Рис. 6. Изменения иммунореактивности к HSP70 в постреанимационном периоде.**

*а* — резкое увеличение иммунореактивности к HSP70 в популяции пирамидных клеток сектора CA1 гиппокампа на 3–4-е сут постреанимационного периода; *б* — падение иммунореактивности к HSP70 в популяции пирамидных клеток сектора CA1 гиппокампа на 7-е сут постреанимационного периода; *в* — увеличение иммунореактивности к HSP70 в популяции пирамидных клеток сектора CA4 гиппокампа на 1–2-е сут постреанимационного периода; *з* — резкое увеличение числа иммунореактивных нейронов в популяции пирамидных клеток сектора CA4 гиппокампа на 7-е сут постреанимационного периода; *д* — повышенная в сравнении с контролем иммунореактивность к HSP70 в популяции пирамидных нейронов сектора CA4 гиппокампа на 14-е сут постреанимационного периода.

иммунореактивных нейронов в популяции резко возрастает уже к 1-м суткам постреанимационного периода, достигает максимума к 7-м суткам и остается повышенным даже на 14-е сутки (рис. 6 *в, з, д*).

Увеличение содержания иммунореактивных клеток в гиппокампе на ранних сроках постреанимационного периода, по-видимому, обусловлено индукцией синтеза Hsp72, поскольку в отличие от конститутивной формы белка теплового шока (Hsp73), его индуцибельная форма (Hsp72) в норме не выявляется в головном мозге крысы [65]. Данные о повышении уровня экспрессии Hsp72 получены и на моделях изолированной ишемии мозга [66, 65], а также после остановки сердца от электротравмы [62].

Сопоставление данных морфометрического и иммуноцитохимического анализа позволило выявить взаимосвязь между выраженностью постреанимационных изменений нейрональных популяций и уровнем их иммунореактивности к HSP. Установлено, что увеличение числа морфологически измененных нейронов в популяции сопровождается повышением доли иммунопозитивных клеток, что позволяет рассматривать иммунореактивность к HSP как показатель выраженности дистрофических изменений в нейрональной популяции. Вместе с тем дальнейшее углубление патологических изменений происходит на фоне резкого снижения доли иммунореактив-

ных клеток в нейрональной популяции, что указывает на протективные свойства HSP.

Значение индуцибельной формы белка теплового шока как нейропротектора было показано и при исследованиях на различных моделях изолированной ишемии мозга [67, 68, 65] и, в частности, при развитии феномена ишемической толерантности [66, 48, 69], а также у HSP-трансгенных животных [67, 68, 70, 71]. Механизм, с помощью которого HSP осуществляют защиту нейронов, связан, по-видимому, с его действием, направленным на утилизацию и репарацию поврежденных белков [72]. Установлено, что HSP ингибируют процесс апоптоза, предотвращая протеолитическую активацию каспаз — главных эффекторов запрограммированной клеточной смерти [73]. Показано также значение HSP в развитии синаптической и нейрональной пластичности при ишемии [65].

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что важную роль в устойчивости нейрональных популяций к развитию постишемических изменений играет не только индуцибельная, но и конститутивная форма белка теплового шока. Согласно результатам проведенных исследований, в слое V сенсомоторной коры мозга, где постреанимационные изменения были минимальными, исходное содержание HSP оказалось гораздо более высоким, чем в гиппокампе. При этом популяция пирамидных клеток сектора CA4 гиппокампа, менее устойчивая к постреанимационным повреждениям, в сравнении с популяцией пирамидных клеток сектора CA1, исходно характеризовалась самым низким содержанием HSP-иммунореактивных нейронов. Следовательно, можно полагать, что высокое содержание в нейрональной популяции клеток, экспрессирующих конститутивную форму HSP, обеспечивает ее большую устойчивость к ишемии-реперфузии.

Таким образом, значение HSP в поддержании гомеостаза нейрональных популяций, более сложно и многофакторно, чем полагали ранее, и, по-видимому, не ограничивается только чисто нейропротективными свойствами. Высокое исходное содержание HSP коррелирует с устойчивостью нейрональной популяции к постреанимационным изменениям; повышение доли дистрофически измененных клеток сопровождается увеличением числа иммунореактивных нейронов, а развитие новых патологических процессов происходит на фоне резкого снижения числа иммунореактивных элементов популяции.

#### Литература

1. *Неговский В. А., Гурвич А. М.* Постреанимационная болезнь — новая нозологическая единица. Реальность и значение. В кн.: Экспериментальные, клинические и организационные проблемы общей реаниматологии. М.: НИИОР; 1996. 3—10.
2. *Неговский В. А., Мороз В. В.* Актуальные проблемы реаниматологии на рубеже XXI века. В кн.: Тез. докл. 2 Рос. конгр. по патофизиологии, 9—12 окт. 2000 г. М.: Медицина; 2000. 302.

В перспективе предполагается провести иммуногистохимические исследования ряда нейронспецифических белков, а также нейротрофических и стресс-индуцируемых факторов, акцентируя внимание на следующих моментах:

- исходных отличиях иммунореактивности различных элементов нервной ткани и нейрональных популяций в целом;
- динамике постреанимационных изменений иммунореактивности к этим белкам и ее сопоставления с этапами развития дистрофических изменений нервных клеток;
- поиске индивидуально-типологических и половых отличий паттерна постреанимационных изменений иммунореактивности.

Такие исследования, очевидно, позволят подойти к разработке новых технологий, позволяющих регулировать экспрессию изучаемых белков с целью усиления компенсаторно-репаративных и ослабления деструктивных изменений нервных клеток в постреанимационном периоде.

#### Заключение

Изложенные в настоящем сообщении факты свидетельствуют о том, что даже при отсутствии грубых неврологических расстройств в постреанимационном периоде формируется и длительно развивается сложный комплекс изменений, которые обуславливают уязвимость мозга и могут стать причиной постигипоксических энцефалопатий: нарушаются плотность и состав нейрональных популяций, развиваются сдвиги нейро-глиальных взаимоотношений, меняется состояние макроглии серого и белого вещества мозга, выявляются сдвиги транскрипционной активности хроматина и интенсивности синтеза белка, изменяется иммунореактивность нейрональных популяций к белкам теплового шока. Выявленные закономерности, динамика и механизмы постреанимационных изменений состояния нейрональных популяций представляются существенными для разработки патогенетически обоснованной терапии и профилактики постигипоксических энцефалопатий. Разработанные нами методы и подходы к анализу состояния нейрональных популяций могут быть использованы для исследования постреанимационных структурно-функциональных изменений ЦНС, а также для развития экспериментальных технологий, направленных на защиту мозга при ишемии — реперфузии.

3. *Романова Н. П.* Морфологические изменения в головном мозгу и внутренних органах после длительной гипотензии. Арх. патологии 1962; 10: 57—63.
4. *Романова Н. П.* Морфологические изменения в головном мозгу и внутренних органах собак, перенесших клиническую смерть в условиях гипотермии. Арх. патологии 1966; 6: 69—72.
5. *Романова Н. П.* Морфологические изменения головного мозга и внутренних органов при терминальных состояниях. В кн.: Неговский В. А. (ред.) Основы реаниматологии. Ташкент: Медицина; 1977. 156—177.

6. Романова Н. П., Прозоровская Г. П. Морфологические изменения в головном мозгу собак, перенесших клиническую смерть, вызванную механической асфиксией. Судебно-медицинская экспертиза 1966; 1: 10–14.
7. Миротворская Г. Н. Гистохимия постреанимационных изменений в головном мозге. Анестезиология и реаниматология 1979; 5: 53–56.
8. Миротворская Г. Н. Морфологические изменения ткани центральной нервной системы. В кн.: Неговский В. А., Гурвич А. М., Золотокрылина Е. С. Постреанимационная болезнь. М.: Медицина; 1979. 226–236.
9. Миротворская Г. Н. Топический и морфометрический анализ изменений в мозге через месяц после оживления. В кн.: Горизонтов П. Д., Гурвич А. М. (ред.) Современные проблемы реаниматологии. К 70-летию со дня рождения В. А. Неговского. М.: Медицина; 1980. 68–74.
10. *Mirovtovskaya G. N.* Histochemistry of the post-resuscitation changes in the brain. Resuscitation 1979; 7 (3–4): 263–270.
11. Гурвич А. М., Романова Н. П., Мутускина Е. А. Изменения ЭЭГ и количественная оценка степени неврологического повреждения после полного временного прекращения кровообращения в организме. Журн. высшей нервной деятельности им. Н. П. Павлова 1971; 21 (4): 802–809.
12. *Gurvitch A. M., Romanova N. P., Mutuskina E. A.* Quantitative evaluation of brain damage resulting from circulatory arrest to the central nervous system or the entire body: I. Electroencephalographic and histological evaluation of the severity of permanent post-ischemic damage. Resuscitation 1972; 1: 205–218.
13. Кожура В. Л., Миротворская Г. Н., Молчанова Л. В., Пылова С. И. Влияние продолжительных инфузий полиглобулина в постреанимационном периоде на метаболические и морфологические характеристики мозга. Бюл. эксперим. биологии и медицины 1978; 12: 668–671.
14. Кожура В. Л., Миротворская Г. Н., Молчанова Л. В. и др. Оценка постреанимационных изменений в центральной нервной системе после длительной гиповолемической гипотензии. Анестезиология и реаниматология 1979; 3: 61–65.
15. Алексеева Г. В., Гурвич А. М., Семченко В. В. Постреанимационная энцефалопатия. Омск; 2002.
16. Гурвич А. М., Мутускина Е. А., Заржецкий Ю. В. Отсроченные постреанимационные дегенеративные изменения в мозге и некоторые пути исследования их патогенеза. Анестезиология и реаниматология 1994; 5: 6–9.
17. Заржецкий Ю. В., Аврущенко М. Ш., Мутускина Е. А., Трубина И. Е. Функциональная и структурная характеристики обучения на положительный и отрицательный стимул у реанимированных крыс. Бюл. эксперим. биологии и медицины 2000; Приложение 2: 9–11.
18. Назаренко И. В., Аврущенко М. Ш., Волков А. В. и др. Эффекты синтетического пептида с ноотропной активностью в постреанимационном периоде после клинической смерти. Бюл. эксперим. биологии и медицины 2000; Приложение 2: 51–56.
19. Аврущенко М. Ш. Изменение гетерогенных нейронных популяций в постреанимационном периоде после остановки сердца у крыс. Анестезиология и реаниматология 1994; 5: 41–44.
20. *Lipton P., Raley-Susman K. M.* Autoradiographic measurements of protein synthesis in hippocampal slices from rats and guinea pigs. Methods 1999; 18 (2): 127–143.
21. *Welch J. P., Yuen G., Placantonakis D. G. et al.* Why do Purkinje cells die so easily after global brain ischemia? Aldolase C, EAAT4 and cerebellar contribution to posthypoxic myoclonus. Adv. Neurol. 2002; 89: 331–359.
22. Нечаева Н. В., Новикова Т. Е., Юровицкий Ю. Г. и др. Периодичность метаболической активности гепатоцитов в культуре. Изв. АН СССР Сер. биологии 1993; 3: 341–345.
23. Саркисов Д. С. Структурные основы надежности биологических систем. Арх. патологии 1994; 56 (5): 4–7.
24. *Ito U., Spatz M., Walker J., Klatzo I.* Experimental cerebral ischemia in Mongolian gerbils. I. Light microscopic observations. Acta Neuropathol. (Berl.) 1975; 32: 209–223.
25. *Ito I., Klatzo I.* Foreword. Maturation phenomenon in cerebral ischemia. Berlin et al.: Springer-Verlag; 1992: Y–YII.
26. *Radovsky A., Safar P., Sterz F. et al.* Regional prevalence and distribution of ischemic neurons in dog's brains 96 hours after cardiac arrest of 0–20 minutes. Stroke 1995; 26: 2127–2134.
27. *Vaagenes P., Ginsberg M., Ebmeyer U. et al.* Cerebral resuscitation from cardiac arrest: Pathophysiologic mechanisms. Crit. Care Med. 1996; 24 (Suppl.): 57–68.
28. Корпачев В. Г., Лысенков С. П., Тель Л. З. Моделирование клинической смерти и постреанимационной болезни у крыс. Патол. физиология и эксперим. терапия 1982; 3: 78–80.
29. Аврущенко М. Ш., Волков А. В. Механизмы формирования скрытых и отсроченных постреанимационных энцефалопатий на уровне нейрональных популяций. Вестн. РАМН 1997; 10: 26–32.
30. Аврущенко М. Ш., Саморукова В. В., Мороз В. В. и др. Развитие постреанимационных морфологических изменений нейронов гиппокампа и мозжечка: общие закономерности и особенности. Патол. физиология и эксперим. терапия 2003; 2: 27–30.
31. Аврущенко М. Ш., Герштейн Л. М., Саморукова И. В., Заржецкий Ю. В. Постреанимационные изменения нейрональных популяций гиппокампа у крыс с различной способностью к обучению. Бюл. эксперим. биологии и медицины 2001; 132 (10): 382–386.
32. 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.
33. Назаренко И. В., Аврущенко М. А., Каменский А. А. и др. Функционально-морфологическая оценка влияния регуляторного пептида кинорфина на состояние ЦНС в постреанимационном периоде. Патол. физиология и эксперим. терапия 1999; 2: 31–33.
34. Горенкова Н. А., Назаренко И. В., Саморукова И. В. и др. Коррекция постреанимационных нарушений поведенческих реакций мексидолом и кинорфином. Анестезиология и реаниматология 2002; 6: 63–66.
35. Волков А. В., Горенкова Н. А., Назаренко И. В. и др. Влияние сандостатина на функционально-структурное восстановление центральной нервной системы после клинической смерти. Анестезиология и реаниматология 2003; 6: 55–57.
36. Саморукова И. В., Захарова О. В., Туманов В. П., Аврущенко М. Ш. Динамика изменения клеток Пуркинье мозжечка в постреанимационном периоде: морфометрический и ультраструктурный анализ. Бюл. эксперим. биологии и медицины 2000; 129 (1): 103–108.
37. Пермяков Н. К., Хучуа А. В., Туманский В. А. Постреанимационная энцефалопатия. М.: Медицина; 1986.
38. Ройтбак А. И. Глия и ее роль в нервной деятельности. СПб.: Наука; 1993.
39. *Alvarez-Maubecin V., Garcia-Hernandez F., Williams J., Van Bockstaele* Functional coupling between neurons and glia. J. Neurosci. 2000; 20: 4091–4098.
40. *Amzica F.* In vivo electrophysiological evidences for cortical neuron-glia interactions during slow (<1Hz) and paroxysmal sleep oscillations. J. Physiol. (Paris) 2002; 96: 209–219.
41. *Simard M., Nedergaard M.* The neurobiology of glia in the context of water and ion homeostasis. Neuroscience 2004; 129: 877–896.
42. *Hanani M.* Satellite glial cells in sensory ganglia: from form to function. Brain Res. Rev. 2005; 48: 457–476.
43. *Thippeswamy T., McKay J., Morris R. et al.* Glial-mediated neuroprotection: evidence for the protective role of the NO-cGMP pathway via neuron-glia communication in the peripheral nervous system. Glia 2005; 49: 197–210.
44. Аврущенко М. Ш., Соломатина Т. М., Гурвич А. М., Викторов И. В. Изменение состояния глии в различных отделах мозга крыс после остановки системного кровообращения. Бюл. эксперим. биологии и медицины 1992; 114 (8): 176–179.
45. *Petito C. K., Olarte J. P., Roberts B. et al.* Selective glial vulnerability following transient global ischemia in rat brain. J. Neuropathol. Exp. Neurol. 1998; 57: 231–238.
46. *Hara H., Sukamoto T., Kogure K.* Mechanism and pathogenesis of ischemia-induced neuronal damage. Progress in Neurobiol. 1993; 40: 645–670.
47. *Lipton P.* Ischemic cell death in brain neurons. Physiol. Rev. 1999; 79 (4): 1431–1568.
48. *Neuman R. W.* Molecular mechanisms of ischemic neuronal injury. Ann. emerg. med. 2000; 36 (5): 483–505.
49. *White B., Sullivan J., DeGracia D. et al.* Brain ischemia and reperfusion: molecular mechanisms of neuronal injury. J. Neurol. Sci. 2000; 179: 1–33.
50. *Hossmann K. A.* Disturbances of cerebral protein synthesis and ischemic cell death. In: K. Kogure, K. A. Hossmann, B. Siesjo (eds.). Progress in brain research 1993; 96: 161–177.
51. Аврущенко М. Ш., Бульчук О. В., Григорьева А. В. и др. Структурно-функциональное состояние хроматина нейронов коры большого мозга после остановки кровообращения у крыс. Арх. анатомии, гистологии и эмбриологии 1990; 98 (1): 42–48.
52. Аврущенко М. Ш., Бульчук О. В., Григорьева А. В., Ярыгин В. Н. Изменение структурно-функционального состояния хроматина нейронов коры больших полушарий крыс в раннем постреанимационном периоде. Бюл. эксперим. биологии и медицины 1990; 79 (4): 402–405.
53. Аврущенко М. Ш., Бульчук О. В., Григорьева А. В. и др. Динамика транскрипционной активности хроматина клеток Пуркинье мозжечка после остановки системного кровообращения. Бюл. эксперим. биологии и медицины 1991; 111 (3): 232–235.
54. 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.

55. *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.
56. *Аврущенко М. Ш., Маршак Т. Л., Фатеева В. И. и др.* Интенсивность синтеза белка в различных областях мозга крыс, перенесших остановку системного кровообращения. *Анестезиология и реаниматология* 1993; 2: 43–46.
57. *Герштейн Л. М., Камышева А. С., Чеботарева Т. Л. и др.* Морфомическая характеристика мозга крыс линии Вистар, различающихся по локомоторной активности в открытом поле. *Журн. высшей нервной деятельности* 1991; 41 (2): 300–304.
58. *Yao X-H., Yu H. -V., Koide S., Li X. -J.* Identification of a kay protein associated with cerebral ischemia. *Brain Res.* 2003; 967 (1–2): 11–18.
59. *Kiprianova I., Schindovski K., von Bollen und Halbach O. et al.* Enlarged infarct volume and loss of BDNF mRNA induction following brain ischemia in mice lacking FGF-2. *Exp. Neurol.* 2004; 189 (2): 252–260.
60. *Liu M., Alkaed N.* Hypoxic preconditioning and tolerance via hypoxia inducible factor (HIF) 1 $\alpha$ -linked induction of P450 2C11 epoxide-nase in astrocytes. *J. Cereb. Blood Metab.* 2005; 25 (8): 939–948.
61. *Jin K., Mao X., Eshoo M. et al.* Microarray analysis of hippocampal gene expression in global cerebral ischemia. *Ann. Neurol.* 2001; 50 (1): 93–103.
62. *Bottiger B. W., Schmitz B., Wiessner C. et al.* Neuronal stress response and neuronal cell damage after cardiopulmonary arrest in rats. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1998; 18: 1077–1087.
63. *Kita T.* The role of heat shock proteins on the disordered tissues: implication for the pathogenesis and diagnostics in the forensic practice. *Nippon Hoigaku Zasshi* 2000; 54: 367–371.
64. *Lin B., Ginsberg M. D., Busto R., Dietrich W. D.* Sequential analysis of subacute and chronic neuronal, astrocytic and microglial alterations after transient global ischemia in rats. *Acta Neuropathol. (Berl)* 1998; 95 (5): 511–523.
65. *Fredduzzi S., Mariucci M. T., Ambrosini M. V.* Generalized induction of 72-kDa heat-shock protein after transient focal ischemia in rat brain. *Exp. Brain Res.* 2001; 136: 19–24.
66. *Kitagawa K., Setoguchi Y., Fukuchi et al.* DNA fragmentation and gene expression by adenovirus-mediated gene transfer in postischemic gerbil hippocampus and ventricle. *Metab. Brain Dis.* 1998; 13: 211–223.
67. *Plumier J. C., Krueger A. M., Currie R. W. et al.* Transgenic mice expressing the human inducible HSP70 have hippocampal neurons resistant to ischemic injury. *Cell. Stress Chaperones* 1997; 2: 162–167.
68. *Yenari M. A., Fink S. L., Sun G. H. et al.* Gene therapy with HSP72 is neuroprotective in rat models of stroke and epilepsy. *Ann. Neurol.* 1998; 44: 584–591.
69. *Currie R., Ellison J., White R. et al.* Benign focal ischemic preconditioning induces neuronal Hsp70 and prolonged astrogliosis with expression of Hsp27. *Brain Res.* 2000; 863: 169–181.
70. *Rajdev S., Hara K., Kokubo Y. et al.* Mice overexpressing rat heat shock protein 70 are protected against cerebral infarction. *Ann. Neurol.* 2000; 47: 782–791.
71. *Lee J. E., Yenari M. A., Sun G. H. et al.* Differential neuroprotection from human heat shock protein 70 overexpression in in vitro in vivo models of ischemia and ischemia-like conditions. *Exp. Neurol.* 2001; 170: 129–139.
72. *Christians E., Yan L. -J., Benjamin I.* Heat shock factor 1 and heat shock proteins: critical partners in protection against acute cell injury. *Crit. Care Med.* 2002; 30 (1): 43–50.
73. *Samali A., Cotter T. G.* Heat shock proteins increase resistance to apoptosis. *Exp. Cell Res.* 1996; 223: 163–170.

Поступила 14. 06. 06