

НЕЙРОПРОТЕКТИВНАЯ РОЛЬ ОСНОВНОГО ФАКТОРА РОСТА ФИБРОБЛАСТОВ bFGF ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ПОВРЕЖДЕНИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА (ОБЗОР)

И. В. Острова, М. Ш. Аврущенко

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

Neuroprotective Role of Basic Fibroblast Growth Factor in Ischemic Brain Lesion: a Review

I. V. Ostrova, M. Sh. Avrushchenko

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

Обзор посвящен одному из наиболее известных представителей семейства нейротрофических факторов – основному фактору роста фибробластов bFGF. Обсуждаются его функции в ЦНС в норме и при патологическом воздействии, некоторые механизмы нейропротективного действия, терапевтический потенциал bFGF для лечения функциональных и структурных нарушений нервной системы при ишемии головного мозга различной этиологии, а также при нейродегенеративных заболеваниях. Рассмотрены альтернативные способы доставки этого белка к поврежденным областям головного мозга.

Ключевые слова: нейротрофические факторы; bFGF; нейропротекция; ишемия-реперфузия; гистология; иммуногистохимия

The review deals with basic fibroblast growth factor (bFGF), one of the most known representatives of the family of neurotrophic factors. It discusses its function in the central nervous system in health and disease, some mechanisms of neuroprotective action, the therapeutic potential of bFGF for the treatment of functional and structural disorders of the nervous system in brain ischemia of different etiologies, and in neurodegenerative diseases. Alternative routes for delivery of this protein to injured cerebral regions are considered.

Key words: neurotrophic factors; basic fibroblast growth factor; neuroprotection; ischemia-reperfusion; histology; immunohistochemistry

DOI:10.15360/1813-9779-2015-6-48-60

Введение

Нейропротекция является важной составляющей нейрореанимационной интенсивной терапии. Доказанным и очевидным нейропротекторным действием обладает только гипотермия, причем это абсолютно справедливо только для пациентов с остановкой сердца и новорожденных с ишемически-гипоксическим перинатальным повреждением мозга [1].

Среди обширного поля исследований, посвященных поиску эффективных способов борьбы с постгипоксическими энцефалопатиями, существует множество работ, направленных на

Introduction

Neuroprotection is an important component of neurocare. Only hypothermia has demonstrated proven and obvious neuroprotective potential. This is absolutely true only for patients with cardiac arrest and neonatal hypoxic-ischemic perinatal brain injury [1].

Among numerous studies dedicated to searching effective ways to fight posthypoxic encephalopathy, there are many investigations dealing with various neurotrophic factors (neurotrophins) and their participation in the protection of neurons during ischemic brain injury.

Адрес для корреспонденции:

Ирина Острова
E-mail: irinaostrova@mail.ru

Correspondence to:

Irina Ostrova
E-mail: irinaostrova@mail.ru

изучение различных нейротрофических факторов, их участия в защите нейронов при ишемическом повреждении головного мозга.

Нейротрофические факторы — это эндогенные белки, которые играют существенную роль в поддержании, выживании и дифференцировке различных нейрональных популяций в развивающемся и зрелом мозге. 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 [2].

В исследованиях *in vitro* и *in vivo* было показано, что нейротрофические факторы могут ослаблять повреждающее действие ишемии, а также участвуют в репаративных процессах, таких как аксональная регенерация, нейрональная пластичность и нейрогенез [3].

В связи с этим применение нейротрофических факторов весьма перспективно для предупреждения и коррекции нарушений, вызванных ишемией-реперфузией.

Семейство факторов роста фибробластов (fibroblast growth factors — FGF) относится к нейротрофическим факторам и представляет собой группу многофункциональных сигнальных молекул с самым разнообразным действием. У млекопитающих семейство FGF состоит из 22-х структурно родственных белков, которые участвуют в органогенезе, ремоделировании ткани, контроле нервной системы, ангиогенезе и регулировании обмена веществ. В зависимости от способа действия, механизма секреции и конечного биологического результата семейство FGF делят на несколько подсемейств. В подсемейство FGF1 входят белки FGF1 и FGF2 [4]. Основной фактор роста фибробластов — the basic fibroblast growth factor (bFGF или FGF2) наиболее распространен в центральной нервной системе по сравнению с другими членами семейства FGF [5]. Он представляет собой полипептид 18kDa с мощным трофическим действием на нейроны, глию и эндотелиальные клетки. Ключевые функции bFGF в нервной системе сходны с функциями нейротрофинов. bFGF участвует в нейрогенезе, дифференцировке нейронов, глиогенезе, стимуляции роста аксонов. В норме bFGF участвует в синаптической пластичности мозга и процессах обучения и памяти [5, 6]. При нейрональном повреждении bFGF повышает выживаемость нейронов, улучшает региональный мозговой кровоток и спраутинг нейронов (от англ. sprouting, т.е. «прорастание» аксонов) [7-10]. Спраутинг — это процесс восстановления в периферической нервной системе, характеризующийся отрастанием новых ветвей от аксонов нервных волокон, что обуслов-

Neurotrophins are endogenous proteins playing essential role in 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 [2].

In vitro and *in vivo* studies shown that trophic factors may attenuate ischemic injury, also participate in brain repair-associated processes such as neurogenesis, gliogenesis, oligodendrogenesis, synaptogenesis and angiogenesis. Therefore the use of neurotrophic factors seems very promising for the prevention and correction of disorders caused by ischemia-reperfusion.

The fibroblast growth factor (FGF) family is a group of multifunctional signaling molecules possessing different activities. In mammals, the FGF family is comprised of 22 structurally related proteins with a wide variety of functions contributing to organogenesis, tissue modeling, nervous system control, angiogenesis and regulation of metabolism. Although structurally related, FGFs exhibit diverse modes of action, mechanisms of secretion and ultimate biological consequences. The proteins have been grouped into several subfamilies, each sharing both genetic and functional similarity. FGF1 and FGF2 belong to FGF1 subfamily [4]. The basic fibroblast growth factor (bFGF or FGF-2) is most common in the central nervous system [5]. It represents a 18 kDa polypeptide with potent trophic effects on brain neurons, glia and endothelial cells. Key functions of bFGF in the nervous system are similar to the neurotrophins. They participate in neurogenesis, differentiation, gliogenesis, stimulation of neurite outgrowth. Normally bFGF is involved in the synaptic plasticity of the brain, learning and memory [5, 6]. In neuronal damage bFGF improves regional cerebral blood flow and sprouting of axons and survival of neurons [7–10]. In ischemic brain damage bFGF plays a pilot role.

Role of bFGF During Ischemia

Endogenous bFGF. Ischemia induces the activation of bFGF expression. It was shown that in normal brain tissue bFGF is expressed at low levels but several hours after focal cerebral ischemia the bFGF protein levels are increasing in the peri-infarct brain regions [11–13].

Immunohistochemical studies demonstrated increases of bFGF expression in both striatum and fronto-parietal cortex after focal cerebral ischemia (2-hour middle cerebral artery occlusion — MCAO) and 24-h reperfusion [13]. Interestingly, in the striatum bFGF-like immunoreactivity was mainly locat-

ливают пластичность нейрональной ткани и формирует механизмы, участвующие в восстановлении нарушенных неврологических функций. bFGF играет важную роль при ишемическом повреждении мозга.

Роль bFGF при ишемии

Эндогенный bFGF. При ишемическом воздействии происходит активация экспрессии bFGF. Так, например, было показано, что в норме в ткани головного мозга уровень bFGF довольно низок, но уже через несколько часов после очаговой ишемии его уровень резко возрастает в перинфарктных областях [11-13].

Иммуногистохимические исследования выявили повышение экспрессии bFGF в стриатуме и лобно-теменной коре через 24-ч после фокальной церебральной ишемии (2-х часовая окклюзия средней мозговой артерии — МСАО) [13]. Интересно, что в стриатуме в основном были иммунореактивны астроциты, а в коре — нейроны. Предполагается, что в стриатуме астроциты могут играть важную роль в защите нейронов, вырабатывая повышенное количество bFGF; в то время как в коре нейроны, вероятно, проявляют свойство самозащиты (self-repare), увеличивая выработку этого белка.

С помощью Northern-blot-анализа было выявлено повышение уровня bFGF мРНК и белка bFGF в коре и гиппокампе крыс, перенесших ишемический инсульт, вызванный 60 мин окклюзией правой мозговой артерии и общих каротидных артерий. При этом уровень экспрессии bFGF мРНК оставался повышенным в течение 2-х недель после ишемии [12]. С помощью разных методов (иммуноблоттинг, гибридизация *in situ*, иммуногистохимия) исследовали экспрессию bFGF в мозге взрослых крыс после фокального инфаркта, вызванного перманентной МСАО [11]. Через 1 сутки было выявлено 4-х кратное увеличение bFGF мРНК в ткани, окружающей область инфаркта (периинфарктная область). Гибридизация *in situ* показала, что рост экспрессии происходил в нескольких структурах ипсилатерального полушария, в том числе в лобно-теменной, височной и поясной коре, а также в хвостатом ядре, бледном шаре, ядрах перегородки, прилежащем ядре, и обонятельном бугорке. Повышенная экспрессия bFGF мРНК в этих структурах была связана с клетками, имеющими отчетливые морфологические признаки астроглии. При иммуногистохимическом исследовании было обнаружено увеличение размера и числа bFGF-иммунореактивных ядер в этих структурах, а также переход от ядерной к ядерно-цитоплазматической локализации иммунореактивности, начиная с 1 суток, достигая пика к 3 суткам после ишемии. Двойное иммуногистохимическое окра-

шено в астроцитах, в то время как в лобно-теменной коре сильная индукция bFGF-подобной иммунореактивности была в основном наблюдается в нейронах. Предполагается, что в стриатуме астроциты могут играть важную роль в защите нейронов через сверхэкспрессию bFGF; в то время как в коре, нейроны, вероятно, проявляют свойство самозащиты через экспрессию bFGF.

Northern blot анализ показал увеличение в bFGF мРНК и белка bFGF в стриатуме и гиппокампе крыс, подверженных 60 мин ишемическому воздействию, вызванному транзиторной окклюзией правой средней мозговой артерии и обеих общих каротидных артерий. bFGF мРНК оставалась повышенной до 2 недель после начала реперфузии [12].

Northern blotting, *in situ* hybridization, and immunohistochemical techniques were used to examine bFGF expression in brain following focal infarction due to permanent occlusion of the proximal middle cerebral artery in mature rats [11]. After 1 day a 4-fold increase in bFGF mRNA in the tissue surrounding the infarct area (peri-infarction area) was revealed. *In situ* hybridization showed that this increase was found throughout several structures in the ipsilateral hemisphere, including frontoparietal, temporal, and cingulate cortex, as well as in caudoputamen, globus pallidus, septal nuclei, nucleus accumbens, and olfactory tubercle. Increased bFGF mRNA expression was associated with cells possessing distinct morphological appearance of astroglia in these structures. Immunohistochemistry showed an increase in the size and number of bFGF-immunoreactive nuclei in these same structures, as well as a shift from nuclear to nuclear plus cytoplasmic localization of immunoreactivity beginning on day 1 and peaking on day 3 after ischemia. Double immunostaining identified bFGF-immunoreactive cells as astroglia in these structures. An exception was the piriform cortex, in which both increased bFGF mRNA levels and increased bFGF-immunoreactivity were found in neurons on day 1 after ischemia. Overall, the peak of increased bFGF expression preceded the peak in expression of the astroglial marker GFAP within the ipsilateral hemisphere. Increased bFGF expression may play an important role in the glial, neuronal, and vascular changes occurring after focal infarction.

Significance of bFGF in neuronal protection has been shown recently in a rat model of cardiac arrest [14]. Histological study revealed cerebellar Purkinje cell death on the 7th day after resuscitation, as evidenced by a decrease in the total density by 13.2%. Immunohistochemical study demonstrated that the number of bFGF-negative Purkinje cells in resuscitated rats was reduced by 68.8%, and the total number of bFGF-positive cells did not differ from the control level. The number of moderately positive neurons was reduced by 26.0%, while the number of strongly positive Purkinje cells increased by 40.7%. We

шивание выявило наличие иммунореактивности к bFGF в клетках астроглии. Исключением была периформная кора, в нейронах которой наблюдался повышенный уровень bFGF мРНК и белка bFGF. В целом, пик экспрессии bFGF предшествовал пику экспрессии астроглиального маркера GFAP в ипсилатеральном полушарии. Эти данные свидетельствуют о том, что повышенная экспрессия bFGF может играть важную роль в глиальных, нейрональных и сосудистых изменениях, происходящих при очаговом инфаркте.

Значение bFGF для защиты нейронов недавно было показано и на модели временной остановки сердца у крыс [14]. Гистологическое исследование выявило гибель клеток Пуркинье мозжечка на 7-е сутки после реанимации. Об этом свидетельствовало снижение их общего числа на 13,2% в сравнении с контролем. Иммуногистохимическое исследование уровня экспрессии белка bFGF показало, что у реанимированных крыс в сравнении с контролем число bFGF-негативных клеток Пуркинье снижалось на 68,8%, а общее число bFGF-позитивных клеток не отличалось от контрольного уровня. При этом число умеренно позитивных нейронов было уменьшено (на 26,0%), а число сильно позитивных клеток Пуркинье увеличено (на 40,7%). Учитывая полученные данные, можно заключить, что у реанимированных животных происходил «переход» слабо экспрессирующих клеток в категорию сильно экспрессирующих, вследствие чего уровень экспрессии у bFGF в популяции клеток Пуркинье возрастал. Эти данные позволяют предположить, что выпадение нейронов в постреанимационном периоде связано с потерей bFGF-негативных, т.е. не экспрессирующих bFGF, нейронов. Следовательно, способность нейронов к экспрессии bFGF является важным фактором их устойчивости к ишемии-реперфузии.

В пользу этого предположения свидетельствуют и данные, полученные на других моделях ишемии. Так, снижение уровня экспрессии bFGF в секторе CA1 гиппокампа после временной ишемии переднего мозга сопровождалось гибелью пирамидных нейронов [15]. На модели 2-х часовой двусторонней MCAO у крыс было показано, что внутривенное введение анестетика пропофола до реперфузии приводит к уменьшению объема инфаркта и отека мозга, а также неврологического дефицита. При этом экспрессия bFGF мРНК и белка bFGF в областях, окружающих зону инфаркта, у крыс с введением пропофола была выше, чем у животных с введением плацебо [16]. С активацией экспрессии bFGF, а также ряда других факторов роста (IGF1, TGFbeta1, EGF and PDGF-A), связывают и положительные эффекты ишемического прекодиционирования [17]. Значимость эндогенного bFGF при ишемии головного мозга (MCAO) была продемонстрирована у

assumed that the «transition» of poorly expressing cells to the category of strongly expressing occurred in resuscitated animals that resulted in increased bFGF expression in the Purkinje cell population. These data suggested that the loss of neurons postresuscitation associated with the loss of bFGF-negative, i.e., not expressing bFGF, neurons. Consequently, the ability of neurons to express bFGF is important for their resistance to ischemia-reperfusion.

This assumption evidenced by data obtained in other models of ischemia. Thus, the reduced expression of bFGF in the hippocampal CA1 sector following transient forebrain ischemia was accompanied by pyramidal neurons loss [15].

In a bilateral carotid artery occlusion model in rats anesthetic propofol was shown to reduce infarct volume, cerebral edema, and neurological deficits. Expression of bFGF mRNA and protein bFGF in peri-infarcted areas in rats with administration of propofol was higher than in animals with administration of placebo [16]. Positive effects of ischemic preconditioning were also associated with activation of the expression of bFGF as well as other growth factors – IGF1, TGFbeta1, EGF and PDGF-A [17]. The importance of endogenous bFGF in cerebral ischemia (MCAO) was demonstrated in mice with null mutation of the bFGF gene [18]. bFGF knockout mice have higher mortality and increased infarct volume versus wild type littermates.

Exogenous bFGF. It was shown that exogenous bFGF improved the structural and functional brain state after ischemia [19–21]. Fujiwara et al. [22] evaluated effects of grafting encapsulated bFGF-secreting cells in rat brains 7 days prior to permanent right MCAO. The authors found that the infarct volume in the group with transplantation was reduced compared to control. The number of apoptotic cells in the penumbral ischemic zone also decreased.

Infusion of bFGF into the common carotid artery after left MCAO in rats resulted in a significant decrease in infarct size and increase in cerebral blood flow [10]. Intraventricular infusion of recombinant adenovirus vector expressing bFGF on day 2 after focal cerebral ischemia in rats reduced infarct volume and improved neurological function [20]. bFGF injection to rats with MCAO improved neurological recovery and promoted the preservation of cholinergic neurons in the hippocampus [21].

Together, the data provide the evidence that bFGF is important for neuroprotection suggesting the bFGF as crucial target gene for developing new therapeutic strategies in brain ischemia.

The Mechanisms of bFGF Neuroprotection

Positive effects of bFGF are related to its ability to inhibit the activity of pro-inflammatory factors

мышей с нулевой мутацией гена bFGF [18]. Оказалось, что у bFGF-нокаутных мышей по сравнению с мышами дикого типа была выше смертность и больше размеры области инфаркта.

Экзогенный bFGF. Показано, что экзогенное введение bFGF улучшает структурно-функциональное состояние мозга после ишемии [19-21]. Fujiwara et al. [22] проведено исследование для оценки эффекта пересадки инкапсулированных фибробластов, секретирующих bFGF, в мозг крыс за 7 суток до правосторонней МСАО. Обнаружено, что объем инфаркта в группе с пересадкой был снижен по сравнению с контрольными группами. Также уменьшалось число апоптотических клеток в зоне ишемической полутени.

Введение bFGF в каротидную артерию после окклюзии левой средней мозговой артерии у крыс приводило к значительному уменьшению зоны инфаркта и к увеличению мозгового кровотока [10]. Внутрижелудочковое введение ассоциированного с аденовирусом bFGF через 2 ч после очаговой ишемии мозга также снижало размеры очага поражения и улучшало неврологическую функцию у крыс [20]. Инъекция bFGF крысам, перенесшим ишемию (двусторонняя окклюзия общих сонных артерий) улучшала неврологическое восстановление и способствовала сохранению холинергических нейронов гиппокампа [21]. Приведенные выше данные свидетельствуют о нейропротективных свойствах bFGF.

Механизмы нейропротективного действия bFGF

Позитивные эффекты bFGF связывают с его способностью ингибировать активность провоспалительных факторов [23], а также усиливать нейрогенез стволовых клеток после ишемии [19, 24]. Полагают, что bFGF способствует восстановлению мозга после ишемии, увеличивая пролиферацию нервных стволовых клеток и их дифференцировку в нейроны, астроциты и олигодендроциты. bFGF играет важную роль в компенсаторной реакции «self-repair» при травме и ишемии головного мозга и участвует в восстановлении поврежденной ткани [25]. С клинической точки зрения, его выраженная роль в поддержании поврежденных нейронов (например, после ишемии или перерезки нервных волокон) имеет особое значение. При исследовании механизмов, лежащих в основе нейротрофического и защитного действия bFGF, было установлено, что он стабилизирует внутриклеточный гомеостаз ионов кальция, активирует антиоксидантные ферменты и снижает глутамат-опосредованную эксайтотоксичность [26]. Показано, что bFGF подавляет экспрессию рецепторов NMDA, уменьшает избыточное накопление внутриклеточного кальция и свободных радикалов [7-10]. Защитные свойства

[23], а также enhance stem cell neurogenesis after ischemia [19, 24]. It is believed that bFGF promotes recovery after cerebral ischemia, increasing proliferation of neural stem cells and their differentiation into neurons, astrocytes and oligodendrocytes. bFGF plays an important role in the «self-repair» responses that follow injuries such as trauma and brain ischemia and that bFGF contributes to the repair of damaged tissue [25]. From a clinical standpoint, its pronounced role in maintaining damaged neurons (e.g., after ischemia or nerve fibers transection) has a special significance. Studies of mechanisms underlying the protective and neurotrophic action of bFGF have revealed that bFGF stabilizes intracellular calcium homeostasis, activates antioxidant enzymes and reduces glutamate excitotoxicity [26]. It inhibits the expression of NMDA receptors, reduces excessive accumulation of intracellular calcium and free radicals [7–10]. The protective properties of bFGF are also associated with its ability to inhibit the activity of inflammatory factors [23] and to enhance neurogenesis [19, 24].

Some other neurotrophic factors may be mediators of bFGF neuroprotective action [9, 18]. Using glutamate-treated cultured hippocampal neurons Lenhard et al. [9] have shown that bFGF shares its neuroprotective capacity with glia-derived neurotrophic factor (GDNF). Hippocampal neurons express GDNF, its receptors c-Ret and the lipid-anchored GDNF family receptor-alpha1 (GFRalpha-1), and the bFGF receptor 1 (FGFR I). bFGF protected neurons from excitotoxic action of glutamate. Thus neutralizing antibodies to GDNF abolished the neuroprotective effect of bFGF. bFGF up-regulated GDNF and GFRalpha-1 in hippocampal neurons that caused enhanced phosphorylation of c-Ret and the signaling components Akt and Erk. It is believed that a putative downstream target of bFGF and GDNF are bcl-2 gene family members, whose mRNAs are differentially up-regulated by the two factors.

It was found that activation of PI3K/Akt signaling pathway protects the brain from ischemic injury by inhibiting the expression of genes involved in vascular permeability, apoptosis and inflammation [27-29]. Akt blocks BAD and Bax translocation across the mitochondrial membrane, thereby preventing release of mitochondrial cytochrome C and caspase activation [29, 30]. Akt substrate was identified as proline-rich Akt substrate (PRAS). Its interaction with Akt can inhibit the process of apoptotic death of neurons induced by focal cerebral ischemia [31]. There was no activation of brain-derived neurotrophic factor BDNF expression and its receptor TrkB in the hippocampus during cerebral ischemia (MCAO) in mice with deletion of the bFGF gene [18]. This caused higher mortality and a large infarction area in bFGF-knock-out mice versus wild type littermates.

bFGF связывают также с его способностью ингибировать активность воспалительных факторов [23], а также активизировать нейрогенез [19, 24].

Медиаторами нейропротективного действия bFGF могут быть некоторые другие нейротрофические факторы [9, 18]. Lenhard et al. [9] на обработанной глутаматом культуре нейронов гиппокампа показали, что глиальный нейротрофический фактор GDNF опосредует нейропротективное действие bFGF. Нейроны гиппокампа экспрессируют GDNF, его рецепторы c-Ret и GFRalpha-1, а также рецептор bFGF (FGFR1). bFGF защищал нейроны от эксайтотоксического действия глутамата. При этом антитела к GDNF отменяли нейропротективный эффект bFGF. Введение bFGF приводило к увеличению уровня GDNF и GFRalpha-1 в нейронах гиппокампа, что в свою очередь вызвало повышенное фосфорилирование белка C-Ret и сигнальных компонентов протеин-киназ Akt и Erk. Полагают, что мишенью для bFGF и GDNF являются члены семейства Vcl-2 генов, экспрессия которых избирательно повышается этими двумя факторами. Установлено, что активация PI3K/Akt сигнального пути защищает мозг от ишемического повреждения путем ингибирования экспрессии генов, отвечающих за проницаемость сосудов, апоптоз и воспаление [27-29]. Akt блокирует транслокацию BAD and Bax через мембрану митохондрий, тем самым предотвращая высвобождение митохондриального цитохрома C и активацию каспаз [29, 30]. Был выявлен субстрат Akt — proline-rich-Akt substrate (PRAS). Его взаимодействие с Akt может ингибировать процесс апоптотической гибели нейронов, вызванной фокальной ишемией головного мозга [31]. Выявлено, что у мышей с делецией гена bFGF [18] не происходит активации экспрессии мозгового нейротрофического фактора BDNF и его рецептора TrkB в гиппокампе при ишемии головного мозга (МСаО). С этим связана, по мнению авторов, более высокая смертность и большая площадь инфаркта у нокаутных мышей по сравнению с мышами дикого типа.

Как было установлено ранее, способность к экспрессии белков BDNF и GDNF является фактором, повышающим устойчивость нейронов гибели в постишемическом периоде [32, 33]. Полученные данные показывают, что BDNF и TrkB могут быть генами-мишенями для bFGF и вместе с GDNF опосредовать защитное действие bFGF на клетки головного мозга.

Роль bFGF в нейрогенезе

Известно, что стволовые/прогениторные клетки сохраняются в ЦНС взрослого организма. В зрелом мозге нейрогенез происходит в двух областях, а именно, субвентрикулярной зоне (sub-

As stated previously, the capacity for proteins expression of BDNF and GDNF is a factor that increases the resistance of neurons to death in postischemic period [32, 33]. These data indicate that BDNF and TrkB as target genes for bFGF in concert with GDNF may mediate protective effect of bFGF in brain cells.

The Role of bFGF in Neurogenesis

It is known that stem/progenitor cells reside throughout the adult CNS. Neurogenesis occurs in two regions of the adult brain, namely, the subventricular zone (SVZ) throughout the wall of the lateral ventricle and the subgranular zone (SGZ) of the dentate gyrus (DG) in hippocampal formation. Adult neurogenesis requires several neurotrophic factors to sustain and regulate the proliferation and differentiation of the adult stem cell population. Mudo et al. [34] examined the cellular and functional aspects of a trophic system mediated by bFGF and its receptors (FGFRs) related to neurogenesis in the SVZ and SGZ of the adult rat brain. In the SVZ bFGF expressed in GFAP-positive cells (i.e. mature astrocytes), but not in proliferating progenitor cells, which express receptors FGFR1 and FGFR2. Apparently, astrocytes produce bFGF, which in turn acts on the proliferating progenitor cells. With aging, their proliferation in the SVZ and SGZ reduced. The authors believe that this may be due to alterations of fibroblast growth factor levels. The trophic system mediated by bFGF and its receptors contributes to creating micro-environmental niche that promotes neurogenesis in the adult and aged brain [34].

It has been found that neurogenic capacity is enhanced following traumatic brain injury and brain ischemia. For example, focal brain ischemia causes proliferation of neural progenitors in the SVZ and SGZ and neurogenesis in the peri-infarcted cortex of monkeys and rats [35, 36]. Therefore, the adult brain has the inherent potential to restore neuronal populations lost in injury. This raises the possibility of developing strategies aimed at harnessing the neurogenic capacity of these regions to repair the damaged brain. One strategy is enhancing neurogenesis with mitogenic factors.

Since bFGF is a potent stem cell mitogen, its role in neurogenesis during brain ischemia is intensively studied [8, 19, 37, 38].

To determine the effect of bFGF on the proliferation and differentiation of neural stem cells after cerebral ischemia-induced cellular changes, a model of bilateral occlusion of the carotid arteries in the SVZ of 3-day-old rats was deployed [8]. It was found that the number of proliferating cells in rats following administration of bFGF increased compared with control animals with no bFGF administration. In this study, bFGF also promoted differentiation of stem cells into neurons, astrocytes and oligodendrocytes.

ventricular zone — SVZ) стенки бокового желудочка и субгранулярной зоне (subgranular zone — SGZ) зубчатой извилины (dentate gyrus — DG) в гиппокампе. При нейрогенезе требуется несколько нейротрофических факторов для поддержания и регулирования пролиферации и дифференцировки популяции стволовых клеток. В работе Mudo др. [34] рассмотрены клеточные и функциональные аспекты трофической системы, опосредованной bFGF и его рецепторами (FGFRs), связанные с нейрогенезом в SVZ и SGZ мозга взрослой крысы. В SVZ bFGF экспрессируется в GFAP-позитивных клетках (т.е. в зрелых астроцитах), но не в пролиферирующих клетках-предшественниках, которые экспрессируют рецепторы FGFR1 и FGFR2. По-видимому, именно астроциты вырабатывают bFGF, который в свою очередь действует на пролиферирующие клетки-предшественники. С возрастом их пролиферация в SVZ и SGZ снижается. По мнению авторов, это может быть следствием изменений уровня экспрессии фактора роста фибробластов. Трофическая система, опосредованная bFGF и его рецепторами, способствует формированию условий, обеспечивающих нейрогенез в зрелом мозге [34].

Обнаружено, что способность к нейрогенезу повышается после травматического повреждения головного мозга, а также после ишемии мозга. Показано, например, что фокальная ишемия мозга вызывает пролиферацию нейрональных прогениторов в SVZ и SGZ и нейрогенез в периинфарктной коре крыс и обезьян [35, 36]. Следовательно, зрелый мозг имеет внутренний потенциал для восстановления нейрональных популяций. С этим предположением связана разработка стратегий, направленных на усиление способности данных областей к репарации поврежденного мозга. Одной из таких стратегий является усиление нейрогенеза с помощью митогенных факторов.

В связи с тем, что bFGF является митогеном для стволовых клеток ЦНС, его роль в нейрогенезе при ишемии головного мозга активно исследуется [8, 19, 37, 38]. Так, для изучения действия bFGF на пролиферацию и дифференцировку нервных стволовых клеток после ишемии мозга исследовали клеточные изменения в SVZ 3-х дневных крысят с билатеральной окклюзией каротидных артерий [8]. Оказалось, что число пролиферирующих клеток у крысят с введением bFGF увеличивалось по сравнению с группой без введения bFGF. bFGF также способствовал дифференцировке стволовых клеток в нейроны, астроциты и олигодендроциты. Показано, что внутрижелудочковая инфузия bFGF в течение 7 дней после травмы головного мозга у взрослых крыс увеличивала пролиферацию клеток в SVZ и DG [37]. Существенно, что усиление нейрогенеза с помощью bFGF ускоряло восстановление когни-

Intraventricular infusion of bFGF for 7 days immediately following traumatic brain injury in adult rats increased cell proliferation in the SVZ and DG [37]. Additionally, animals infused with bFGF showed significant cognitive improvement. In another study, rats with permanent MCAO were administered with the adenovirus encoding bFGF directly to the damaged area [19]. This resulted in increased bFGF expression in the damaged area, raising the number of proliferating cells in the SVZ, corpus callosum, and peri-infarction zone, and led to improved motor behavior in rats. Studies have found that the progenitor cells first divided in the SVZ, then migrate into the infarct zone, where they continue to divide for a long time (90 days).

Considerable importance is the question of whether bFGF retains capability to enhance neurogenesis in the aged ischemic brain. Since stroke in human is much more common in older people than among younger adults, addressing this problem is most clinically important issue in elderly.

Neuroprotective properties of bFGF depend on the age. In a study by Won et al. [38] aged (24-month-old) rats were treated with intracerebroventricular infusion of bFGF or vehicle for 3 days, beginning 48hr before (pre-ischemia), 24 hr after (early post-ischemia), or 96 hr after (late post-ischemia) 60 min MCAO and were killed 10 days after ischemia. Young adult (3-month-old) rats were administered with bFGF for 3 days starting 24 hours after MCAO. Aged rats given bFGF pre-ischemia showed improved behavioral and histological parameters compared to rats treated with vehicle, but no significant improvement was found in aged rats given bFGF after focal ischemia. In contrast, young adult rats treated with bFGF post-ischemia showed significant neurobehavioral improvement and better histological outcome. The numbers of «newborn» neurons in the SVZ were also found to be increased in aged rats treated with bFGF prior to ischemia. However, unlike in young adult ischemic rats, only a few of newly generated cells migrated into the damaged region in aged brain after focal ischemia. Therefore, the positive effects of bFGF in aged rats are associated with neuroprotection, but not with the ability to enhance neurogenesis. Such age differences in the response of aged versus young adult rats to bFGF in cerebral ischemia need to be considered in developing novel neuroprotective agents to prevent and/or fight stroke.

Therapeutic Potential of bFGF

Despite the encouraging results obtained in experimental studies of bFGF, the problem of its clinical use remains unsolved. Clinical trials with bFGF were not very successful. 15 years ago a multicenter randomized trial of bFGF (European-Australian phase II/III trial with bFGF (5–10 mg, i.v. infusion over 24 h) started. It was planned to

тивных функций мозга. У крыс с перманентной МСАО в область повреждения вводили аденовирус со встроенным геном bFGF [19]. Это вызывало повышение экспрессии bFGF в поврежденной области, увеличение числа пролиферирующих клеток в SVZ, мозолистом теле и периинфарктной зоне, а также улучшение двигательной активности у крыс. В ходе исследований было обнаружено, что прогениторные клетки вначале делятся в SVZ, затем мигрируют в зону инфаркта, где продолжают деление в течение длительного периода времени (до 90 суток).

Существенное значение имеет вопрос о том, сохраняет ли bFGF способность усиливать нейрогенез при старении. Значимость этой проблемы для клиники обусловлена тем, что нарушения мозгового кровообращения гораздо чаще развиваются у пожилых людей.

Интересно, что, в зависимости от возраста, нейропротективные свойства bFGF проявляются по-разному. Так, в исследовании Won et al. [38] 24-месячным (старым) крысам проводили внутривенную инфузию bFGF или плацебо в течение 3 дней, начиная с 48 ч до 60-ти мин МСАО, или после нее (через 24 ч или 96 ч). 3-х месячным (молодым половозрелым) крысам вводили bFGF в течение 3 дней, начиная с 24 ч после МСАО. Существенно, что у старых крыс улучшение поведенческих и гистологических показателей было выявлено только в группе с предварительным введением bFGF. У молодых крыс позитивные эффекты выявлены при введении bFGF после ишемии. У старых крыс с введением bFGF до ишемии число новообразованных нейронов в SVZ увеличивалось, однако, в отличие от молодых крыс, только немногие из новых клеток мигрировали в область повреждения. Следовательно, у старых крыс положительный эффект bFGF связан именно с его нейропротективными свойствами, а не со способностью к усилению нейрогенеза. Выявленные возрастные различия в эффектах bFGF должны учитываться при разработке нейропротективной терапии инсультов.

Терапевтический потенциал bFGF

Несмотря на вдохновляющие результаты, полученные при экспериментальных исследованиях bFGF, проблема его использования в клинической практике остается нерешенной. Испытания bFGF в клинике оказались не очень успешными. Так, 15 лет назад было начато многоцентровое рандомизированное исследование bFGF (Европейско-Австралийская испытание, фаза II/III), в которое планировали включить 900 пациентов с симптомами острого ишемического инсульта. В группе больных с острым ишемическим инсультом (286 человек) внутривенное введение bFGF не приво-

include 900 patients with symptoms of acute ischemic stroke. Intravenous administration of bFGF to 286 patients did not produce any significant neuroprotection; instead it caused dose-dependent hypotension and high mortality rate. This study was stopped by sponsors due to negative effects [39].

It should be noted that bFGF, as well as other neurotrophic factors (nerve growth factor, gliaderived neurotrophic factor), possesses side effects, such as hyperalgesia [40]. Another problem is the delivery of bFGF into the brain to achieve a pharmacologically significant level of therapeutics in the brain while minimizing side effects in the periphery. bFGF is a cationic peptide that undergoes transport across the BBB at a modest rate via absorptive-mediated transcytosis after intravenous administration. The objectives of researchers are to develop a BBB targeting strategy of drug delivery to the brain.

One of these strategies is the use of a chimeric peptide, wherein a nontransportable peptide drug, such as a neurotrophin, is conjugated to another peptide or protein that functions as a brain drug delivery carrier or vector. The model vector is a monoclonal antibody against transferrin receptor. The transferrin receptors are expressed on the brain capillary endothelial cells, which make up of the BBB. The binding of a conjugate of this antibody and neurotrophin to the transferrin receptor triggers receptor-mediated transcytosis through the BBB. This strategy has been successfully used for BBB delivery of several neurotrophins or peptide drugs, for which enhanced CNS pharmacologic effects or neuroprotection have been consistently demonstrated in a variety of animal models including brain ischemia [41].

In experiments with intravenous administration of bFGF-chimeric peptide (biotinylated recombinant human protein bFGF, preserving affinity to receptor and having improved pharmacokinetics in plasma and BBB permeability) in rats with permanent MCAO the therapeutic dose bFGF was reduced from 135–200g/kg to 25g/kg, and its neuroprotective effect was significantly increased (80% reduction in infarct volume) [41].

Although the results of chimeric peptide approach to the treatment of experimental brain ischemia are very promising, there is still a gap between the laboratory studies and clinical application of the chimeric neurotrophin peptide for treatment of patients with acute ischemic stroke. One of the concerns is the immunogenicity of the anti-transferrin receptor antibody that is used as the BBB peptide drug delivery vector. This problem can be solved or ameliorated by the use of humanized antibody via genetic engineering. Humanized antibodies are less likely to provoke an immune reaction in human subjects compared to murine-derived antibodies.

The intranasal route of bFGF administration could provide an alternative to intracerebroventricular

дило к значимой нейропротекции, при этом наблюдалась дозозависимая гипотензия и высокий уровень смертности. В связи с этим исследование было остановлено спонсорами [39].

Нельзя не отметить, что у bFGF, также как и у других нейротрофических факторов (фактор роста нервов, глиальный нейротрофический фактор) имеются побочные эффекты, в частности, гипералгезия [40].

Другой проблемой является доставка bFGF в мозг для достижения фармакологически значимого уровня в головном мозге при минимизации побочных эффектов на периферии. bFGF — катионный пептид, который при внутривенном введении плохо транспортируется через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). В задачи исследователей входит разработка ГЭБ-направленной стратегии доставки препарата в мозг.

Одной из таких стратегий является создание химерных белков — технология, при которой не-транспортабельные пептиды, такие как, нейтрофины, конъюгируются с другими пептидами или белками, которые осуществляют их перенос или доставку в мозг. Одним из таких векторов доставки является антитело к рецептору трансферрина. Трансферриновые рецепторы экспрессируются в эндотелиальных клетках головного мозга, которые входят в состав ГЭБ. Связывание конъюгата этого антитела и нейротрофина с рецептором трансферрина вызывает рецептор-опосредованный трансцитоз через ГЭБ. Такая стратегия была успешно использована на различных животных моделях, включая ишемию мозга, для доставки в мозг некоторых нейротрофинов и пептидных препаратов. Это вызывало усиление фармакологического эффекта и нейропротективного действия этих веществ [41].

Так, в опытах с внутривенным введением bFGF-химерного пептида (белок bFGF, конъюгированный с рецептором трансферрина) крысам с перманентной МСАО удалось снизить терапевтическую дозу bFGF с 135–200 г/кг до 25 г/кг, а также значительно увеличить его нейропротективный эффект (80%-е уменьшение объема инфаркта) [41]. Это объясняется его высокой аффинностью к специфическому рецептору, улучшенной фармакокинетикой в плазме крови и проницаемостью ГЭБ.

Несмотря на то, что результаты использования химерных пептидов для лечения экспериментальной ишемии головного мозга весьма перспективны, существует большой разрыв между этими лабораторными исследованиями и клиническим применением химерных пептидов для лечения пациентов с острым ишемическим инсультом. Одна из проблем — это иммуногенность антитела к рецептору трансферрина, который используется в качестве вектора доставки лекарственного средст-

infusion. Thus, intranasal administration of bFGF in rats for 1–6 days following MCAO resulted in improved behavioral performance, increased proliferation of progenitor cells in the SGZ and SVZ, although it had no effect on infarct volume. Interestingly, proliferating cells in the striatum and dentate gyrus differentiated into neurons at 28 days after MCAO. Intranasal administration of bFGF is considered as a non-invasive method for the treatment of stroke [24].

bFGF nasal spray appears to be an emerging potential therapeutic approach to neurodegenerative diseases, such as Alzheimer's disease. Intranasal administration of bFGF nasal spray was an effective means of delivering bFGF to the brain. Its penetration into the brain was improved, that reduced the severity of neurological disorders caused by co-administration of β -amyloid and ibotenic acid into the hippocampus of rats [42]. In addition, bFGF improved spatial memory, recovered acetylcholinesterase and choline acetyltransferase activity to the sham control level, and alleviated neuronal degeneration in rat hippocampus.

Delivery of neurotrophic factors to the brain may also be improved by using nanoparticles. Chitosan nanoparticles were loaded with peptide like bFGF and then functionalized by conjugating with antibodies directed against the transferrin receptor-1 on brain endothelia to induce receptor-mediated transcytosis across the BBB [43]. Pre-ischemic systemic administration of bFGF-loaded nanoparticles significantly decreased the infarct volume after 2-hour middle cerebral artery occlusion and 22-hour reperfusion in mice.

A study was conducted to evaluate the effects of grafting encapsulated bFGF-secreting cells in rat brains 7 day before permanent right MCAO. The authors found that the infarct volume in bFGF group was reduced by approximately 30% compared with that in the control groups. In the ischemic penumbral area, the number of apoptotic cells in the bFGF group was significantly decreased compared with that in the other groups. Thus, the grafting encapsulated bFGF-secreting cells protected neurons against ischemic brain damage [22]. The use of bFGF is very promising for the development of alternative therapeutic strategies in treatment of Parkinson's disease. In animal model of Parkinson's disease, co-transplantation of bFGF-expressing cells with fetal dopaminergic cells increased survival and functional integration of the grafted dopaminergic neurons resulting in improved behavioral performance [44].

Conclusion

Over the past two decades a large number of experimental studies of neuroprotective potential of bFGF was performed. It was discovered that the ability of neurons to express bFGF is important for their resistance to ischemia-reperfusion. Administration of bFGF improves the functional and structural state of

ва через ГЭБ. Эта проблема может быть решена за счет использования человеческих антител, которые с меньшей вероятностью вызовут иммунную реакцию у человека, чем мышинные антитела.

Альтернативой внутрижелудочковой инфузии bFGF может быть его интраназальное введение. Так, интраназальное введение bFGF крысам в течение 1–6 суток после МСАО приводило к улучшению поведенческих показателей, к усилению пролиферации прогениторных клеток SVZ и SGZ, хотя и не влияло на размеры инфаркта. Интересно, что в стриатуме и зубчатой извилине к 28 суткам после МСАО пролиферирующие клетки дифференцировались в нейроны. Интраназальное введение bFGF рассматривается как неинвазивный способ лечения инсульта [24].

bFGF назальный спрей обладает высоким потенциалом для лечения болезни Альцгеймера. При этом способе введения bFGF улучшалось его проникновение в мозг, что уменьшало выраженность неврологических нарушений, вызванных совместным введением β -амилоида и иботеновой кислоты в гиппокамп крыс [42]. Кроме того, bFGF улучшал пространственную память, восстанавливал активность ацетилхолинэстеразы и холинацетилтрансферазы, снижал дегенерацию нейронов гиппокампа.

Доставка нейротрофических факторов в мозг может быть также улучшена с помощью наночастиц. Yemisci et al. [43] загружали хитозановые наночастицы пептидом bFGF, затем их конъюгировали с антителами против трансферринового рецептора. Предварительное введение bFGF-загруженных наночастиц приводило к значительному уменьшению объема инфаркта через 22 часа после 2 ч МСАО у мышей.

Проведено исследование для оценки эффекта пересадки инкапсулированных клеток, секретирующих bFGF, в мозг крыс за 7 сут до правосторонней МСАО. Обнаружено, что объем инфаркта в группе с пересадкой был снижен на 30% по сравнению с контрольными группами, также уменьшалось число апоптотических клеток в зоне ишемической полутени. Таким образом, пересадка инкапсулированных клеток, секретирующих bFGF, защищала нейроны мозга от ишемического повреждения [22]. Использование bFGF весьма перспективно для разработки

the brain in the post-ischemic period. bFGF is a promising candidate for the development of alternative treatments for neurodegenerative diseases such as Parkinson's disease and Alzheimer's disease. One of the key functions of bFGF is its involvement in the processes of neurogenesis. However, the questions are remained that include which neurons are generated during ischemia, whether they migrate into the damaged areas, and how these processes are associated with the restoration of brain function. One of the major remaining problems is improving the delivery of bFGF into the brain while minimizing its side effects.

альтернативной терапевтической стратегии при лечении болезни Паркинсона. На экспериментальных моделях болезни Паркинсона показано, что совместная трансплантация bFGF-экспрессирующих клеток с фетальными дофаминэргическими клетками повышала выживание и функциональную интеграцию дофаминэргическими нейронами, что приводило к улучшению поведенческих показателей [44].

Заключение

За последние два десятилетия было проведено большое количество экспериментальных исследований нейропротективного потенциала bFGF. Установлено, что способность нейронов к экспрессии bFGF является важным фактором их устойчивости к ишемии-реперфузии. Его экзогенное введение улучшает функциональное и структурное состояние мозга в постшемическом периоде. bFGF — перспективный кандидат для разработки альтернативных методов лечения нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Паркинсона и болезнь Альцгеймера. Одной из ключевых функций bFGF является его участие в процессах нейрогенеза. Однако остаются нерешенными вопросы о том, какие именно нейроны генерируются при ишемии, мигрируют ли они в поврежденные области, и как эти процессы связаны с восстановлением функций мозга. Одной из главных задач в настоящее время является разработка способов улучшения доставки bFGF в головной мозг при минимизации его побочных эффектов.

Литература

1. Попугаев К.А., Савин И.А., Ошоров А.В. Новые аспекты реаниматологии в неврологии и нейрохирургии. *Общая реаниматология*. 2014; 10 (6): 55–64. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-6-55-64>
2. 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
3. Gutiérrez-Fernández M., Fuentes B., Rodríguez-Frutos B., Ramos-Cejudo J., Vallejo-Cremades M.T., Díez-Tejedor E. Trophic factors and cell therapy to stimulate brain repair after ischaemic stroke. *J. Cell Mol. Med.* 2012; 16 (10): 2280–2290. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1582-4934.2012.01575.x>. PMID: 22452968

References

1. Popugaev K.A., Savin I.A., Oshorov A.V. Novye aspekty reanimatologii v neurologii i neurokhirurgii. *Obshchaya Reanimatologiya*. [New aspects of resuscitation in neurology and neurosurgery. *General Reanimatology*]. 2014; 10 (6): 55–64. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-6-55-64> [In Russ.]
2. 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
3. Gutiérrez-Fernández M., Fuentes B., Rodríguez-Frutos B., Ramos-Cejudo J., Vallejo-Cremades M.T., Díez-Tejedor E. Trophic factors and cell ther-

Review

4. Imamura T. Physiological functions and underlying mechanisms of fibroblast growth factor (FGF) family members: recent findings and implications for their pharmacological application. *Biol. Pharm. Bull.* 2014; 37(7): 1081–1089. PMID: 24988999
5. Zechel S., Werner S., Unsicker K., von Bohlen und Halbach O. Expression and functions of fibroblast growth factor 2 (FGF-2) in hippocampal formation. *Neuroscientist.* 2010; 16 (4): 357–373. <http://dx.doi.org/10.1177/1073858410371513>. PMID: 20581332
6. Avet-Rochex A., Kaul A.K., Gatt A.P., McNeill H., Bateman J.M. Concerted control of gliogenesis by InR/TOR and FGF signalling in the Drosophila post-embryonic brain. *Development.* 2012; 139 (15): 2763–2772. <http://dx.doi.org/10.1242/dev.074179>. PMID: 22745312
7. Chen J., Li Y., Katakowski M., Chen X., Wang L., Lu D., Lu M., Gautam S.C., Chopp M. Intravenous bone marrow stromal cell therapy reduces apoptosis and promotes endogenous cell proliferation after stroke in female rat. *J. Neurosci. Res.* 2003; 73 (6): 778–786. <http://dx.doi.org/10.1002/jnr.10691>. PMID: 12949903
8. Jin-qiao S., Bin S., Wen-hao Z., Yi Y. Basic fibroblast growth factor stimulates the proliferation and differentiation of neural stem cells in neonatal rats after ischemic brain injury. *Brain Dev.* 2009; 31 (5): 331–340. <http://dx.doi.org/10.1016/j.braindev.2008.06.005>. PMID: 18657919
9. Lenhard T., Schober A., Suter-Crazzolara C., Unsicker K. Fibroblast growth factor-2 requires glial-cell-line-derived neurotrophic factor for exerting its neuroprotective actions on glutamate-lesioned hippocampal neurons. *Mol. Cell. Neurosci.* 2002; 20 (2): 181–197. <http://dx.doi.org/10.1006/mcne.2002.1134>. PMID: 12093153
10. Tanaka R., Miyasaka Y., Yada K., Ohwada T., Kameya T. Basic fibroblast growth factor increases regional cerebral blood flow and reduces infarct size after experimental ischemia in a rat model. *Stroke.* 1995; 26 (11): 2154–2158. <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.26.11.2154>. PMID: 7482665
11. Speliotis E.K., Caday C.G., Do T., Weise J., Kowall N.W., Finklestein S.P. Increased expression of basic fibroblast growth factor (bFGF) following focal cerebral infarction in the rat. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 1996; 39 (1–2): 31–42. [http://dx.doi.org/10.1016/0169-328X\(95\)00351-R](http://dx.doi.org/10.1016/0169-328X(95)00351-R). PMID: 8804711
12. Lin T.N., Te J., Lee M., Sun G.Y., Hsu C.Y. Induction of basic fibroblast growth factor (bFGF) expression following focal cerebral ischemia. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 1997; 49 (1–2): 255–265. PMID: 9387885
13. Wei O.Y., Huang Y.L., Da C.D., Cheng J.S. Alteration of basic fibroblast growth factor expression in rat during cerebral ischemia. *Acta Pharmacol. Sin.* 2000; 21 (4): 296–300. PMID: 11324453
14. Аврущенко М.Ш., Острова И.В., Заржецкий Ю.В., Мороз В.В., Гудашева Т.А., Середенин С.Б. Влияние миметика фактора роста нервов ГК-2 на посттранскрипционную экспрессию нейротрофических факторов. *Патол. физиология и эксперим. медицина.* 2015; 2: 13–18.
15. Okada T., Kataoka Y., Takeshita A., Mino M., Morioka H., Kusakabe K.T., Kondo T. Effects of transient forebrain ischemia on the hippocampus of the Mongolian gerbil (*Meriones unguiculatus*): an immunohistochemical study. *Zoolog. Sci.* 2013; 30 (6): 484–489. <http://dx.doi.org/10.2108/zsj.30.484>. PMID: 23725314
16. Zhao X.C., Zhang L.M., Tong D.Y., An P., Jiang C., Zhao P., Chen W.M., Wang J. Propofol increases expression of basic fibroblast growth factor after transient cerebral ischemia in rats. *Neurochem. Res.* 2013; 38 (3): 530–537. <http://dx.doi.org/10.1007/s11064-012-0945-4>. PMID: 23247820
17. Naylor M., Bowen K.K., Sailor K.A., Dempsey R.J., Vemuganti R. Preconditioning-induced ischemic tolerance stimulates growth factor expression and neurogenesis in adult rat hippocampus. *Neurochem. Int.* 2005; 47 (8): 565–572. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuint.2005.07.003>. PMID: 16154234
18. Kiprianova I., Schindowski K., von Bohlen und Halbach O., Krause S., Dono R., Schwaninger M., Unsicker K. Enlarged infarct volume and loss of BDNF mRNA induction following brain ischemia in mice lacking FGF-2. *Exp. Neurol.* 2004; 189 (2): 252–260. <http://dx.doi.org/10.1016/j.expneurol.2004.06.004>. PMID: 15380477
19. Leker R.R., Soldner F., Velasco I., Gavin D.K., Androutsellis-Theotokis A., McKay R.D. Long-lasting regeneration after ischemia in the cerebral cortex. *Stroke.* 2007; 38 (1): 153–161. PMID: 17122419
20. Watanabe T., Okuda Y., Nonoguchi N., Zhao M.Z., Kajimoto Y., Furutama D., Yukawa H., Shibata M.A., Otsuki Y., Kuroiwa T., Miyatake S. Posts ischemic intraventricular administration of FGF-2 expressing adenoviral vectors improves neurologic outcome and reduces infarct volume after transient focal cerebral ischemia in rats. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2004; 24 (11): 1205–1213. <http://dx.doi.org/10.1097/01.WCB.0000136525.75839.41>. PMID: 15545913
21. Ye J., Lin H., Mu J., Cui X., Ying H., Lin M., Wu L., Weng J., Lin X. Effect of basic fibroblast growth factor on hippocampal cholinergic neurons in a rodent model of ischaemic encephalopathy. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2010; 107 (6): 931–939. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1742-7843.2010.00603.x>. PMID: 20618306
22. Fujiwara K., Date I., Shingo T., Yoshida H., Kobayashi K., Takeuchi A., Yano A., Tamiya T., Ohmoto T. Reduction of infarct volume and apoptosis to stimulate brain repair after ischaemic stroke. *J. Cell Mol. Med.* 2012; 16 (10): 2280–2290. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1582-4934.2012.01575.x>. PMID: 22452968
4. Imamura T. Physiological functions and underlying mechanisms of fibroblast growth factor (FGF) family members: recent findings and implications for their pharmacological application. *Biol. Pharm. Bull.* 2014; 37(7): 1081–1089. PMID: 24988999
5. Zechel S., Werner S., Unsicker K., von Bohlen und Halbach O. Expression and functions of fibroblast growth factor 2 (FGF-2) in hippocampal formation. *Neuroscientist.* 2010; 16 (4): 357–373. <http://dx.doi.org/10.1177/1073858410371513>. PMID: 20581332
6. Avet-Rochex A., Kaul A.K., Gatt A.P., McNeill H., Bateman J.M. Concerted control of gliogenesis by InR/TOR and FGF signalling in the Drosophila post-embryonic brain. *Development.* 2012; 139 (15): 2763–2772. <http://dx.doi.org/10.1242/dev.074179>. PMID: 22745312
7. Chen J., Li Y., Katakowski M., Chen X., Wang L., Lu D., Lu M., Gautam S.C., Chopp M. Intravenous bone marrow stromal cell therapy reduces apoptosis and promotes endogenous cell proliferation after stroke in female rat. *J. Neurosci. Res.* 2003; 73 (6): 778–786. <http://dx.doi.org/10.1002/jnr.10691>. PMID: 12949903
8. Jin-qiao S., Bin S., Wen-hao Z., Yi Y. Basic fibroblast growth factor stimulates the proliferation and differentiation of neural stem cells in neonatal rats after ischemic brain injury. *Brain Dev.* 2009; 31 (5): 331–340. <http://dx.doi.org/10.1016/j.braindev.2008.06.005>. PMID: 18657919
9. Lenhard T., Schober A., Suter-Crazzolara C., Unsicker K. Fibroblast growth factor-2 requires glial-cell-line-derived neurotrophic factor for exerting its neuroprotective actions on glutamate-lesioned hippocampal neurons. *Mol. Cell. Neurosci.* 2002; 20 (2): 181–197. <http://dx.doi.org/10.1006/mcne.2002.1134>. PMID: 12093153
10. Tanaka R., Miyasaka Y., Yada K., Ohwada T., Kameya T. Basic fibroblast growth factor increases regional cerebral blood flow and reduces infarct size after experimental ischemia in a rat model. *Stroke.* 1995; 26 (11): 2154–2158. <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.26.11.2154>. PMID: 7482665
11. Speliotis E.K., Caday C.G., Do T., Weise J., Kowall N.W., Finklestein S.P. Increased expression of basic fibroblast growth factor (bFGF) following focal cerebral infarction in the rat. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 1996; 39 (1–2): 31–42. [http://dx.doi.org/10.1016/0169-328X\(95\)00351-R](http://dx.doi.org/10.1016/0169-328X(95)00351-R). PMID: 8804711
12. Lin T.N., Te J., Lee M., Sun G.Y., Hsu C.Y. Induction of basic fibroblast growth factor (bFGF) expression following focal cerebral ischemia. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 1997; 49 (1–2): 255–265. PMID: 9387885
13. Wei O.Y., Huang Y.L., Da C.D., Cheng J.S. Alteration of basic fibroblast growth factor expression in rat during cerebral ischemia. *Acta Pharmacol. Sin.* 2000; 21 (4): 296–300. PMID: 11324453
14. Аврущенко М.Ш., Острова И.В., Заржецкий Ю.В., Мороз В.В., Гудашева Т.А., Середенин С.Б. Влияние миметика фактора роста нервов ГК-2 на посттранскрипционную экспрессию нейротрофических факторов. *Патол. физиология и эксперим. медицина.* 2015; 2: 13–18.
15. Okada T., Kataoka Y., Takeshita A., Mino M., Morioka H., Kusakabe K.T., Kondo T. Effects of transient forebrain ischemia on the hippocampus of the Mongolian gerbil (*Meriones unguiculatus*): an immunohistochemical study. *Zoolog. Sci.* 2013; 30 (6): 484–489. <http://dx.doi.org/10.2108/zsj.30.484>. PMID: 23725314
16. Zhao X.C., Zhang L.M., Tong D.Y., An P., Jiang C., Zhao P., Chen W.M., Wang J. Propofol increases expression of basic fibroblast growth factor after transient cerebral ischemia in rats. *Neurochem. Res.* 2013; 38 (3): 530–537. <http://dx.doi.org/10.1007/s11064-012-0945-4>. PMID: 23247820
17. Naylor M., Bowen K.K., Sailor K.A., Dempsey R.J., Vemuganti R. Preconditioning-induced ischemic tolerance stimulates growth factor expression and neurogenesis in adult rat hippocampus. *Neurochem. Int.* 2005; 47 (8): 565–572. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuint.2005.07.003>. PMID: 16154234
18. Kiprianova I., Schindowski K., von Bohlen und Halbach O., Krause S., Dono R., Schwaninger M., Unsicker K. Enlarged infarct volume and loss of BDNF mRNA induction following brain ischemia in mice lacking FGF-2. *Exp. Neurol.* 2004; 189 (2): 252–260. <http://dx.doi.org/10.1016/j.expneurol.2004.06.004>. PMID: 15380477
19. Leker R.R., Soldner F., Velasco I., Gavin D.K., Androutsellis-Theotokis A., McKay R.D. Long-lasting regeneration after ischemia in the cerebral cortex. *Stroke.* 2007; 38 (1): 153–161. PMID: 17122419
20. Watanabe T., Okuda Y., Nonoguchi N., Zhao M.Z., Kajimoto Y., Furutama D., Yukawa H., Shibata M.A., Otsuki Y., Kuroiwa T., Miyatake S. Posts ischemic intraventricular administration of FGF-2 expressing adenoviral vectors improves neurologic outcome and reduces infarct volume after transient focal cerebral ischemia in rats. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2004; 24 (11): 1205–1213. <http://dx.doi.org/10.1097/01.WCB.0000136525.75839.41>. PMID: 15545913
21. Ye J., Lin H., Mu J., Cui X., Ying H., Lin M., Wu L., Weng J., Lin X. Effect of basic fibroblast growth factor on hippocampal cholinergic neurons in a rodent model of ischaemic encephalopathy. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2010; 107 (6): 931–939. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1742-7843.2010.00603.x>. PMID: 20618306
22. Fujiwara K., Date I., Shingo T., Yoshida H., Kobayashi K., Takeuchi A., Yano A., Tamiya T., Ohmoto T. Reduction of infarct volume and apoptosis to stimulate brain repair after ischaemic stroke. *J. Cell Mol. Med.* 2012; 16 (10): 2280–2290. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1582-4934.2012.01575.x>. PMID: 22452968

- sis by grafting of encapsulated basic fibroblast growth factor-secreting cells in a model of middle cerebral artery occlusion in rats. *J. Neurosurg.* 2003; 99 (6): 1053–1062. <http://dx.doi.org/10.3171/jns.2003.99.6.1053>. PMID: 14705734
23. Zhang M., Ma Y.F., Gan J.X., Jiang G.Y., Xu S.X., Tao X.L., Hong A., Li J.K. Basic fibroblast growth factor alleviates brain injury following global ischemia reperfusion in rabbits. *J. Zhejiang Univ. Sci. B.* 2005; 6 (7): 637–643. <http://dx.doi.org/10.1631/jzus.2005.B0637>. PMID: 15973765
 24. Wang Z.L., Cheng S.M., Ma M.M., Ma Y.P., Yang J.P., Xu G.L., Liu X.F. Intranasally delivered bFGF enhances neurogenesis in adult rats following cerebral ischemia. *Neurosci. Lett.* 2008; 446 (1): 30–35. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2008.09.030>. PMID: 18822350
 25. Martinez G., Di Giacomo C., Sorrenti V., Carnazza M.L., Ragusa N., Barcellona M.L., Vanella A. Fibroblast growth factor-2 and transforming growth factor-beta1 immunostaining in rat brain after cerebral postischemic reperfusion. *J. Neurosci. Res.* 2001; 63 (2): 136–142. PMID: 11169623
 26. Mattson M.P. Neuroprotective signal transduction: relevance to stroke. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 1997; 21 (2): 193–206. [http://dx.doi.org/10.1016/S0149-7634\(96\)00010-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0149-7634(96)00010-3). PMID: 9062943
 27. Blum S., Issbrücker K., Willuweit A., Hehlhans S., Lucerna M., Mechtcheriakova D., Walsh K., von der Ahe D., Hofer E., Clauss M. An inhibitory role of the phosphatidylinositol 3-kinase-signaling pathway in vascular endothelial growth factor-induced tissue factor expression. *J. Biol. Chem.* 2001; 276 (36): 33428–33434. <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M105474200>. PMID: 11445586
 28. Williams D.L., Ozment-Skelton T., Li C. Modulation of the phosphoinositide 3-kinase signaling pathway alters host response to sepsis, inflammation, and ischemia/reperfusion injury. *Shock.* 2006; 25 (5): 432–439. <http://dx.doi.org/10.1097/01.shk.0000209542.76305.55>. PMID: 16680006
 29. Zhao H., Sapolsky R.M., Steinberg G.K. Phosphoinositide-3-kinase/akt survival signal pathways are implicated in neuronal survival after stroke. *Mol. Neurobiol.* 2006; 34 (3): 249–270. <http://dx.doi.org/10.1385/MN:34:3:249>. PMID: 17308356
 30. Noshita N., Lewén A., Sugawara T., Chan P.H. Evidence of phosphorylation of Akt and neuronal survival after transient focal cerebral ischemia in mice. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2001; 21 (12): 1442–1450. <http://dx.doi.org/10.1097/00004647-200112000-00009>. PMID: 11740206
 31. Saito A., Narasimhan P., Hayashi T., Okuno S., Ferrand-Drake M., Chan P.H. Neuroprotective role of a proline-rich Akt substrate in apoptotic neuronal cell death after stroke: relationships with nerve growth factor. *J. Neurosci.* 2004; 24 (7): 1584–1593. <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5209-03.2004>. PMID: 14973226
 32. Острова И.В., Аврущенко М.Ш. Экспрессия мозгового нейротрофического фактора (BDNF) повышает устойчивость нейронов к гибели в постреанимационном периоде. *Общая реаниматология.* 2015; 11 (3): 45–53. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-3-45-53>
 33. Аврущенко М.Ш., Острова И.В., Волков А.В. Постреанимационные изменения экспрессии глialного 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>
 34. Mudò G., Bonomo A., Di Liberto V., Frinchi M., Fuxe K., Belluardo N. The FGF-2/FGFRs neurotrophic system promotes neurogenesis in the adult brain. *J. Neural. Transm.* 2009; 116 (8): 995–1005. <http://dx.doi.org/10.1007/s00702-009-0207-z>. PMID: 19291360
 35. Kuge A., Takemura S., Kokubo Y., Sato S., Goto K., Kayama T. Temporal profile of neurogenesis in the subventricular zone, dentate gyrus and cerebral cortex following transient focal cerebral ischemia. *Neuro. Res.* 2009; 31 (9): 969–976. <http://dx.doi.org/10.1179/174313209X383312>. PMID: 19138475
 36. Tonchev A.B. Brain ischemia, neurogenesis, and neurotrophic receptor expression in primates. *Arch. Ital. Biol.* 2011; 149 (2): 225–231. <http://dx.doi.org/10.4449/aib.v149i2.1368>. PMID: 21701994
 37. Sun D., Bullock M.R., McGinn M.J., Zhou Z., Altememi N., Hagood S., Hamm R., Colello R.J. Basic fibroblast growth factor-enhanced neurogenesis contributes to cognitive recovery in rats following traumatic brain injury. *Exp. Neurol.* 2009; 216 (1): 56–65. <http://dx.doi.org/10.1016/j.expneurol.2008.11.011>. PMID: 19100261
 38. Won S.J., Xie L., Kim S.H., Tang H., Wang Y., Mao X., Banwait S., Jin K. Influence of age on the response to fibroblast growth factor-2-treatment in a rat model of stroke. *Brain Res.* 2006; 1123 (1): 237–244. PMID: 17064673
 39. Bogousslavsky J., Victor S.J., Salinas E.O., Pallay A., Donnan G.A., Fieschi C., Kaste M., Orgogozo J.M., Chamorro A., Desmond A.; European-Australian Fiblast (Trafermin) in Acute Stroke Group. Fiblast (trafermin) in acute stroke: results of the European-Australian phase II/III safety and efficacy trial. *Cerebrovasc. Dis.* 2002; 14 (3–4): 239–251. <http://dx.doi.org/10.1159/000065683>. PMID: 12403958
 40. Andres C., Hasenauer J., Ahn H.S., Joseph E.K., Isensee J., Theis F.J., Allgöwer F., Levine J.D., Dib-Hajj S.D., Waxman S.G., Hucho T. Wound in a rodent model of ischaemic encephalopathy. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2010; 107 (6): 931–939. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1742-7843.2010.00603.x>. PMID: 20618306
 22. Fujivara K., Date I., Shingo T., Yoshida H., Kobayashi K., Takeuchi A., Yano A., Tamiya T., Ohmoto T. Reduction of infarct volume and apoptosis by grafting of encapsulated basic fibroblast growth factor-secreting cells in a model of middle cerebral artery occlusion in rats. *J. Neurosurg.* 2003; 99 (6): 1053–1062. <http://dx.doi.org/10.3171/jns.2003.99.6.1053>. PMID: 14705734
 23. Zhang M., Ma Y.F., Gan J.X., Jiang G.Y., Xu S.X., Tao X.L., Hong A., Li J.K. Basic fibroblast growth factor alleviates brain injury following global ischemia reperfusion in rabbits. *J. Zhejiang Univ. Sci. B.* 2005; 6 (7): 637–643. <http://dx.doi.org/10.1631/jzus.2005.B0637>. PMID: 15973765
 24. Wang Z.L., Cheng S.M., Ma M.M., Ma Y.P., Yang J.P., Xu G.L., Liu X.F. Intranasally delivered bFGF enhances neurogenesis in adult rats following cerebral ischemia. *Neurosci. Lett.* 2008; 446 (1): 30–35. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2008.09.030>. PMID: 18822350
 25. Martinez G., Di Giacomo C., Sorrenti V., Carnazza M.L., Ragusa N., Barcellona M.L., Vanella A. Fibroblast growth factor-2 and transforming growth factor-beta1 immunostaining in rat brain after cerebral postischemic reperfusion. *J. Neurosci. Res.* 2001; 63 (2): 136–142. PMID: 11169623
 26. Mattson M.P. Neuroprotective signal transduction: relevance to stroke. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 1997; 21 (2): 193–206. [http://dx.doi.org/10.1016/S0149-7634\(96\)00010-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0149-7634(96)00010-3). PMID: 9062943
 27. Blum S., Issbrücker K., Willuweit A., Hehlhans S., Lucerna M., Mechtcheriakova D., Walsh K., von der Ahe D., Hofer E., Clauss M. An inhibitory role of the phosphatidylinositol 3-kinase-signaling pathway in vascular endothelial growth factor-induced tissue factor expression. *J. Biol. Chem.* 2001; 276 (36): 33428–33434. <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M105474200>. PMID: 11445586
 28. Williams D.L., Ozment-Skelton T., Li C. Modulation of the phosphoinositide 3-kinase signaling pathway alters host response to sepsis, inflammation, and ischemia/reperfusion injury. *Shock.* 2006; 25 (5): 432–439. <http://dx.doi.org/10.1097/01.shk.0000209542.76305.55>. PMID: 16680006
 29. Zhao H., Sapolsky R.M., Steinberg G.K. Phosphoinositide-3-kinase/akt survival signal pathways are implicated in neuronal survival after stroke. *Mol. Neurobiol.* 2006; 34 (3): 249–270. <http://dx.doi.org/10.1385/MN:34:3:249>. PMID: 17308356
 30. Noshita N., Lewén A., Sugawara T., Chan P.H. Evidence of phosphorylation of Akt and neuronal survival after transient focal cerebral ischemia in mice. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2001; 21 (12): 1442–1450. <http://dx.doi.org/10.1097/00004647-200112000-00009>. PMID: 11740206
 31. Saito A., Narasimhan P., Hayashi T., Okuno S., Ferrand-Drake M., Chan P.H. Neuroprotective role of a proline-rich Akt substrate in apoptotic neuronal cell death after stroke: relationships with nerve growth factor. *J. Neurosci.* 2004; 24 (7): 1584–1593. <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5209-03.2004>. PMID: 14973226
 32. Ostrova I.V., Avrushchenko M.Sh. Ekspressiya mozgovogo neurotroficheskogo faktora (BDNF) povyshayet ustoychivost' neuronov k gibeli v postreanimatsionnom periode. *Obshchaya Reanimatologiya.* 2015; 11 (3): 45–53. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-3-45-53>
 33. Avrushchenko M.Sh., Ostrova I.V., Volkov A.V. Postreanimatsionnye izmeneniya ekspressii glialnogo neurotroficheskogo faktora (GDNF): vzaimosvyaz s povrezhdeniem kletok Purkinje mozhechka (eksperimentalnoe issledovanie). *Obshchaya Reanimatologiya.* [Expression of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) increases the resistance of neurons to death in the postresuscitation period. *General Reanimatology.*] 2015; 11 (3): 45–53. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-3-45-53>. [In Russ.]
 33. Avrushchenko M.Sh., Ostrova I.V., Volkov A.V. Postreanimatsionnye izmeneniya ekspressii glialnogo neurotroficheskogo faktora (GDNF): vzaimosvyaz s povrezhdeniem kletok Purkinje mozhechka (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 Reanimatology.*] 2014; 10 (5): 59–68. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-5-59-68>. [In Russ.]
 34. Mudò G., Bonomo A., Di Liberto V., Frinchi M., Fuxe K., Belluardo N. The FGF-2/FGFRs neurotrophic system promotes neurogenesis in the adult brain. *J. Neural. Transm.* 2009; 116 (8): 995–1005. <http://dx.doi.org/10.1007/s00702-009-0207-z>. PMID: 19291360
 35. Kuge A., Takemura S., Kokubo Y., Sato S., Goto K., Kayama T. Temporal profile of neurogenesis in the subventricular zone, dentate gyrus and cerebral cortex following transient focal cerebral ischemia. *Neuro. Res.* 2009; 31 (9): 969–976. <http://dx.doi.org/10.1179/174313209X383312>. PMID: 19138475
 36. Tonchev A.B. Brain ischemia, neurogenesis, and neurotrophic receptor expression in primates. *Arch. Ital. Biol.* 2011; 149 (2): 225–231. <http://dx.doi.org/10.4449/aib.v149i2.1368>. PMID: 21701994
 37. Sun D., Bullock M.R., McGinn M.J., Zhou Z., Altememi N., Hagood S., Hamm R., Colello R.J. Basic fibroblast growth factor-enhanced neurogenesis contributes to cognitive recovery in rats following traumatic brain injury. *Exp. Neurol.* 2009; 216 (1): 56–65. <http://dx.doi.org/10.1016/j.expneurol.2008.11.011>. PMID: 19100261
 38. Won S.J., Xie L., Kim S.H., Tang H., Wang Y., Mao X., Banwait S., Jin K. Influence of age on the response to fibroblast growth factor-2-treatment in a rat model of stroke. *Brain Res.* 2006; 1123 (1): 237–244. PMID: 17064673

Review

- healing growth factor, basic FGF, induces Erk1/2-dependent mechanical hyperalgesia. *Pain*. 2013; 154 (10): 2216–2226. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2013.07.005>. PMID: 23867734
41. Wu D. Neuroprotection in experimental stroke with targeted neurotrophins. *NeuroRx*. 2005; 2 (1): 120–128. PMID: 15717063
 42. Feng C, Zhang C, Shao X, Liu Q, Qian Y, Feng L, Chen J, Zha Y, Zhang Q, Jiang X. Enhancement of nose-to-brain delivery of basic fibroblast growth factor for improving rat memory impairments induced by co-injection of β -amyloid and ibotenic acid into the bilateral hippocampus. *Int. J. Pharm.* 2012; 423 (2): 226–234. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2011.12.008>. PMID: 22193058
 43. Yemisci M, Caban S, Gursoy-Ozdemir Y, Lule S, Novoa-Carballal R, Riguera R, Fernandez-Megia E, Andrieux K, Couvreur P, Capan Y, Dalkara T. Systemically administered brain-targeted nanoparticles transport peptides across the blood-brain barrier and provide neuroprotection. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2015; 35 (3): 469–475. <http://dx.doi.org/10.1038/jcbfm.2014.220>. PMID: 25492116
 44. Grothe C, Timmer M. The physiological and pharmacological role of basic fibroblast growth factor in the dopaminergic nigrostriatal system. *Brain Res. Rev.* 2007; 54 (1): 80–91. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainresrev.2006.12.001>. PMID: 17229467
- Поступила 29.07.15**
39. Bogousslavsky J, Victor S.J., Salinas E.O., Pallay A., Donnan G.A., Fieschi C, Kaste M., Orgogozo J.M., Chamorro A., Desmet A.; European-Australian Fiblast (Trafermin) in Acute Stroke Group. Fiblast (trafermin) in acute stroke: results of the European-Australian phase II/III safety and efficacy trial. *Cerebrovasc. Dis.* 2002; 14 (3-4): 239–251. <http://dx.doi.org/10.1159/000065683>. PMID: 12403958
 40. Andres C, Hasenauer J, Ahn H.S., Joseph E.K., Isensee J., Theis F.J., Allgöwer F, Levine J.D., Dib-Hajj S.D., Waxman S.G., Hucho T. Wound-healing growth factor, basic FGF, induces Erk1/2-dependent mechanical hyperalgesia. *Pain*. 2013; 154 (10): 2216–2226. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2013.07.005>. PMID: 23867734
 41. Wu D. Neuroprotection in experimental stroke with targeted neurotrophins. *NeuroRx*. 2005; 2 (1): 120–128. PMID: 15717063
 42. Feng C, Zhang C, Shao X, Liu Q, Qian Y, Feng L, Chen J, Zha Y, Zhang Q, Jiang X. Enhancement of nose-to-brain delivery of basic fibroblast growth factor for improving rat memory impairments induced by co-injection of β -amyloid and ibotenic acid into the bilateral hippocampus. *Int. J. Pharm.* 2012; 423 (2): 226–234. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2011.12.008>. PMID: 22193058
 43. Yemisci M, Caban S, Gursoy-Ozdemir Y, Lule S, Novoa-Carballal R, Riguera R, Fernandez-Megia E, Andrieux K, Couvreur P, Capan Y, Dalkara T. Systemically administered brain-targeted nanoparticles transport peptides across the blood-brain barrier and provide neuroprotection. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2015; 35 (3): 469–475. <http://dx.doi.org/10.1038/jcbfm.2014.220>. PMID: 25492116
 44. Grothe C, Timmer M. The physiological and pharmacological role of basic fibroblast growth factor in the dopaminergic nigrostriatal system. *Brain Res. Rev.* 2007; 54 (1): 80–91. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainresrev.2006.12.001>. PMID: 17229467

Submitted 29.07.15

ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ

Научно-практический журнал «Общая реаниматология»,
входящий в перечень ВАК РФ, предназначен для врачей анестезиологов-реаниматологов
и научных сотрудников.

Тематика журнала: патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика и патологическая анатомия критических, терминальных и постреанимационных состояний. Вопросы оказания догоспитальной помощи при критических состояниях. Вопросы обучения населения и медицинского персонала приемам оказания неотложной помощи при критических состояниях.

Аудитория: лечебные учреждения; высшие учебные заведения медицинского профиля; медицинские учреждения последилового образования, Федеральные и региональные органы управления здравоохранением, медицинские научно-исследовательские институты; медицинские библиотеки.

ПОДПИСКА

В любом почтовом отделении связи по каталогу «Роспечать»

- индекс 46338 — для индивидуальных подписчиков
- индекс 46339 — для предприятий и организаций