ВЗАИМОСВЯЗЬ УРОВНЯ ЭКСПРЕССИИ БЕЛКА GRP78 С ВЫРАЖЕННОСТЬЮ ПОСТИШЕМИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ГИППОКАМПА У КРЫС РАЗНОГО ПОЛА

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

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

Association of GRP78 Protein Expression with the Degree of Postischemic Hippocampal Damage in Rats of Both Sexes

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

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

Цель исследования — выявить взаимосвязь изменения уровня экспрессии белка GRP78 с состоянием нейрональных популяций гиппокампа в постреанимационном периоде. **Материал и методы.** У половозрелых белых крыс обоего пола вызывали остановку сердца на 10 минут с последующей реанимацией. На 1-е, 7-е и 14-е сутки постреанимационного периода методом дифференцированного морфометрического анализа определяли плотность и состав популяций пирамидальных нейронов полей CA1 и CA4 гиппокампа, а также оценивали уровень экспрессии белка GRP78 в этих нейрональных популяциях. Статистическую обработку результатов проводили с помощью метода ANOVA («Post-hoc comparisons of means»). **Результаты.** Выявлены половые различия в повреждаемости нейрональных популяций гиппокампа после ишемии-реперфузии. Так, у реанимированных самок, в отличие от самцов, постреанимационные изменения обнаружены только в поле CA1 гиппокампа, но не в поле CA4. При этом динамика и выраженность постреанимационных изменений даже в пределах одной нейрональной популяции (поле CA1) неодинакова у животных разного пола. Установлена динамика и выявлены половые различия постреанимационных изменений иммунореактивности нейрональных популяций полей CA1 и CA4 гиппокампа к белку GRP78. Комплексный анализ показал, что выпадение нейронов происходит на фоне сниженной иммунореактивности к GRP78, а повышение уровня экспрессии белка GRP78 на ранних сроках постреанимационного периода способствует предупреждению развития процессов дистрофического изменения и/или гибели нейронов. Полученные данные свидетельствуют в пользу представлений о нейропротективных свойствах белка GRP78. **Заключение.** Результаты настоящего исследования представляются перспективными для разработки новых подходов к патогенетически обоснованной профилактике и терапии постипоксических энцефалопатий. **Ключевые слова:** ишемия-реперфузия, нейроны, белок GRP78, гиппокамп, половые различия.

Objective: to reveal an association of the changes in GRP78 protein expression with the state of hippocampal neuronal populations in the postresuscitative period. **Materials and methods.** Adult albino rats of both sexes underwent 10-minute cardiac arrest, followed by resuscitation. On postresuscitative days 1, 7, and 14, the density and composition of pyramidal neuronal populations in the CA1 and CA4 hippocampal sectors were determined by differentiated morphometric analysis and the level of GRP78 protein expression was estimated in these neuronal populations. The results were statistically processed using the ANOVA procedure (Post-hoc comparisons of means). **Results.** Gender differences were found in the damageability of hippocampal neuronal populations after ischemia-perfusion. Thus, the resuscitated females, unlike the resuscitated males, showed postresuscitative changes only in the CA1 hippocampal sector, rather than in the CA4 one. At the same time the changes and magnitude of postresuscitative changes within one neuronal population (CA1 sector) were dissimilar in the animals of both sexes. There were trends and gender differences in the postresuscitative changes in the immune responsiveness of hippocampal CA1 and CA4 neuronal populations to GRP78 protein. Complex analysis indicated that neuronal loss occurred with a lower immune responsiveness to GRP78 and the elevated expression of GRP78 protein in the early postoperative period promoted the prevention of neuronal dystrophic changes and/or death. The findings favor the idea of the neuroprotective properties of GRP78 protein. **Conclusion.** The results of the present study are promising for the elaboration of new approaches to the pathogenetically sounded prevention and therapy for posthypoxic encephalopathies. **Key words:** ischemia-reperfusion, neurons, GRP78 protein, hippocampus, gender differences.

Ранее нами было установлено наличие тесной взаимосвязи между функциональным восстановлением мозга после клинической смерти и состоянием ней-

рональных популяций [1], что обуславливает необходимость изучения закономерностей и механизмов их постреанимационных изменений. Важную роль в постишемическом повреждении нейронов играет так называемый «стресс эндоплазматического ретикулума» [2]. Эндоплазматический ретикулум (ЭР) — это клеточный компартмент, в котором мембранные и секреторные белки приобретают нативную конфигурацию и подвер-

Адрес для корреспонденции (Correspondence to):

Острова Ирина Васильевна
E-mail: irinaostrova@mail.ru

Таблица 1

Плотность пирамидных нейронов разного типа в полях СА1 и СА4 гиппокампа у самцов и самок крыс в норме ($M \pm m$)			
Область гиппокампа	Тип нейронов	Значения показателей в группах	
		самцы	самки
СА1	светлые	150,15 $\pm$ 11,56	154,51 $\pm$ 7,32
	темные	103,63 $\pm$ 9,37	104,69 $\pm$ 9,55
	морфологически измененные	29,62 $\pm$ 2,97	24,24 $\pm$ 3,18
	общая плотность популяции	283,41 $\pm$ 7,53	283,45 $\pm$ 5,28
СА4	светлые	92,08 $\pm$ 5,81	89,88 $\pm$ 6,92
	темные	67,21 $\pm$ 3,09	55,84 $\pm$ 4,79
	морфологически измененные	42,34 $\pm$ 3,09	46,87 $\pm$ 5,67
	общая плотность популяции	201,63 $\pm$ 5,44	192,58 $\pm$ 4,87

гаются посттрансляционной модификации. Патологические воздействия, которые изменяют ЭР-гомеостаз, приводят к нарушению процессов правильного сворачивания белков и к накоплению неправильно свернутых белков в канальцах ЭР. Для предотвращения дисфункции ЭР в клетках активируется так называемый «unfolded protein response (UPR)». UPR несет следующие функции: 1) восстановление нормальной работы клетки путем остановки трансляции белка и активации сигнальных путей, направленных на повышение продукции молекулярных шаперонов, участвующих в сворачивании белка; 2) активация апоптоза, если первая цель не достигнута [3, 4]. Одним из молекулярных маркеров UPR является уровень экспрессии глюкозо-регулируемого белка GRP78 — ЭР-шаперона из семейства белков теплового шока, который в норме участвует в сворачивании вновь синтезированных белков, а при избыточном накоплении мутантных белков связывается с ними и переправляет их к ретранслокационному каналу в мембране ЭПР для экспорта в цитозоль и последующей убиквитинации и деградации в протеосомах [5]. Кроме того, показано, что GRP78 связывает ионы Ca^{2+} , блокируя активацию ЭПР-ассоциированных проапоптотических факторов, таких как BIK и каспаза-7 [6], а также предупреждая дисфункцию митохондрий [7]. Имеются сведения о нейропротективных свойствах белка GRP78 [8, 9]. Однако значение GRP78 в развитии постреанимационных изменений состояния высокочувствительных к гипоксии нейрональных популяций головного мозга, в частности, пирамидных нейронов гиппокампа, остается неясным. Остается также открытым вопрос о механизмах формирования половых различий при развитии, течении и исходе критических состояний, чему в последнее время уделяется большое внимание [10, 11].

В связи с вышесказанным, целью настоящего исследования было выявление взаимосвязи изменения уровня экспрессии белка GRP78 с состоянием нейрональных популяций гиппокампа в постреанимационном периоде у животных разного пола.

Материал и методы

У белых беспородных крыс массой 190–250 г ($n=31$) под эфирным наркозом вызывали остановку сердца на 10 мин путем внутриторакального пережатия сосудистого пучка сердца [12]. Оживление проводили прямым массажем сердца в сочетании

с искусственной вентиляцией легких воздухом с внутритрахеальным введением раствора адреналина в дозе 0,1 мг/кг. Контролем служили интактные крысы соответствующего пола и возраста ($n=20$). Исследовали состояние популяций пирамидных нейронов гиппокампа (поля СА1 и СА4) на разных сроках после реанимации (1-е, 7-е и 14-е сут). Процессы дистрофического изменения и гибели нейронов оценивали на окрашенных крезильным фиолетовым по Нисслю срезах с использованием метода дифференцированного морфометрического анализа [13]. Рассчитывали общую плотность популяции и число нейронов разных типов: светлые, темные и морфологически измененные. В группу «морфологически измененных» включали нейроны с разными видами патологии. Иммунореактивность к белку GRP78 выявляли прямым пероксидазно-антипероксидазным методом, используя поликлональные антитела к GRP78 (Santa Cruz, USA) и визуализирующую систему LSAB+kit (DAKO, Denmark). Подсчет клеток производили с помощью системы анализа изображений (микроскоп Olympus BX-500, программы ImageScopeM, Excel 2003).

Статистическую обработку данных проводили в программе Statistica 7.0 методом ANOVA (Post-hoc comparisons of means).

Результаты и обсуждение

Гистологические исследования. В поле СА1 гиппокампа между интактными крысами разного пола не выявлено отличий по общей плотности и составу популяции пирамидных нейронов (табл. 1).

У реанимированных самцов на 1-е сутки после оживления не происходило уменьшения общей плотности популяции, а также увеличения числа морфологически измененных нейронов (рис. 1), что свидетельствует об отсутствии процессов дистрофического изменения и гибели нервных клеток на этом этапе постреанимационного процесса. На 7-е сутки после оживления у реанимированных самцов в сравнении с интактными выявлено снижение общей плотности популяции на 16,1% за счет уменьшения числа светлых клеток на 31,8%. На 14-е сутки после оживления у реанимированных крыс в сравнении с интактными общая плотность популяции оставалась сниженной (на 10,2%) за счет уменьшения числа светлых нейронов (на 20,0%).

Итак, у реанимированных самцов в поле СА1 гиппокампа к 7-м суткам постреанимационного периода развивался процесс выпадения нейронов, причем гибли подвергались наиболее реактивные — светлые клетки. В дальнейшем патологические изменения в популяции не усиливались.

Рис. 1. Общая плотность популяции пирамидных клеток поля СА1 гиппокампа и число нейронов разного типа у самцов крыс в динамике постреанимационного периода ($M \pm m$). Здесь и на рис. 3: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,005$; # — $0,05 < p < 0,1$ в сравнении с контролем.

Рис. 2. Общая плотность популяции пирамидных клеток поля СА1 гиппокампа и число нейронов разного типа у самок крыс в динамике постреанимационного периода ($M \pm m$). * — $p < 0,05$ в сравнении с контролем.

У реанимированных самок в поле СА1 гиппокампа на 1-е и 7-е сутки после оживления не выявлено нарушений общей плотности и состава популяции. К 14-м суткам постреанимационного периода у реанимированных самок в сравнении с интактными общая плотность нейрональной популяции снижалась на 16,0% за счет уменьшения числа светлых клеток (на 24,5%) (рис. 2).

Итак, у самок, также как и у самцов, в постреанимационном периоде в поле СА1 гиппокампа развивались процессы выпадения нейронов, и при этом гибели подвергались светлые клетки. Однако у самок эти процессы развивались позднее, чем у самцов.

В поле СА4 гиппокампа между интактными самцами и самками не выявлено отличий по общей плотности и составу популяции пирамидных нейронов (табл. 1).

У реанимированных самцов в сравнении с интактными уже на 1-е сутки постреанимационного периода выявлено снижение общей плотности популяции на 14,8%. При этом уменьшалось число как светлых (на 15,8%), так и темных нейронов (на 30,5%) (рис. 3). На

Рис. 3. Общая плотность популяции пирамидных клеток поля СА4 гиппокампа и число нейронов разного типа у самцов крыс в динамике постреанимационного периода ($M \pm m$).

Рис. 4. Общая плотность популяции пирамидных клеток поля СА4 гиппокампа и число нейронов разного типа у самок крыс в динамике постреанимационного периода ($M \pm m$).

7-е сутки общая плотность популяции была снижена в сравнении с контролем на 10,7% за счет уменьшения числа темных нейронов (на 18,9%). Через 14 суток после реанимации общая плотность популяции в сравнении с контролем была снижена на 17,9% за счет уменьшения числа светлых нейронов (на 25,1%).

Итак, у реанимированных самцов уже к 1-м суткам постреанимационного периода развивался процесс выпадения нейронов, причем гибели подвергались не только реактивные светлые клетки, но и более стабильные — темные. В дальнейшем выявленные изменения сохранялись, т.е. усиления процессов гибели нервных клеток не происходило.

У реанимированных самок в поле СА4 гиппокампа в течение всего исследованного периода не выявлено изменений общей плотности и состава популяции (рис. 4), что свидетельствует об отсутствии дистрофических изменений и гибели нейронов.

В целом результаты гистологического исследования свидетельствуют о том, что у животных разного по-

Таблица 2

Число нейронов с различной иммунореактивностью к белку GRP78 в поле CA1 гиппокампа самцов и самок крыс на разных сроках постреанимационного периода ($M \pm m$)

Группа	Самцы		Самки	
	иммуноположительные нейроны	иммуноотрицательные нейроны	иммуноположительные нейроны	иммуноотрицательные нейроны
Интakтные	167,72±20,37	74,27±27,38	180,85±13,77	55,67±15,71
1-е сутки после реанимации	113,35±18,84 [#]	122,22±12,11 [#]	95,41±10,99 [*]	95,43±18,06 [#]
7-е сутки после реанимации	92,46±27,63 [*]	115,74±23,08 [#]	115,53±34,21 [*]	103,30±23,23 [#]
14-е сутки после реанимации	165,94±17,76 ^{**}	61,37±15,21 ^{##}	134,00±19,78 [#]	71,37±13,96

Примечание. * — $p < 0,05$; # — $0,05 < p < 0,1$ в сравнении с интактными животными; ** — $p < 0,05$; ## — $0,05 < p < 0,1$ в сравнении с 7-и сутками.

Рис. 5. Снижение иммунореактивности к GRP78 в популяции пирамидных клеток поля CA1 гиппокампа в постреанимационном периоде (непрямой ПАП-метод, докраска гематоксилином).

а — поле CA1 гиппокампа в норме; **б** — поле CA1 гиппокампа в постреанимационном периоде. Ув.×200.

ла существуют различия в топографии, выраженности и динамике постреанимационных изменений нейронов. О наличии гендерных различий в повреждении мозга после остановки сердца разной длительности свидетельствуют и полученные нами ранее данные [11, 14].

Иммуноцитохимические исследования. У реанимированных самцов в поле CA1 гиппокампа через 1 сутки после оживления число GRP78-иммуноположительных (GRP78⁺), т. е. экспрессирующих GRP78 нейронов, уменьшалось, а число иммуноотрицательных (GRP78⁻) нейронов возрастало (на 32,4 и на 64,5%, соответственно) (табл. 2). Учитывая то, что на данном сроке постреанимационного периода выпадения нейронов не происходило, можно полагать, что часть GRP78⁺ нейронов теряют способность экспрессировать этот белок и превращаются в GRP78⁻ клетки. Следовательно, иммунореактивность популяции к GRP78 падает (рис. 5). К 7-м суткам выявленные изменения сохранялись (в сравнении с контролем число GRP78⁺ нейронов уменьшено на 44,9%, а число GRP78⁻ клеток увеличено на 55,8%). Между 7-и и 14-и сутками выявлено увеличение числа GRP78⁺ нейронов (на 79,5%) при снижении числа GRP78⁻ клеток (на 46,9%).

У реанимированных самок уже через сутки после остановки сердца в поле CA1 гиппокампа число GRP78⁺ нейронов уменьшалось (на 47,2%), а число GRP78⁻ клеток возрастало (на 71,4%) (табл. 2). Согласно данным гистологического анализа, к этому сроку постреанимационного периода не происходило изменений общей плотности и состава популяции. Следовательно, можно полагать, что часть GRP78⁺ нейронов прекращала экспрессировать GRP78, превращаясь в GRP78⁻ клетки, и иммунореактивность популяции снижалась. На 7-е сутки выявленные изменения сохранялись: в сравнении с контролем число GRP78⁺ нейронов снижено на 36,1%, а число GRP78⁻ нейронов увеличено на 85,6%. К 14-м суткам у реанимированных самок в сравнении с интактными число GRP78⁺ было меньше на 25,9%. При этом по числу GRP78⁻ клеток не выявлено достоверных отличий от контроля. Итак, у реанимированных самок в поле CA1 гиппокампа на 14-е сутки постреанимационного периода иммунореактивность популяции к GRP78 остается сниженной.

В поле CA4 гиппокампа реанимированных самцов уже к 1-м суткам после оживления выявлено уменьшение числа как GRP78⁺, так и GRP78⁻ нейронов (на 33,3 и на 26,3%, соответственно) (рис. 6). К 7-м суткам чис-

Рис. 6. Иммунореактивность к белку GRP78 в популяции пирамидных нейронов поля CA4 самцов крыс в динамике постреанимационного периода ($M \pm m$).

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

Рис. 7. Иммунореактивность к белку GRP78 в популяции пирамидных нейронов поля CA4 самок крыс в динамике постреанимационного периода ($M \pm m$).

* — $p < 0,05$ в сравнении с контролем; # — $p < 0,05$ в сравнении с 1-и сутками.

Рис. 8. Увеличение иммунореактивности к GRP78 в поле CA4 гиппокампа у реанимированных самок.

а — поле CA4 гиппокампа в норме; б — поле CA4 гиппокампа в постреанимационном периоде. Ув. $\times 200$.

ло GRP78⁺ и GRP78⁻ нейронов оставалось сниженным относительно контрольного уровня (на 27,8 и 39,3%, соответственно). На 14-е сутки выявленные изменения сохранялись: число как GRP78⁺, так и GRP78⁻ нейронов было меньше, чем у интактных животных (на 26,1 и 43,7%, соответственно). Итак, у реанимированных самцов в поле CA4 гиппокампа иммунореактивность к GRP78 снижается уже к 1-м суткам постреанимационного периода и не нормализуется даже через 14 суток после оживления.

В поле CA4 гиппокампа у реанимированных самок уже к 1-м суткам после оживления доля GRP78⁺ нейронов возрастала, а доля GRP78⁻ нейронов падала (на 11,9 и на 7,3%, соответственно) (рис. 7). Полученные данные свидетельствуют об увеличении иммунореактивности популяции к белку GRP78 на 1-е сутки постреанимационного периода (рис. 8). Между 1-и и 7-и сутками доля GRP78⁺ нейронов снижалась (на 5,3%), а доля GRP78⁻

нейронов возрастала (на 16,0%), и иммунореактивность популяции возвращалась к контрольному уровню. Итак, к 7-м суткам постреанимационного периода иммунореактивность популяции к белку GRP78 нормализовалась и в дальнейшем (по крайней мере, до 14-х суток постреанимационного периода) не изменялась.

В целом, результаты иммуногистохимических исследований позволили выявить динамику постреанимационных изменений иммунореактивности нейрональных популяций гиппокампа к белку GRP78 у животных разного пола. При этом установлено, что в поле CA1 гиппокампа и у самцов, и у самок крыс наблюдалось снижение иммунореактивности к GRP78. Аналогичные результаты были получены и на моделях изолированной ишемии мозга [9, 15]. В то же время, в поле CA4 у реанимированных самцов наблюдалось снижение иммунореактивности к GRP78, а у самок — повышение. Разнонаправленные сдвиги уровня экспрессии GRP78 после

глобальной ишемии мозга в разных отделах гиппокампа — CA1 и CA3 показаны и другими авторами [15].

Комплексный анализ результатов гистологических и иммуноцитохимических исследований позволяет выявить взаимосвязь между изменением иммунореактивности исследованных нейрональных популяций к белку GRP78 и развитием процессов дистрофического повреждения и гибели нейронов в постреанимационном периоде. Согласно данным иммуноцитохимического исследования, в популяции пирамидных нейронов поля CA1 самцов уже на ранних этапах постреанимационного периода (1 сут) иммунореактивность к GRP78 уменьшается и остается сниженной на 7-е сутки после оживления. Результаты гистологического анализа свидетельствуют о том, что процесс выпадения нейронов развивается между 1-и и 7-и сутками, т. е. происходит на фоне сниженной иммунореактивности. К 14-м суткам, когда иммунореактивность популяции к белку GRP78 нормализуется, дальнейшего усиления процесса гибели нейронов не происходит. У самок в этой же нейрональной популяции снижение иммунореактивности, развивающееся в раннем постреанимационном периоде, сохраняется до 14-х суток. Именно к этому сроку развивается процесс гибели нейронов. Следует отметить, что на этапе выпадения нейронов, т. е. между 7-и и 14-и сутками, число GRP78⁺-нейронов снижается, а число GRP78⁺ не изменяется. Следовательно, можно полагать, что гибели подвергаются GRP78⁺ клетки. В поле CA4 гиппокампа у реанимированных самцов иммунореактивность к GRP78 снижается уже к 1-м суткам постреанимационного периода, и именно на этом этапе развивается процесс гибели пирамидных клеток. Полученные данные свидетельствуют о том, что выпадение (гибель) нейронов происходит на фоне сниженной иммунореактивности к GRP78. В то же время, в поле CA4 гиппокампа у самок выявлено резкое увеличение иммунореактивности популяции к GRP78 уже к 1-м суткам по-

сле реанимации. При этом изменений общей плотности и состава популяции не обнаружено. Следовательно, можно полагать, что повышение уровня экспрессии белка GRP78 уже на ранних сроках постреанимационного периода способствует предупреждению развития процессов дистрофического изменения и/или гибели нейронов. Полученные результаты свидетельствуют о нейропротективных свойствах GRP78 в постреанимационном периоде. В пользу этого предположения свидетельствуют и данные о том, что подавление экспрессии GRP78 в культуре клеток гиппокампа приводит к усилению процессов апоптоза, вызванного воздействием глутамата или окислительного стресса [8]. С увеличением экспрессии мРНК GRP78 связывают и нейропротекторное воздействие гипотермии при изолированной ишемии мозга [9, 16].

Заключение

Процесс гибели нейронов в постреанимационном периоде тесно взаимосвязан с изменениями иммунореактивности нейрональных популяций к белку GRP78. Наличие иммунореактивности к GRP78 является одним из важных факторов, обеспечивающих устойчивость нервных клеток к гибели после ишемии-реперфузии.

Существуют различия в динамике и направлении постреанимационных сдвигов иммунореактивности к белку GRP78 в разных нейрональных популяциях гиппокампа и у животных разного пола. Реализация нейропротективных свойств белка GRP78 в постреанимационном периоде зависит от специфики нейрональных популяций и связана с половыми особенностями организма.

Полученные результаты представляются существенными для анализа механизмов развития постреанимационных нарушений структуры и функции мозга, а также открывают новые перспективы для разработки подходов к профилактике и коррекции постгипоксических энцефалопатий.

Литература

1. Аврущенко М. Ш., Волков А. В., Заржецкий Ю. В., Острова И. В. Постреанимационные изменения морфофункционального состояния нервных клеток: значение в патогенезе энцефалопатий. Общая реаниматология 2006; II (5–6): 85–97.
2. Nakka V. P., Gusain A., Raghubir R. Endoplasmic reticulum stress plays critical role in brain damage after cerebral ischemia/reperfusion in rats. Neurotox. Res. 2010; 17 (2): 189–202.
3. Duan S. R., Wang J. X., Wang J. et al. Ischemia induces endoplasmic reticulum stress and cell apoptosis in human brain. Neurosci. Lett. 2010; 475 (3): 132–135.
4. Foufelle F., Ferré P. Unfolded protein response: its role in physiology and pathophysiology. Med. Sci. (Paris) 2007; 23 (3): 291–296.
5. Ni M., Lee A. S. ER chaperones in mammalian development and human diseases. FEBS Lett. 2007; 581 (19): 3641–3651.
6. Wang M., Ye R., Barron E. et al. Essential role of the unfolded protein response regulator GRP78/BiP in protection from neuronal apoptosis. Cell Death Differ. 2010; 17 (3): 488–498.
7. Ouyang Y. B., Xu L. J., Emery J. F. et al. Overexpressing GRP78 influences Ca²⁺ handling and function of mitochondria in astrocytes after ischemia-like stress. Mitochondrion 2011; 11 (2): 279–286.
8. Yu Z., Luo H., Fu W., Mattson M. P. The endoplasmic reticulum stress-responsive protein GRP78 protects neurons against excitotoxicity and apoptosis: suppression of oxidative stress and stabilization of calcium homeostasis. Exp. Neurol. 1999; 155 (2): 302–314.
9. Aoki M., Tamatani M., Taniguchi M. et al. Hypothermic treatment restores glucose regulated protein 78 (GRP78) expression in ischemic brain. Brain Res. Mol. Brain Res. 2001; 95 (1–2): 117–128.
10. Lang J. T., McCullough L. D. Pathways to ischemic neuronal cell death: are sex differences relevant? J. Transl. Med. 2008; 6: 33.
11. Волков А. В., Аврущенко М. Ш., Горенкова Н. А., Заржецкий Ю. В. Значение полового диморфизма и репродуктивных гормонов в патогенезе и исходе постреанимационной болезни. Общая реаниматология 2006; II (5–6): 70–78.
12. Корначев В. Г., Лысенков С. П., Тель Л. З. Моделирование клинической смерти и постреанимационной болезни у крыс. Патол. физиология и эксперим. терапия 1982; 3: 78–80.
13. Аврущенко М. Ш. Изменение гетерогенных нейронных популяций в постреанимационном периоде после остановки сердца у крыс. Анестезиология и реаниматология 1994; 5: 41–44.
14. Острова И. В., Аврущенко М. Ш., Волков А. В., Заржецкий Ю. В. Половые различия структурных изменений головного мозга в постреанимационном периоде. Общая реаниматология 2009; V (6): 60–65.
15. Roberts G. G., Di Loreto M. J., Marshall M. et al. Hippocampal cellular stress responses after global brain ischemia and reperfusion. Antioxid. Redox Signal. 2007; 9 (12): 2265–2275.
16. Morimoto N., Oida Y., Shimazawa M. et al. Involvement of endoplasmic reticulum stress after middle cerebral artery occlusion in mice. Neuroscience 2007; 147 (4): 957–967.

Поступила 21.10.11