

# ЭКСПРЕССИЯ МОЗГОВОГО НЕЙРОТРОФИЧЕСКОГО ФАКТОРА (BDNF) ПОВЫШАЕТ УСТОЙЧИВОСТЬ НЕЙРОНОВ К ГИБЕЛИ В ПОСТРЕАНИМАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

И. В. Острова, М. Ш. Аврущенко

НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского, Москва  
Россия, 107031, Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

## Expression of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Increases the Resistance of Neurons to Death in the Postresuscitation Period

I. V. Ostrova, M. Sh. Avrushchenko

V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Moscow  
25, Petrovka St., Build. 2, Moscow 107031, Russia

Одним из наиболее актуальных вопросов в современной нейробиологии и медицине остается поиск веществ, способных защитить клетки головного мозга от повреждающего действия гипоксии. В настоящее время в литературе широко обсуждаются возможности применения нейротрофических факторов, в частности, белка BDNF (brain-derived neurotrophic factor), для лечения неврологических заболеваний. Однако остается неясным, как изменяется уровень экспрессии данного белка в нейронах головного мозга в постреанимационном периоде после остановки системного кровообращения. Цель исследования. Определить уровень экспрессии BDNF в высокочувствительной к ишемии нейрональной популяции клеток Пуркинье мозжечка и оценить его значение в устойчивости нейронов к ишемии-реперфузии. Материалы и методы. У половозрелых белых нелинейных самцов крыс ( $n=11$ ) под эфирным наркозом вызывали остановку сердца на 12 мин путем внутриторакального пережатия сосудистого пучка сердца с последующим оживлением. Контрольную группу составили ложнооперированные животные ( $n=11$ ). На 7-е сутки после реанимации методом морфометрического анализа на окрашенных по Нисслу парафиновых срезах толщиной 5–6 мкм определяли общее число клеток Пуркинье на 1 мм длины их слоя. Иммуногистохимическое исследование экспрессии белка BDNF в клетках Пуркинье проводили непрямым пероксидазно-антiperоксидазным методом с использованием первичных поликлональных антител против BDNF. Подсчитывали число клеток Пуркинье с разной иммунореактивностью к белку BDNF. Интенсивность экспрессии BDNF оценивали по показателю средней оптической плотности. Результаты. 12-минутная остановка системного кровообращения у крыс приводила к уменьшению числа клеток Пуркинье на 12,5%. При иммуногистохимическом исследовании обнаружено, что число BDNF<sup>−</sup> нейронов у реанимированных крыс было снижено. При этом число BDNF<sup>+</sup> и BDNF<sup>++</sup> нейронов соответствовало контролльному уровню. Следовательно, погибали только BDNF-негативные, т. е. не экспрессирующие белок BDNF нейроны. Анализ средней оптической плотности показал, что среди оставшихся нейронов уровень экспрессии белка BDNF был повышен в сравнении с контролем. Выявленные факты свидетельствуют о нейропротективном действии этого белка в постреанимационном периоде. Заключение. Способность к экспрессии белка BDNF является важным фактором, повышающим устойчивость нейронов к гибели в постреанимационном периоде. Это обуславливает перспективность использования BDNF для разработки новых подходов к защите мозга при ишемии-реперфузии. Ключевые слова: белок BDNF, постреанимационный период, гибель нейронов, клетки Пуркинье мозжечка, морфометрический анализ, иммуногистохимия, средняя оптическая плотность.

A search for substances that are able to protect brain cells from the damaging effect of hypoxia remains one of the most relevant issues in modern neurobiology and medicine. Whether neurotrophic factors, brain-derived neurotrophic factor (BDNF) protein in particular, can be used to treat neurological diseases is the subject of wide speculation in the literature now. However, how the expression of this protein in the brain neurons changes after systemic circulatory arrest in the postresuscitation period remains uncertain. Objective: to estimate the level of BDNF expression in the highly ischemia-sensitive neuronal population of cerebellar Purkinje cells and the value of BDNF in the resistance of neurons to ischemia-reperfusion. Materials and methods. In mature outbred male albino rats ( $n=11$ ), the heart was stopped under ether anesthesia at 12 minutes via intrathoracic ligation of the vascular fascicle, followed by revivification. A control group included pseudo-operated animals ( $n=11$ ). On days 7 after revivification, a morphometric analysis of Nissl-stained paraffin sections 5–6  $\mu\text{m}$  thick was used to determine the total number of Purkinje cells per 1 mm of their layer length. The expression of BDNF protein in the Purkinje cells was immunohistochemically examined by an indirect peroxidase-antiperoxidase test using primary polyclonal antibodies against BDNF. The count of Purkinje cells with different immune responses to BDNF protein

Адрес для корреспонденции:

Ирина Острова  
E-mail: irinaostrova@mail.ru

Correspondence to:

Irina Ostrova  
E-mail: irinaostrova@mail.ru

## Original Observation

was calculated. The intensity of BDNF expression was estimated from the mean optical density. **Results.** 12-minute systemic circulatory arrest in the rats resulted in a 12.5% reduction in the number of Purkinje cells. The immunohistochemical examination revealed a lower numbers of BDNF<sup>-</sup> neurons in the resuscitated rats. In this case, the count of BDNF<sup>+</sup> and BDNF<sup>++</sup> neurons corresponded to their reference level. Consequently, only BDNF-negative neurons, i.e. those that failed to express BDNF protein, died. Analysis of the mean optical density indicated that the remaining neurons had a higher BDNF protein expression than those in the controls. The found facts suggest that this protein has a neuroprotective effect in the postresuscitation period. **Conclusion.** The capability for BDNF expression is an important factor that enhances neuronal resistance to death in the postresuscitation period. This offers promise for BDNF use to elaborate novel approaches to protecting the brain in ischemia-reperfusion. **Key words:** BDNF protein, postresuscitation period, neuronal death, cerebellar Purkinje cells, morphometric analysis, immunohistochemistry, mean optical density.

DOI:10.15360/1813-9779-2015-3-45-53

### Введение

Остановка сердца часто сопровождается нарушениями функции мозга, что является одной из основных причин смертности среди реанимационных больных [1, 2]. Ишемия-реперфузия вызывает повреждение нервных клеток в различных областях головного мозга — сенсомоторной коре, гиппокампе, стриатуме, таламусе, мозжечке. Восстановление функции мозга после реанимации тесно взаимосвязано с состоянием высокочувствительных к гипоксии нейрональных популяций [3]. Поэтому исследование механизмов развивающихся нарушений необходимо для понимания причин постгипоксических энцефалопатий, а также поиска эффективных способов их профилактики и коррекции.

Нами выявлены факторы, способствующие повышению устойчивости нейронов к постреанимационной гибели и являющиеся «индикаторами» повреждения мозга. Так, установлено значение постреанимационных изменений уровня экспрессии белков теплового шока семейства HSP70, глюкозо-регулируемого белка GRP78, глиального нейротрофического фактора GDNF [3–5].

В настоящее время в литературе широко обсуждается терапевтический потенциал нейротрофических факторов в качестве нейропротекторов [6–10]. Нейротрофины — это уникальное семейство полипептидных ростовых факторов, которые влияют на пролиферацию, дифференцировку, выживание и гибель нейронов. Они необходимы для нормального функционирования нервной системы, участвуют в высшей нервной деятельности. Изменения уровня нейротрофинов связаны с рядом нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, хорея Хантингтона [11].

В последние годы пристальное внимание специалистов различных профилей привлекает один из главных представителей семейства нейротрофинов — нейротрофический фактор головного мозга (brain-derived neurotrophic factor — BDNF).

BDNF — это белок с молекулярной массой 14 кДа, принадлежащий к классу цитокинов, семейству факторов роста и подсемейству нейротрофинов. Он экспрессируется в развивающемся и зрелом мозге млекопитающих [12]. Его много в гиппокампе, коре, мозжечке, стриатуме, миндалевидном теле и гипоталамусе [13, 14]. BDNF синтезируется, главным образом, в ней-

### Introduction

Cardiac arrest is commonly accompanied by disturbances of brain function that are considered as one of the main causes of death of critically ill patients [1, 2]. Ischemia-reperfusion causes nerve cell damage in various regions of the brain including sensorimotor cortex, hippocampus, striatum, thalamus and cerebellum. Recovery of brain functions after resuscitation is closely linked to the conditions of neuronal populations highly sensitive to hypoxia [3]. Studies of mechanisms of developing brain disorders are urgently needed to reveal the causes of posthypoxic encephalopathies, as well as to determine more efficient approaches to their prevention and correction.

Previously we have identified factors that can improve the sustainability of neurons to post-resuscitation death and which are considered as «indicators» of a brain damage. They include heat shock protein HSP70, glucose-regulated protein GRP78, glia-derived neurotrophic factor GDNF differentially expressed in brain compartments post-resuscitation [3–5].

Currently the therapeutic potential of neurotrophic factors as neuroprotective agents is thoroughly discussing [6–10]. Neurotrophins belong to unique family of polypeptide growth factors affecting proliferation, differentiation, survival and death of neurons. Neurotrophins are indispensable for normal functioning of the nervous system and involved in activities of CNS. Quantitative changes of neurotrophins have been shown to be associated with a number of neurodegenerative diseases including Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's chorea [11].

In recent years, attention of scientists has been attracted by one of the main representatives of neurotrophins, the brain-derived neurotrophic factor(BDNF).

BDNF is a 14 kDa protein that belongs to the class of cytokine family of growth factors and neurotrophins subfamily. It is expressed in the developing and adult mammalian brain [12]. There is a large amount of this protein in the hippocampus, cortex, cerebellum, striatum, amygdala and hypothalamus [13, 14]. BDNF is synthesized primarily in neurons. It has been also found in platelets, astrocytes, microglia, endothelium, hepatic cells, muscle [6]. BDNF is indispensable for learning and memory processes, promotion of growth and differentiation of new neurons and synapses [8, 15–17]. BDNF has revealed its anti-hypoxic properties [18], anti-inflammatory activity [6] and capabilities to inhibit apoptosis [19, 20], stimulate the

ронах. Он также обнаружен в тромбоцитах, астроцитах, клетках микроглии, эндотелия, печени, мышечной ткани [6]. BDNF важен для процессов обучения и памяти, способствует росту и дифференцировке новых нейронов и синапсов [8, 15–17]. Установлено, что BDNF обладает антигипоксическими свойствами [18], противовоспалительным действием [6], угнетает апоптоз [19, 20], а также стимулирует регенерацию и рост поврежденных нервных волокон [6]. В многочисленных экспериментальных исследованиях продемонстрировано нейропротективное действие BDNF [8, 21–26].

В эксперименте на различных моделях изолированной ишемии мозга были выявлены изменения экспрессии BDNF. Однако данные этих исследований неоднозначны и различаются по локализации и динамике выявленных сдвигов [27–30].

В связи с этим целью настоящей работы было исследовать уровень экспрессии BDNF в высокочувствительной к ишемии нейрональной популяции клеток Пуркинье мозжечка и оценить его значение в устойчивости нейронов к ишемии-реперфузии.

## Материал и методы

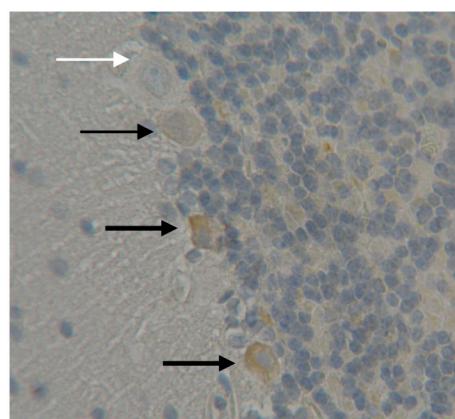
Эксперименты проводились на белых нелинейных крысах-самцах массой 190–250 г согласно рекомендациям Этического комитета ФГБНУ НИИ общей реаниматологии имени В. А. Неговского в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приказ Минздрава СССР №755 от 12.08.1977). У 11 крыс под эфирным наркозом вызывали остановку сердца на 12 мин путем внутриторакального пережатия сосудистого пучка сердца [31]. Оживление проводили непрямым массажем сердца в сочетании с искусственной вентиляцией легких воздухом в режиме гипервентиляции аппаратом «Animal Respirator» («SMT Geratehandel») с внутритрахеальным введением раствора адреналина в дозе 0,1 мг/кг. Контрольную группу составили ложноперированные животные ( $n=11$ ).

На 7-е сутки после реанимации забирали образцы мозга, которые фиксировали либо в растворе Карнью (для гистологического исследования), либо в формалине (для иммуногистохимического исследования). Исследовались постреанимационные изменения состояния высокочувствительной к гипоксии популяции клеток Пуркинье коры мозжечка. Гистологический анализ проводили на парафиновых срезах толщиной 5–6 мкм, окрашенных крезиловым фиолетовым по Нисслю. Определяли общее число клеток Пуркинье на 1 мм длины их слоя.

Иммуногистохимическое исследование экспрессии белка BDNF в клетках Пуркинье проводили непрямым пероксидазно-антитерпероксидазным методом с использованием первичных поликлональных антител против BDNF (разведение 1:100) (Santa Cruz Biotechnology Inc., USA) и визуализирующей системы LSAB<sup>+</sup>Kit (DAKO, Glostrup, Denmark). Иммуноцитохимическая реакция контролировалась инкубацией срезов со всеми реагентами кроме первичных антител. Подсчитывали число клеток Пуркинье с разной иммунореактивностью к белку BDNF. При этом выделяли BDNF-негативные (BDNF<sup>-</sup>), BDNF-позитивные (BDNF<sup>+</sup>) и BDNF-сильнопозитивные нейроны (BDNF<sup>++</sup>) (рис. 1).

В работе использовали систему анализа изображений (микроскоп Olympus BX-41 (Japan), фотокамера Olympus 500UZ (Japan), программы Image Scope M (SMA, Russia) и Excel).

Интенсивность экспрессии BDNF оценивали по показателю средней оптической плотности, которую определя-



**Рис. 1. Клетки Пуркинье с разным уровнем экспрессии мозгового нейротрофического фактора BDNF. Пероксидазно-антитерпероксидазный метод, докраска гематоксилином.  $\times 400$ .**  
**Fig. 1. Purkinje cells with different levels of BDNF expression. Peroxidase-antiperoxidase method, hematoxylin staining.  $\times 400$ .**

**Note (примечание).** Here and fig. 2, 3 (здесь и на рис. 2,3): BDNF – brain-derived neurotrophic factor (нейротрофический фактор головного мозга); BDNF<sup>-</sup>-neurons – white arrow (BDNF<sup>-</sup>-нейроны – белая стрелка), BDNF<sup>+</sup>-neurons -thin arrow (BDNF<sup>+</sup>-нейроны – черная тонкая стрелка); BDNF<sup>++</sup>-neurons – black thick arrow (BDNF<sup>++</sup>-нейроны – черная толстая стрелка).

regeneration of damaged nerve fibers [6]. Numerous experimental studies have demonstrated neuroprotective action of BDNF [8, 21–26].

The BDNF expression changes have been revealed in various models of isolated cerebral ischemia. However, these studies were ambiguous and the BDNF expression varied depending on localization and dynamics of the changes [27–30].

The aim of this study was to investigate the level of BDNF expression in hypoxia-sensitive neuronal population of cerebellar Purkinje cells and reveal the contribution of BDNF to the resistance of neurons to ischemia-reperfusion.

## Materials and Methods

Experiments were carried out on male albino rats (190–250 g body mass) according to the recommendations of the Ethics Committee of V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology in accordance to the «Rules of the work using experimental animals» (Order №755 of the Ministry of Public Health (USSR), 12.08.1977). Rats ( $n=11$ ) were anesthetized with an ether and cardiac arrest was evoked for 12 min by intrathoracic clamping of the supraventricular bundle of vessels with a special hook [31]. Animals were resuscitated with the aid of chest compressions combined with mechanical air ventilation by «Animal Respirator» (SMT Geratehandel) accompanied by intratracheal administration solution of adrenaline at a dose of 0,1 mg/kg. Sham-operated animals served as control ( $n=11$ ).

On the 7<sup>th</sup> day after resuscitation brain samples were collected and fixed in Carnoy's solution (for histology) or formalin (for immunohistochemical studies).

Histological study was performed using the slices 5–6 microns thick prepared from paraffin-embedded brain tissue spec-

## Original Observation

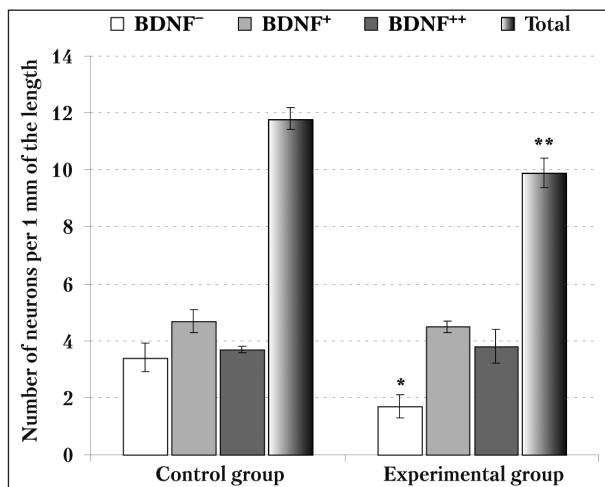


Рис. 2. Число клеток Пуркинье мозжечка с разной иммунореактивностью к BDNF у контрольных и опытных крыс.

Fig. 2. Number of cerebellar Purkinje cells with different BDNF immunoreactivity in control and experimental rats.

**Note (примечание):** \* —  $P_t < 0,05$ ; \*\* —  $P_t < 0,01$  — vs. control (по сравнению с контролем). Data are presented as mean  $\pm$  standart error of mean данные представлены в виде среднего  $\pm$  стандартная ошибка среднего. Number of neurons per 1 mm lenght — число нейронов на 1 мм длины; control group — контрольная группа; experimental group — экспериментальная группа.

ли в программе Nis Elements 3.2. (Nikon, Japan) на основании визуальной оценки и анализа оптической плотности все объекты (клетки Пуркинье) были разделены на 3 подгруппы: BDNF<sup>-</sup> (средняя оптическая плотность  $\leq 0,3$  у. е.), BDNF<sup>+</sup> ( $0,3$  у. е.  $<$  средняя оптическая плотность  $\leq 0,36$  у. е.) и BDNF<sup>++</sup> нейроны (средняя оптическая плотность  $> 0,36$  у. е.). Вычисляли относительную частоту признака в каждой группе.

Статистическую обработку данных проводили в программе Statistica 7.0. Достоверность различий оценивали с помощью *t*-критерия Стьюдента, а также критериев Манна-Уитни, Колмогорова-Смирнова. При сравнении частотных величин использовали критерий Пирсона.

## Результаты и обсуждение

В ходе гистологического морфометрического исследования выявлено, что у реанимированных крыс на 7-е сутки постстреанимационного периода в популяции клеток Пуркинье происходит снижение общего числа нейронов на 12,5%, что свидетельствует об их гибели ( $16.6 \pm 0.6$  и  $13.6 \pm 0.6$  в контроле и опыте, соответственно,  $p_t < 0,001$ ).

При имmunohistochemical исследовании обнаружено, что у реанимированных крыс число BDNF<sup>-</sup> нейронов снижено на 50%. Число BDNF<sup>+</sup> и BDNF<sup>++</sup> нейронов соответствовало контрольному уровню (рис. 2). Следовательно, можно предположить, что гибели подвергались только BDNF-негативные, т.е. не экспрессирующие этот белок нейроны.

При сравнении интенсивности экспрессии белка BDNF в клетках Пуркинье в двух группах было обнаружено, что реанимированные животные отличаются от контрольных по распределению средней оптической плотности ( $p_t < 0,001$ ) (рис. 3).

imens, stained with cresyl violet by the Nissl procedure. The total number of Purkinje cells per 1 mm of their layer length was determined.

Immunohistochemical examination of BDNF protein expression in Purkinje cells was performed by indirect peroxidase-antiperoxidase method using polyclonal primary antibodies to BDNF at a 1: 100 dilution (Santa Cruz Biotechnology Inc., USA) and LSAB<sup>+</sup>Kit (DAKO, Glostrup, Denmark). Immunocytochemical reaction was monitored by incubating the sections with all reagents except the primary antibody. Purkinje cells with different BDNF immunoreactivity were counted. Neurons were separated on BDNF-negative (BDNF<sup>-</sup>), BDNF-positive (BDNF<sup>+</sup>) and BDNF-strong positive (BDNF<sup>++</sup>) (Fig. 1).

We used image analysis system that included microscope Olympus BX-41 (Japan), camera Olympus 500UZ (Japan), the program Image Scope M (SMA, Russia), and Excel.

The intensity of BDNF expression was evaluated in terms of mean optical density as defined by the program Nis Elements 3.2. (Nikon, Japan). Based on visual assessment and analysis of the optical density, the objects (Purkinje cells) were divided into 3 subgroups: BDNF<sup>-</sup> (mean optical density  $\leq 0,3$ ), BDNF<sup>+</sup> ( $0,3 <$  mean optical density  $\leq 0,36$ ) and BDNF<sup>++</sup> neurons (mean optical density  $> 0,36$ ). The relative frequencies of each pattern in each group were calculated.

Statistical data processing was performed using Statistica 7.0. The significance of differences was assessed by Student's *t*-test, Mann-Whitney test, Kolmogorov-Smirnov test. When comparing the frequency values we used Pearson criterion.

## Results and Discussion

The histological study revealed the decreased total number of neurons in the population of Purkinje cells of resuscitated rats: on the 7<sup>th</sup> postoperative day, it was 12.5% less vs. control indicating cell death ( $16.6 \pm 0.6$  и  $13.6 \pm 0.6$  in control and experimental groups, correspondingly,  $P_t < 0.001$ ).

Immunohistochemical study revealed that the number of BDNF<sup>-</sup> neurons in resuscitating rats was reduced by 50%. The number of BDNF<sup>+</sup> and BDNF<sup>++</sup> neurons did not differ compared to the control (Fig. 2). Data suggest that the BDNF-negative neurons were subjected to death.

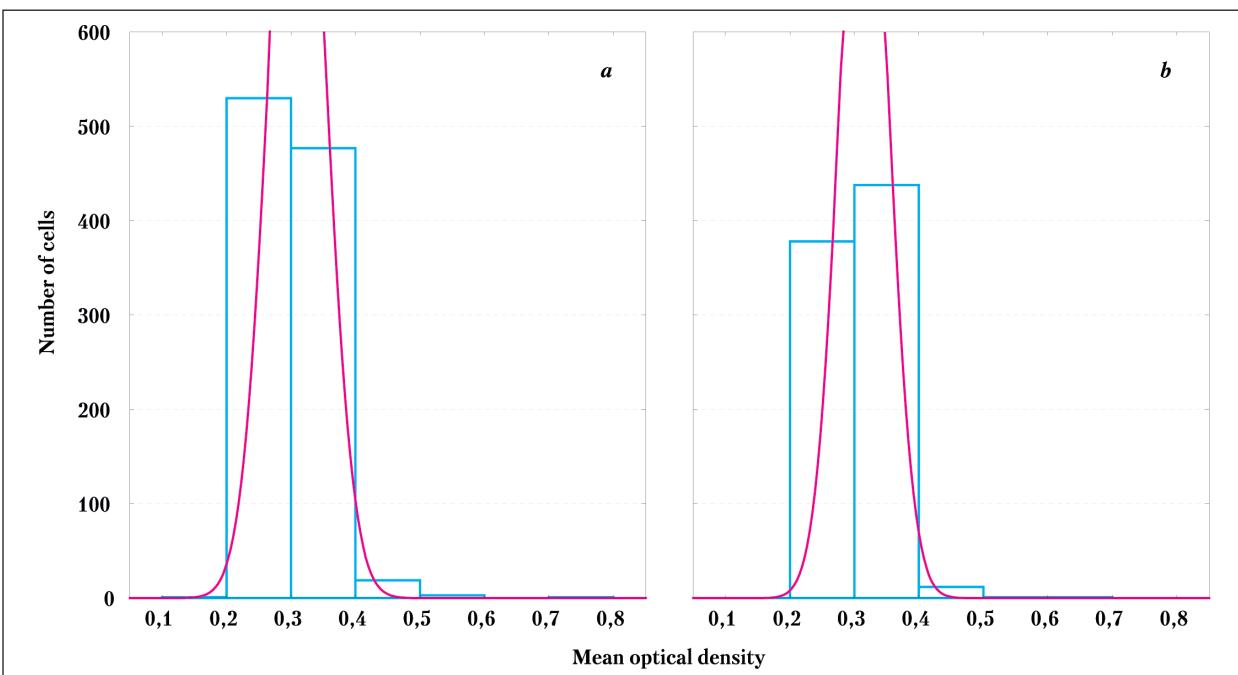
When comparing the intensity of BDNF protein expression in Purkinje cells in the two groups it was found that resuscitated animals differ from the control in distribution of a mean optical density ( $P_t < 0.001$ ) (Fig. 3).

Relative frequency distribution of the mean optical density in groups demonstrates that in resuscitated animals the sharing of BDNF<sup>-</sup> cells among surviving neurons is decreasing with the increase in proportion of BDNF<sup>+</sup> neurons (by 5.96% and 7.34%,  $P < 0.05$  vs. controls) (Fig. 4).

These data demonstrate that the level of BDNF expression increases within the population of Purkinje cells in resuscitated rats compared to control.

Overall, the results of our study suggest that the death of BDNF<sup>-</sup> cells occurs post-resuscitation. At the same time in the population of survived neurons BDNF expression level increases.

According to this study, the 12-minute systemic circulatory arrest in rats leads to reduction in the number of cerebellar Purkinje cells. Analysis of the number of neurons with different BDNF immunoreactivity showed that BDNF<sup>-</sup> neurons, i.e. not expressing the protein, die,



**Рис. 3. Распределение средней оптической плотности BDNF в нейрональной популяции клеток Пуркинье в контроле (а) и опыте (б).**

**Fig. 3. Distribution of the mean optical density of BDNF in neuronal population of Purkinje cells in control (a) and experimental (b) groups.**

Note (примечание): mean optical density – значение оптической плотности; number of cells – число клеток.

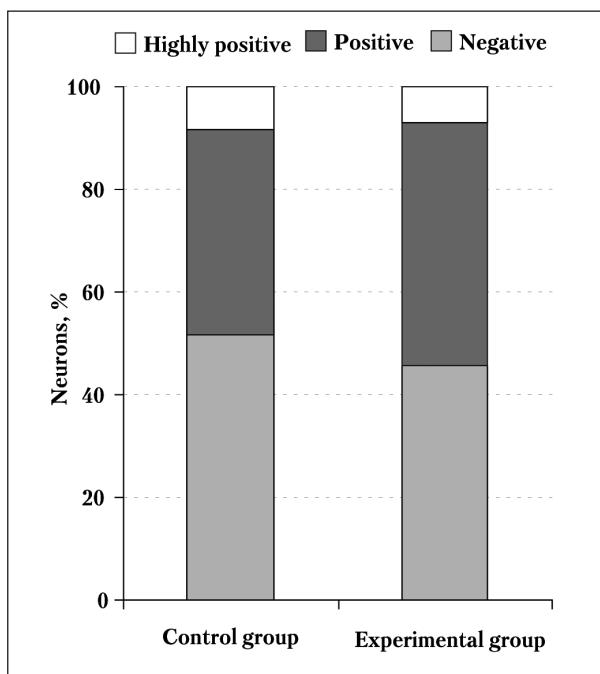
Анализ относительных частот распределения средней оптической плотности в группах показал, что у реанимированных животных по сравнению с контролем среди сохранившихся нейронов снижалась доля BDNF<sup>-</sup> клеток (на 5,96%,  $p<0,05$ ) при повышении доли BDNF<sup>+</sup> нейронов (на 7,34%,  $p<0,05$ ) (рис. 4).

Полученные данные указывают на то, что в популяции клеток Пуркинье у реанимированных крыс в сравнении с контролем возрастает уровень экспрессии BDNF.

В целом, результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что в постреанимационном периоде происходит гибель BDNF<sup>-</sup> клеток. При этом в популяции выживших нейронов уровень экспрессии BDNF повышается.

Согласно данным настоящего исследования, 12-минутная остановка системного кровообращения у крыс приводит к снижению числа клеток Пуркинье мозжечка. Иммуногистохимический анализ числа нейронов с разной иммунореактивностью к BDNF показал, что гибнут BDNF<sup>-</sup>, т. е. не экспрессирующие этот белок клетки Пуркинье. При этом среди оставшихся нейронов уровень экспрессии белка BDNF повышается. Выявленные факты свидетельствуют о нейропротективных свойствах этого белка в постреанимационном периоде.

Аналогичные результаты были получены и на других моделях ишемии. Так, повышение уровня BDNF было выявлено в гиппокампе крыс через 12–24 ч после 8-минутной остановки сердца, вызванной асфикссией [24]. Значительное увеличение числа BDNF-иммунопозитивных нейронов было найдено в черной субстанции через 1 неделю после 90-мин фокальной цереб-



**Рис. 4. Содержание нейронов с разной средней оптической плотностью в популяции клеток Пуркинье у контрольных и опытных крыс.**

**Fig. 4. Content of neurons with different mean optical density in the population of Purkinje cells in control and experimental rats.**

Note (примечание): Control group – контрольная группа; experimental group – опытная группа; neurons – нейроны; highly positive – сильно позитивные; positive – позитивные; negative – негативные.

## Original Observation

ральной ишемии, вызванной пережатием сонной артерии [30]. Микроэмболия головного мозга вызывала увеличение уровня белка BDNF в гиппокампе на 7-е сутки после ишемии [29]. Экспрессия BDNF и его рецептора TrkB в поле CA1 гиппокампа снижалась на ранних сроках (4 часа – 1 сутки) после ишемии мозга у песчанок, однако восстанавливалась в выживших нейронах к 3-им суткам [26].

У больных в критическом состоянии был выявлен повышенный уровень BDNF в плазме крови по сравнению со здоровыми волонтерами [32]. Авторы предположили, что для восстановления функций ЦНС требуются высокие уровни BDNF, а неспособность поддерживать адекватный уровень этого белка связана с дисфункцией мозга. Поэтому BDNF может быть хорошим маркером дисфункции мозга у больных в критическом состоянии, и в целом – иметь важное прогностическое значение в клинике. Недавние исследования это подтверждают. Так, у пациентов с вегетососудистой дистонией и закрытой черепно-мозговой травмой повышение концентрации BDNF в сыворотке крови коррелировало с уменьшением выраженности тревоги и улучшением конгнитивных функций [33]. Низкий уровень BDNF в плазме крови был связан с высокой смертностью среди пациентов отделения интенсивной терапии (Intensive Care Unit) [33]. В 10-летнем исследовании Pikula et al. [34] было обнаружено, что низкие концентрации BDNF в сыворотке пожилых людей связаны с повышенным риском внезапного инсульта. Низкие и крайне высокие значения сывороточной концентрации BDNF являются прогностически неблагоприятными для формирования структурных поражений головного мозга у новорожденных группы риска [35]. Определение уровня BDNF в сыворотке крови можно использовать и в клинической неонатологии для диагностики тяжести поражения и прогноза развития у детей органических форм поражения ЦНС [36].

Существуют экспериментальные доказательства защитного действия BDNF на нейроны при его экзогенном введении. Так, постишемическая внутрижелудочковая инфузия BDNF предотвращала гибель нейронов поля CA1 гиппокампа и активацию астログлии при глобальной ишемии мозга у крыс [37]. Введение BDNF в остром постишемическом периоде после окклюзии средней мозговой артерии (MCAO) у крыс приводило к уменьшению зоны инфаркта и снижению неврологического дефицита [21, 22].

По мнению многих исследователей, нейропротективный эффект различных воздействий, таких как, гипотермия, ишемическое прекондиционирование, трансплантация микроглии, введение прогестерона, двигательная активность, опосредован именно BDNF и его рецептором TrkB [7–9, 24–26, 38].

Задействование BDNF объясняют его антиапоптотическими, противовоспалительными, а также антицитотоксическими свойствами [2, 6, 19, 23].

В литературе широко обсуждаются перспективы применения BDNF в клинике. В настоящее время раз-

wherein the expression level of BDNF protein increases among the remaining neurons. These findings demonstrate neuroprotective properties of BDNF post-resuscitation.

Similar results were obtained in other models of ischemia. Thus, the increased BDNF level was detected in rat hippocampus 12–24 hours after 8-minute – cardiac arrest caused by asphyxia [24]. Significant increase in BDNF-immunopositive neurons were found in the substantia nigra one week after a 90-min focal cerebral ischemia induced by clamping the carotid artery [30]. Brain microembolia evoked increases in BDNF protein expression in the hippocampus 7 days after ischemia [29]. Expression of BDNF and TrkB receptors in the hippocampal CA1 field decreased 4 hours – 1 day after cerebral ischemia in gerbils, but restored in surviving neurons in 3 days [26].

Elevated levels of BDNF in blood plasma were detected in critically ill patients compared to healthy volunteers [32]. The authors suggested that the restoration of the central nervous system requires high levels of BDNF, and failure to maintain adequate levels of this protein is associated with dysfunction of the brain. Therefore, BDNF may serve as a promising marker of a brain dysfunction in critically ill patients, and in general might possess a prognostic value in the clinics. Recent studies confirm the latter suggestion. In patients with vascular dystonia and closed traumatic brain injury the increased BDNF concentration in serum was correlated with a decrease in the severity of both anxiety and cognitive functions improvements [33]. Low levels of BDNF in blood plasma were associated with high mortality in ICU (Intensive Care Unit) [33]. A 10-year study of Pikula et al. [34] have been found that low serum concentrations of BDNF in the elderly are associated with increased risk of sudden stroke. Low and very high values of serum BDNF were found to be prognostically unfavorable for the formation of structural brain damage in newborns at risk [35]. Determining the level of BDNF in the serum was suggested to be employed in clinical neonatology for the diagnosis and prognosis of the severity of the development of organic forms CNS lesions in children [36].

There is an experimental evidence for the protective effect of BDNF in neurons when administered exogenously. Postischemic intraventricular infusion of BDNF prevented neuronal death of hippocampal CA1 neurons and astrogliosis activation after global cerebral ischemia in rats [37]. The administering of BDNF in the acute post-ischemic period after middle cerebral artery occlusion (MCAO) in rats decreased infarct area and reduced neurological deficits [21, 22].

According to numerous studies, the neuroprotective effects of various conditions, such as hypothermia, ischemic preconditioning, microglia transplantation, progesterone administrating, physical activity, are mediated by BDNF and its receptor TrkB [7–9, 24–26, 38].

Protective effect of BDNF was explained by its anti-apoptotic, anti-inflammatory, as well as anti-cytotoxic properties [2, 6, 19, 23].

разрабатываются различные стратегии для решения проблемы доставки нейротрофинов в мозг (системы переноса с помощью вирусных векторов, стволовых клеток костного мозга, синтетических и натуральных полимеров; синтетические пептидные миметики и т.д.) [6, 10].

## Заключение

Остановка системного кровообращения приводит к существенному повреждению популяции клеток Пуркинье мозжечка — снижению общего числа нейронов. При этом гибнут BDNF-негативные клетки. Способность к экспрессии белка BDNF является важным фактором, повышающим устойчивость нейронов к гибели в постреанимационном периоде. Это обуславливает перспективность использования BDNF для разработки новых подходов к защите мозга при ишемии-реперфузии.

## Литература

1. Schneider A., Böttiger B.W., Popp E. Cerebral resuscitation after cardio-circulatory arrest. *Anesth. Analg.* 2009; 108 (3): 971–979. <http://dx.doi.org/10.1213/ane.0b013e318193ca99>. PMID:19224811
2. Huang L., Applegate P.M., Gatling J.W., Mangus D.B., Zhang J., Applegate R.L. A systematic review of neuroprotective strategies after cardiac arrest: from bench to bedside (part II-comprehensive protection). *Med. Gas Res.* 2014; 4: 10. <http://dx.doi.org/10.1186/2045-9912-4-10>. PMID: 25671079
3. Аврущенко М.Ш., Мороз В.В., Острова И.В. Постреанимационные изменения мозга на уровненейрональных популяций: закономерности и механизмы. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (4): 69–79. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-4-69>
4. Острова И.В., Аврущенко М.Ш., Волков А.В. Взаимосвязь уровня экспрессии белка GRP78 с выраженностю постишемического повреждения гиппокампа у крыс разного пола. *Общая реаниматология*. 2011; 7 (6): 28–33. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2011-6-28>
5. Аврущенко М.Ш., Острова И.В., Волков А.В. Постреанимационные изменения экспрессии глиального нейротрофического фактора (GDNF): взаимосвязь с повреждением клеток Пуркинье мозжечка (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология*. 2014; 10 (5): 59–68. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-5-59-68>
6. Chen A.I., Xiong L.-J., Tong Y.U., Mao M. The neuroprotective roles of BDNF in hypoxic ischemic brain injury. *Biomed. Rep.* 2013; 1 (2): 167–176. <http://dx.doi.org/10.3892/br.2012.48>. PMID: 24648914
7. Ishrat T., Sayeed I., Atif F., Hua F., Stein D.G. Progesterone is neuroprotective against ischemic brain injury through its effects on the PI3K/Akt signaling pathway. *Neuroscience*. 2012; 210: 442–450. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.03.008>. PMID: 22450229
8. Kim G., Kim E. The effects of antecedent exercise on motor function recovery and brain-derived neurotrophic factor expression after focal cerebral ischemia in rats. *J. Phys. Ther. Sci.* 2013; 25 (5): 553–556. <http://dx.doi.org/10.1589/jpts.25.553>. PMID: 24259800
9. Singh M., Su C. Progesterone-induced neuroprotection: factors that may predict therapeutic efficacy. *Brain Res.* 2013; 1514: 98–106. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2013.01.027>. PMID: 23340161
10. Géral C., Angelova A., Lesieur S. From molecular to nanotechnology strategies for delivery of neurotrophins: emphasis on brain-derived neurotrophic factor (BDNF). *Pharmaceutics*. 2013; 5 (1): 127–167. <http://dx.doi.org/10.3390/pharmaceutics5010127>. PMID: 24300402
11. Numakawa T. Possible protective action of neurotrophic factors and natural compounds against common neurodegenerative diseases. *Neural. Regen. Res.* 2014; 9 (16): 1506–1508. <http://dx.doi.org/10.4103/1673-5374.139474>. PMID: 25317165
12. Yu H., Chen Z.Y. The role of BDNF in depression on the basis of its location in the neural circuitry. *Acta Pharmacol. Sin.* 2011; 32 (1): 3–11. <http://dx.doi.org/10.1038/aps.2010.184>. PMID: 21131999
13. Dugich-Djordjevic M.M., Peterson C., Isono F., Ohsawa F., Widmer H.R., Denton T.L., Bennett G.L., Hefti F. Immunohistochemical visualization of brain-derived neurotrophic factor in the rat brain. *Eur. J. Neurosci.* 1995; 7 (9): 1831–1839. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1460-9568.1995.tb00703.x>. PMID: 8528456

The perspectives of BDNF use in clinics are commonly discussed. Currently different strategies are being developed to solve the problem of delivering neurotrophins to the brain (transfer systems with viral vectors, bone marrow stem cells, natural and synthetic polymers, synthetic peptide mimetics, etc) [6, 10].

## Conclusion

Systemic circulatory arrest leads to significant damage to the cerebellar Purkinje cell population, i.e. reduction of the total number of neurons whereas BDNF-negative cells die. The ability to express the BDNF is indispensable for increasing the resistance of neurons to death in the postoperative period. The data open new perspectives of using BDNF as a main component when developing novel approaches to brain protection from the ischemia-reperfusion-induced damage.

## References

1. Schneider A., Böttiger B.W., Popp E. Cerebral resuscitation after cardio-circulatory arrest. *Anesth. Analg.* 2009; 108 (3): 971–979. <http://dx.doi.org/10.1213/ane.0b013e318193ca99>. PMID:19224811
2. Huang L., Applegate P.M., Gatling J.W., Mangus D.B., Zhang J., Applegate R.L. A systematic review of neuroprotective strategies after cardiac arrest: from bench to bedside (part II-comprehensive protection). *Med. Gas Res.* 2014; 4: 10. <http://dx.doi.org/10.1186/2045-9912-4-10>. PMID: 25671079
3. Avrushchenko M.Sh., Moroz V.V., Ostrova I.V. Postreanimatsionnye izmeneniya mozga na urovne neironalnykh populatsii: zakonomernosti i mekhanizmy. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Postresuscitation changes in the brain at the level of neuronal populations: patterns and mechanisms. *General Reanimatorology*]. 2012; 8 (4): 69–79. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-4-69>. [In Russ.]
4. Ostrova I.V., Avrushchenko M.Sh., Volkov A.V. Vzaimosvyaz urovnya ekspresii belka GRP78 s vyrazhennostyu postishemicheskogo povrezhdeniya gippokampa u krys raznogo pola. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Association of GRP78 protein expression with the degree of postischemic hippocampal damage in rats of both sexes. *General Reanimatorology*]. 2011; 7 (6): 28–33. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2011-6-28>. [In Russ.]
5. Avrushchenko M.Sh., Ostrova I.V., Volkov A.V. Postreanimatsionnye izmeneniya ekspresii glialnogo neirotropicheskogo faktora (GDNF): vzaimosvyaz s povrezhdeniem kletok Purkinje mozzhechka (eksperimentalnoe issledovanie). *Obshchaya Reanimatologiya*. [Postresuscitation changes in the expression of Glial-Derived Neurotrophic Factor (GDNF): association with cerebellar Purkinje cell damage (an experimental study). *General Reanimatorology*]. 2014; 10 (5): 59–68. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-5-59-68>. [In Russ.]
6. Chen A.I., Xiong L.-J., Tong Y.U., Mao M. The neuroprotective roles of BDNF in hypoxic ischemic brain injury. *Biomed. Rep.* 2013; 1 (2): 167–176. <http://dx.doi.org/10.3892/br.2012.48>. PMID: 24648914
7. Ishrat T., Sayeed I., Atif F., Hua F., Stein D.G. Progesterone is neuroprotective against ischemic brain injury through its effects on the PI3K/Akt signaling pathway. *Neuroscience*. 2012; 210: 442–450. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.03.008>. PMID: 22450229
8. Kim G., Kim E. The effects of antecedent exercise on motor function recovery and brain-derived neurotrophic factor expression after focal cerebral ischemia in rats. *J. Phys. Ther. Sci.* 2013; 25 (5): 553–556. <http://dx.doi.org/10.1589/jpts.25.553>. PMID: 24259800
9. Singh M., Su C. Progesterone-induced neuroprotection: factors that may predict therapeutic efficacy. *Brain Res.* 2013; 1514: 98–106. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2013.01.027>. PMID: 23340161
10. Géral C., Angelova A., Lesieur S. From molecular to nanotechnology strategies for delivery of neurotrophins: emphasis on brain-derived neurotrophic factor (BDNF). *Pharmaceutics*. 2013; 5 (1): 127–167. <http://dx.doi.org/10.3390/pharmaceutics5010127>. PMID: 24300402
11. Numakawa T. Possible protective action of neurotrophic factors and natural compounds against common neurodegenerative diseases. *Neural. Regen. Res.* 2014; 9 (16): 1506–1508. <http://dx.doi.org/10.4103/1673-5374.139474>. PMID: 25317165
12. Yu H., Chen Z.Y. The role of BDNF in depression on the basis of its location in the neural circuitry. *Acta Pharmacol. Sin.* 2011; 32 (1): 3–11. <http://dx.doi.org/10.1038/aps.2010.184>. PMID: 21131999

## Original Observation

14. Tapia-Arancibia L., Rage F., Givalois L., Arancibia S. Physiology of BDNF: focus on hypothalamic function. *Front. Neuroendocrinol.* 2004; 25 (2): 77–107. PMID: 15571756
15. Gobbo O.L., O'Mara S.M. Impact of enriched-environment housing on brain-derived neurotrophic factor and on cognitive performance after a transient global ischemia. *Behav. Brain Res.* 2004; 152 (2): 231–241. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2003.10.017>. PMID: 15196790
16. Ploughman M., Windle V., MacLellan C.L., White N., Doré J.J., Corbett D. Brain-derived neurotrophic factor contributes to recovery of skilled reaching after focal ischemia in rats. *Stroke.* 2009; 40 (4): 1490–1495. <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.531806>. PMID: 19164786
17. Shih P.C., Yang Y.R., Wang R.Y. Effects of exercise intensity on spatial memory performance and hippocampal synaptic plasticity in transient brain ischemic rats. *PLoS One.* 2013; 8 (10): e78163. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0078163>. PMID: 24205142
18. Ведунова М.В., Сахарнова Т.А., Митрошина Е.В., Мухина И.В. Антигипоксические свойства нейротрофического фактора головного мозга при моделировании гипоксии в диссоциированных культурах гиппокампа. *Соврем. технологии в медицине.* 2012; 4: 17–23.
19. Liu Z., Ma D., Feng G., Ma Y., Hu H. Recombinant AAV-mediated expression of human BDNF protects neurons against cell apoptosis in Abeta-induced neuronal damage model. *J. Huazhong Univ. Sci. Technolog. Med. Sci.* 2007; 27 (3): 233–236. PMID: 17641830
20. Takeshima Y., Nakamura M., Miyake H., Tamaki R., Inui T., Horiuchi K., Wajima D., Nakase H. Neuroprotection with intraventricular brain-derived neurotrophic factor in rat venous occlusion model. *Neurosurgery.* 2011; 68 (5): 1334–1341. <http://dx.doi.org/10.1227/NEU.0b013e31820c048e>. PMID: 21307800
21. Schäbitz W.R., Sommer C., Zoder W., Kiessling M., Schwaninger M., Schwab S. Intravenous brain-derived neurotrophic factor reduces infarct size and counterregulates Bax and Bcl-2 expression after temporary focal cerebral ischemia. *Stroke.* 2000; 31 (9): 2212–2217. <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.31.9.2212>. PMID: 10978054
22. Zhang Y., Pardridge W.M. Blood-brain barrier targeting of BDNF improves motor function in rats with middle cerebral artery occlusion. *Brain Res.* 2006; 1111 (1): 227–229. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2006.07.005>. PMID: 16884698
23. Kim D.H., Zhao X., Tu C.H., Casaccia-Bonelli P., Chao M.V. Prevention of apoptotic but not necrotic cell death following neuronal injury by neurotrophins signaling through the tyrosine kinase receptor. *J. Neurosurg.* 2004; 100 (1): 79–87. PMID: 14743916
24. D'Cruz B.J., Fertig K.C., Filiano A.J., Hicks S.D., DeFranco D.B., Callaway C.W. Hypothermic reperfusion after cardiac arrest augments brain-derived neurotrophic factor activation. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2002; 22 (7): 843–851. <http://dx.doi.org/10.1097/00004647-200207000-00009>. PMID: 12142569
25. Ostrowski R.P., Graupner G., Titova E., Zhang J., Dach N., Corleone D., Tang J., Zhang J.H. The hyperbaric oxygen preconditioning-induced brain is mediated by a reduction of early apoptosis after transient cerebral ischemia. *Neurobiol. Dis.* 2008; 29 (1): 1–13. PMID: 17822911
26. Lee T.H., Yang J.T., Ko Y.S., Kato H., Itohama Y., Kogure K. Influence of ischemic preconditioning on levels of nerve growth factor, brain-derived neurotrophic factor and their high-affinity receptors in hippocampus following forebrain ischemia. *Brain Res.* 2008; 1187: 1–11. PMID: 18036511
27. Ставчанский В.В., Творогова Т.В., Бочина А.Ю., Сквортцова В.И., Лимборская С.А., Мыседов Н.Ф., Дергунова Л.В. Семакс и его С-концевой фрагмент PGP влияют на экспрессию генов нейротрофинов и их рецепторов в условиях неполной глобальной ишемии мозга крыс. *Молекулярная биология.* 2011; 45 (6): 1026–1035. PMID: 22295573
28. Shu X., Zhang Y., Xu H., Kang K., Cai D. Brain-derived neurotrophic factor inhibits glucose intolerance after cerebral ischemia. *Neural. Regen. Res.* 2013; 8 (25): 2370–2378. <http://dx.doi.org/10.3969/j.issn.1673-5374.2013.25.008>. PMID: 25206547
29. Miyake K., Yamamoto W., Tadokoro M., Takagi N., Sasakawa K., Nitta A., Furukawa S., Takeo S. Alterations in hippocampal GAP-43, BDNF, and L1 following sustained cerebral ischemia. *Brain Res.* 2002; 935 (1–2): 24–31. [http://dx.doi.org/10.1016/S0006-8993\(02\)02420-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0006-8993(02)02420-4). PMID: 12062469
30. Uchida H., Yokoyama H., Kimoto H., Kato H., Araki T. Long-term changes in the ipsilateral substantia nigra after transient focal cerebral ischaemia in rats. *Int. J. Exp. Pathol.* 2010; 91 (3): 256–266. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2613.2010.00712.x>. PMID: 20353427
31. Корначев В.Г., Лысенков С.П., Тель Л.З. Моделирование клинической смерти и постреанимационной болезни у крыс. *Патол. физiol. и эксперим. терапия.* 1982; 3: 78–80. PMID: 7122145
32. Ritter C., Miranda A.S., Giombelli V.R., Tomasi C.D., Comim C.M., Teixeira A.L., Quevedo J., Dal-Pizzol F. Brain-derived neurotrophic factor plasma levels are associated with mortality in critically ill patients even in the absence of brain injury. *Crit. Care.* 2012; 16 (6): R234. <http://dx.doi.org/10.1186/cc11902>. PMID: 23245494
33. Dugich-Djordjevic M.M., Peterson C., Isono F., Ohsawa F., Widmer H.R., Denton T.L., Bennett G.L., Hefti F. Immunohistochemical visualization of brain-derived neurotrophic factor in the rat brain. *Eur. J. Neurosci.* 1995; 7 (9): 1831–1839. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1460-9568.1995.tb00703.x>. PMID: 8528456
34. Tapia-Arancibia L., Rage F., Givalois L., Arancibia S. Physiology of BDNF: focus on cognitive performance. *Front. Neuroendocrinol.* 2004; 25 (2): 77–107. PMID: 15571756
35. Gobbo O.L., O'Mara S.M. Impact of enriched-environment housing on brain-derived neurotrophic factor and on cognitive performance after a transient global ischemia. *Behav. Brain Res.* 2004; 152 (2): 231–241. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2003.10.017>. PMID: 15196790
36. Ploughman M., Windle V., MacLellan C.L., White N., Doré J.J., Corbett D. Brain-derived neurotrophic factor contributes to recovery of skilled reaching after focal ischemia in rats. *Stroke.* 2009; 40 (4): 1490–1495. <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.531806>. PMID: 19164786
37. Shih P.C., Yang Y.R., Wang R.Y. Effects of exercise intensity on spatial memory performance and hippocampal synaptic plasticity in transient brain ischemic rats. *PLoS One.* 2013; 8 (10): e78163. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0078163>. PMID: 24205142
38. Vedunova M.V., Sakharnova T.A., Mitroshina E.V., Mukhina I.V. Antihypoxicheskie svoistva neirotroficheskogo faktora golovnogo mozga pri modelirovaniy gipoksiy v dissotsirovannikh kulturakh gippokampa. [Antihypoxia properties of brain-derived neurotrophic factor in the simulation of hypoxia in dissociated hippocampal cultures]. *Sovremennye Tekhnologii v Meditsine.* 2012; 4: 17–23. [In Russ.]
39. Liu Z., Ma D., Feng G., Ma Y., Hu H. Recombinant AAV-mediated expression of human BDNF protects neurons against cell apoptosis in Abeta-induced neuronal damage model. *J. Huazhong Univ. Sci. Technolog. Med. Sci.* 2007; 27 (3): 233–236. PMID: 17641830
40. Takeshima Y., Nakamura M., Miyake H., Tamaki R., Inui T., Horiuchi K., Wajima D., Nakase H. Neuroprotection with intraventricular brain-derived neurotrophic factor in rat venous occlusion model. *Neurosurgery.* 2011; 68 (5): 1334–1341. <http://dx.doi.org/10.1227/NEU.0b013e31820c048e>. PMID: 21307800
41. Schäbitz W.R., Sommer C., Zoder W., Kiessling M., Schwaninger M., Schwab S. Intravenous brain-derived neurotrophic factor reduces infarct size and counterregulates Bax and Bcl-2 expression after temporary focal cerebral ischemia. *Stroke.* 2000; 31 (9): 2212–2217. <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.31.9.2212>. PMID: 10978054
42. Zhang Y., Pardridge W.M. Blood-brain barrier targeting of BDNF improves motor function in rats with middle cerebral artery occlusion. *Brain Res.* 2006; 1111 (1): 227–229. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2006.07.005>. PMID: 16884698
43. Kim D.H., Zhao X., Tu C.H., Casaccia-Bonelli P., Chao M.V. Prevention of apoptotic but not necrotic cell death following neuronal injury by neurotrophins signaling through the tyrosine kinase receptor. *J. Neurosurg.* 2004; 100 (1): 79–87. PMID: 14743916
44. D'Cruz B.J., Fertig K.C., Filiano A.J., Hicks S.D., DeFranco D.B., Callaway C.W. Hypothermic reperfusion after cardiac arrest augments brain-derived neurotrophic factor activation. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2002; 22 (7): 843–851. <http://dx.doi.org/10.1097/00004647-200207000-00009>. PMID: 12142569
45. Ostrowski R.P., Graupner G., Titova E., Zhang J., Dach N., Corleone D., Tang J., Zhang J.H. The hyperbaric oxygen preconditioning-induced brain is mediated by a reduction of early apoptosis after transient cerebral ischemia. *Neurobiol. Dis.* 2008; 29 (1): 1–13. PMID: 17822911
46. Lee T.H., Yang J.T., Ko Y.S., Kato H., Itohama Y., Kogure K. Influence of ischemic preconditioning on levels of nerve growth factor, brain-derived neurotrophic factor and their high-affinity receptors in hippocampus following forebrain ischemia. *Brain Res.* 2008; 1187: 1–11. PMID: 18036511
47. Stavchansky V.V., Tvorogova T.V., Botsina A.Yu., Skvortsova V.I., Limborskaya S.A., Myasoedov N.F., Dergunova L.V. Semaks i ego C-kontsevoi fragment PGP vliyayut na ekspresiyu genov neirotrofinov i ikh retseptorov v usloviyah nepolnoi globalnoi ishemii mozga krys. [The effect of semax and its C-end peptide PGP on expression of the neurotrophins and their receptors in the rat brain during incomplete global ischemia]. *Molekulyarnaya Biologiya.* 2011; 45 (6): 1026–1035. PMID: 22295573. [In Russ.]
48. Shu X., Zhang Y., Xu H., Kang K., Cai D. Brain-derived neurotrophic factor inhibits glucose intolerance after cerebral ischemia. *Neural. Regen. Res.* 2013; 8 (25): 2370–2378. <http://dx.doi.org/10.3969/j.issn.1673-5374.2013.25.008>. PMID: 25206547
49. Miyake K., Yamamoto W., Tadokoro M., Takagi N., Sasakawa K., Nitta A., Furukawa S., Takeo S. Alterations in hippocampal GAP-43, BDNF, and L1 following sustained cerebral ischemia. *Brain Res.* 2002; 935 (1–2): 24–31. [http://dx.doi.org/10.1016/S0006-8993\(02\)02420-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0006-8993(02)02420-4). PMID: 12062469
50. Uchida H., Yokoyama H., Kimoto H., Kato H., Araki T. Long-term changes in the ipsilateral substantia nigra after transient focal cerebral ischaemia in rats. *Int. J. Exp. Pathol.* 2010; 91 (3): 256–266. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2613.2010.00712.x>. PMID: 20353427

33. Живоловов С.А., Самарцев И.Н., Марченко А.А., Пуляткина О.В. Прогностическое значение содержания в крови нейротрофического фактора мозга (BDNF) при терапии некоторых функциональных и органических заболеваний нервной системы с применением адаптола. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012; 112 (4): 37–41. PMID: 22810739
34. Pikula A., Beiser A.S., Chen T.C., Preis S.R., Vargas D., DeCarli C., Au R., Kelly-Hayes M., Kase C.S., Wolf P.A., Vasam R.S., Seshadri S. Serum brain-derived neurotrophic factor and vascular endothelial growth factor levels are associated with risk of stroke and vascular brain injury: framingham study. *Stroke*. 2013; 44 (10): 2768–2775. <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.001447>. PMID: 23929745
35. Голосная Г.С., Петрухин А.С., Терентьев А.А., Дулленков А.Б. Нейротрофический фактор головного мозга (BDNF) в ранней диагностике внутрижелудочковых кровоизлияний и перивентрикулярной лейкомалии у новорожденных детей. *Вопросы соврем. педиатрии*. 2005; 4 (3): 13–18.
36. Попова Ю.Ю., Желев В.А., Михалев Е.В., Филиппов Г.П., Барановская С.В., Ермоленко С.П. Характеристика нейропсептических маркеров у глубоконедоношенных новорожденных с гипоксическим поражением центральной нервной системы. *Сибирский мед. журнал (Томск)*. 2007; 22 (4): 5–10.
37. Kipriyanova I., Freiman T.M., Desiderato S., Schwab S., Galmbacher R., Gillardon F., Spranger M. Brain-derived neurotrophic factor prevents neuronal death and glial activation after global ischemia in the rat. *J. Neurosci. Res.* 1999; 56 (1): 21–27. [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4547\(19990401\)56:1%3C21::AID-JNR3%3E3.0.CO;2-Q](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1097-4547(19990401)56:1%3C21::AID-JNR3%3E3.0.CO;2-Q). PMID: 10213471
38. Narantuya D., Nagai A., Sheikh A.M., Masuda J., Kobayashi S., Yamaguchi S., Kim S.U. Human microglia transplanted in rat focal ischemia brain induce neuroprotection and behavioral improvement. *PLoS One*. 2010; 5 (7): e11746. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0011746>. PMID: 20668522
31. Korpachev V.G., Lysenkov S.P., Tel L.Z. Modelirovaniye klinicheskoi smerti i postreanimatsionnoi bolezni u krys. [Modeling clinical death and postresuscitation disease in rats]. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimentalnaya Terapiya*. 1982; 3: 78–80. PMID: 7122145. [In Russ.]
32. Ritter C., Miranda A.S., Giombelli V.R., Tomasi C.D., Comim C.M., Teixeira A.L., Quevedo J., Dal-Pizzol F. Brain-derived neurotrophic factor plasma levels are associated with mortality in critically ill patients even in the absence of brain injury. *Crit. Care*. 2012; 16 (6): R234. <http://dx.doi.org/10.1186/cc11902>. PMID: 23245494
33. Zhivolvov S.A., Samartsev I.N., Marchenko A.A., Pulyatkina O.V. Prognosticheskoe znachenie soderzhanija v krovi neirotroficheskogo faktora mozga (BDNF) pri terapii nekotorykh funktsionalnykh i organiceskikh zabolевaniy nervnoi sistemy s primeneniem adaptola. [The prognostic significance of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) for phobic anxiety disorders, vegetative and cognitive impairments during conservative treatment including adaptol of some functional and organic diseases of nervous system]. *Zhurnal Neurologii i Psichiatrii Imeni S.S.Korsakova*. 2012; 112 (4): 37–41. PMID: 22810739. [In Russ.]
34. Pikula A., Beiser A.S., Chen T.C., Preis S.R., Vargas D., DeCarli C., Au R., Kelly-Hayes M., Kase C.S., Wolf P.A., Vasam R.S., Seshadri S. Serum brain-derived neurotrophic factor and vascular endothelial growth factor levels are associated with risk of stroke and vascular brain injury: framingham study. *Stroke*. 2013; 44 (10): 2768–2775. <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.001447>. PMID: 23929745
35. Golosnaya G.S., Petrukhin A.S., Terentyev A.A., Dulnenko A.B. Neirotrofichesky faktor golovnogo mozga (BDNF) v rannii diagnozike vnutrjzheludochkovykh krovooizliyanii i periventrikulyarnoi leikomalyatsii u novorozhdennykh detei. [The brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in early diagnostics of intraventricular hemorrhages and periventricular leukomalacia in neonates]. *Voprosy Sovremennoi Pediatrii*. 2005; 4 (3): 13–18. [In Russ.]
36. Popova Yu.Yu., Zhelev V.A., Mikhalev E.V., Filippov G.P., Baranovskaya S.V., Ermolenko S.P. Kharakteristika neirospeficheskikh markerov u глубоконедоношенненых новорожденных с гипоксическим поражением центральной нервной системы. [Characteristics of neurospecific markers in premature newborns having hypoxic injury of central nervous system]. *Sibirsky Meditsinsky Zhurnal (Tomsk)*. 2007; 22 (4): 5–10. [In Russ.]
37. Kipriyanova I., Freiman T.M., Desiderato S., Schwab S., Galmbacher R., Gillardon F., Spranger M. Brain-derived neurotrophic factor prevents neuronal death and glial activation after global ischemia in the rat. *J. Neurosci. Res.* 1999; 56 (1): 21–27. [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4547\(19990401\)56:1%3C21::AID-JNR3%3E3.0.CO;2-Q](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1097-4547(19990401)56:1%3C21::AID-JNR3%3E3.0.CO;2-Q). PMID: 10213471
38. Narantuya D., Nagai A., Sheikh A.M., Masuda J., Kobayashi S., Yamaguchi S., Kim S.U. Human microglia transplanted in rat focal ischemia brain induce neuroprotection and behavioral improvement. *PLoS One*. 2010; 5 (7): e11746. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0011746>. PMID: 20668522

Поступила 18.02.2015

Submitted 18.02.2015