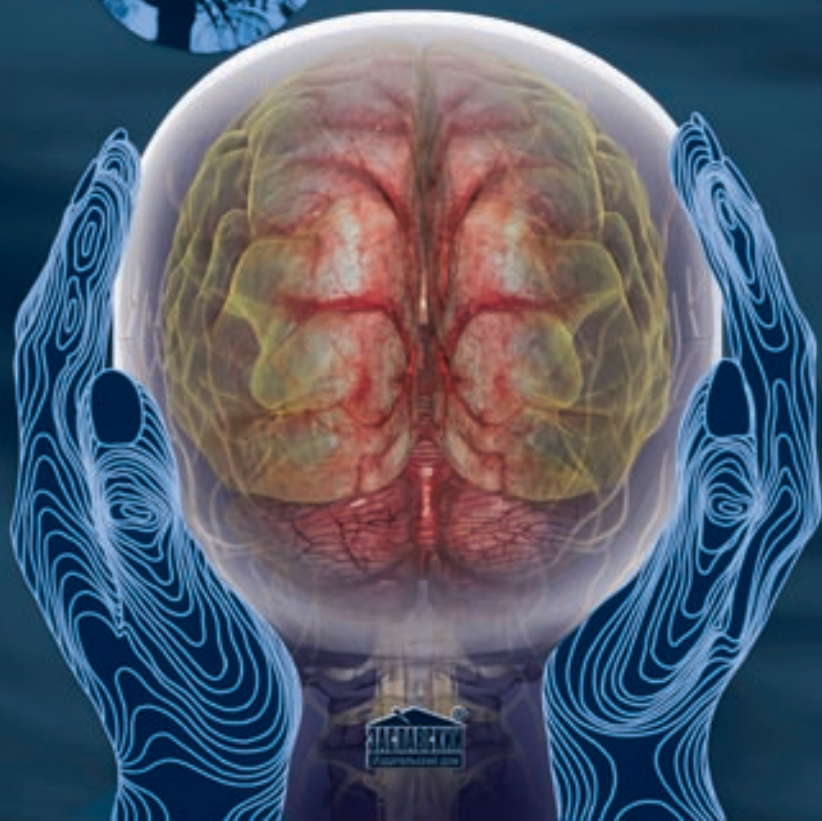




РАЦИОНАЛЬНАЯ НЕЙРОПРОТЕКЦИЯ



РАЦИОНАЛЬНАЯ НЕЙРОПРОТЕКЦИЯ



Донецк
Издатель Заславский А.Ю.
2009

УДК 616.8:615.21
ББК 56.12+52.817.10
P27

Авторы: Беленичев И.Ф., Черний В.И., Колесник Ю.М., Павлов С.В.,
Андропова И.А., Абрамов А.В., Островая Т.В., Бухтиярова Н.В.,
Кучеренко Л.И.

Рецензенты: Ельский В.Н., член-корр. АМН Украины, профессор;
Курапов Е.П., профессор

Рациональная нейропротекция. / И.Ф. Беленичев, В.И. Чер-
ний, Ю.М. Колесник и др. — Донецк: Издатель Заславский А.Ю.,
2009. — 262 с.
ISBN 978-611-7001-00-0

В монографии изложены современные представления о патологических изменениях в нервной ткани в условиях церебральной патологии (нейроапоптоз, митохондриальная дисфункция, оксидативный стресс, гиперпродукция оксида азота (NO), гиперэкспрессия ранних генов), а также представлены основные современные препараты, использующиеся как для первичной, так и для вторичной нейропротекции. Кроме того, авторами на основании ряда собственных экспериментальных исследований и клинических наблюдений продемонстрированы механизмы нейропротективного действия и терапевтическая эффективность новых отечественных препаратов — тиоцетама, глициседа, L-лизина эсцината, цереброкурина. Монография будет полезна для клиницистов — неврологов, нейрохирургов, фармакологов, патофизиологов, патологоанатомов, биохимиков, молекулярных биологов.

УДК 616.8:615.21
ББК 56.12+52.817.10

ISBN 978-611-7001-00-0

- © Беленичев И.Ф., Черний В.И.,
Колесник Ю.М., Павлов С.В.,
Андропова И.А., Абрамов А.В.,
Островая Т.В., Бухтиярова Н.В.,
Кучеренко Л.И., 2009
© Видавец Заславський О.Ю., 2009

СОДЕРЖАНИЕ

Перечень условных обозначений	4
Предисловие	6
Раздел 1. Патобиохимические нарушения в головном мозге при церебральной патологии	7
Раздел 2. Митохондриальная дисфункция, ее регуляторная и деструктивная роль при церебральной патологии. Нейроапоптоз.....	21
Раздел 3. Значение характера экспрессии гена c-fos в нейроапоптозе.....	32
Раздел 4. Образование оксида азота и апоптическая гибель нейроцитов	41
Раздел 5. Фармакобиохимические механизмы действия основных нейропротективных средств	49
Литература	238

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АДФ — аденозиндифосфат
АКТ — аксиальная компьютерная томография
АКТГ — адренокортикотропный гормон
АМ — абсолютная мощность
АМФ — аденозинмонофосфат
АОА — антиокислительная активность
АО-ферменты — антиоксидантные ферменты
АСМ — абсолютная спектральная мощность
АТФ — аденозинтрифосфат
АФГ — альдегидфенилгидразон
АФК — активные формы кислорода
АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время
БА — болезнь Альцгеймера
БЛСМА — бассейн левой среднемозговой артерии
БП — болезнь Паркинсона
БПСМА — бассейн правой среднемозговой артерии
ВАШ — визуальная аналоговая шкала
ВББ — вертебробазиллярный бассейн
ВВ-КФК — ВВ-креатинфосфокиназа
ВК — внутримозговое кровоизлияние
ВПКГ — внутрислошарная когерентность
ВПКС — высокие прямые корреляционные связи
ГАМК — гамма-аминомасляная кислота
ГАМК-Т — ГАМК-трансфераза
ГДК — глутаматдекарбоксилаза
ГМЦР — гематомикроциркуляторное русло
ГОМК — гамма-оксимасляная кислота
ГПР — глутатионпероксидаза
ГЭБ — гематоэнцефалический барьер
ДК — диеновые конъюгаты
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
ДОФА — диоксифенилаланин
ЕОП — единица оптической плотности
ИИ — ишемический инсульт
ИК — интегральный коэффициент
КГ — контрольная группа
Кл.ЖЛ — классификация Жирмунской — Лосева
КФГ — кетонфенилгидразон
КФК — креатинфосфокиназа
КХЛ — катехоламины
МДА — малоновый диальдегид
М-КФК — митохондриальная креатинфосфокиназа
МПКГ — межполушарная когерентность
МТ — мелатонин
МФК — митохондриальные ферментные комплексы
МФП — метилфенилпиридиний
НАДН — никотинамидадениндинуклеотид
НПНМК — начальные проявления недостаточности мозгового кровообращения
ОМБ — окислительная модификация белков
ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения
ОЦН — острая церебральная недостаточность
ПГ — подгруппа
ПГР — подгруппа реакций

ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты
ПОЛ — перекисное окисление липидов
ПФС — парадоксальная фаза сна
РН — кислотно-щелочной баланс
РНК — рибонуклеиновая кислота
СДГ — сукцинатдегидрогеназа
СМ — суммарная мощность
СОД — супероксиддисмутаза
СРО — свободнорадикальное окисление
СШИ — Скандинавская шкала инсультов
ТК — триеновые конъюгаты
ТЧМТ — тяжелая черепно-мозговая травма
УЗДГ — ультразвуковая доплерография
УРПИ — условная реакция пассивного избегания
ФАД — флавинадениндинуклеотид
ХИС — хронический иммобилизационный стресс
Ц-КФК — цитоплазматическая креатинфосфокиназа
ЦНС — центральная нервная система
ЧМТ — черепно-мозговая травма
ШКГ — шкала комы Глазго
ЭКГ — электрокардиограмма
ЭхоЭГ — эхоэнцефалография
ЭЭГ — электроэнцефалография
AIF — APOptosis-inducing factor — фактор, индуцирующий апоптоз
AMPA — α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол-пропионовая кислота
BDNF — brain-derived neurotrophic factor — нейротрофический фактор головного мозга
BFGF — basic fibroblast growth factor — основной фактор роста фибробластов
CGRP — Calcitonin Gene-related Peptide — кальцитониновый генсвязанный пептид
IFN- γ — интерферон гамма
IL-1 β — интерлейкин 1-бета
JNK — c-Jun N-терминальная киназа
KG — когерентность
L-AP4 — α -2-амино-4-фосфорномасляная кислота
MMSE — Mini Mental State Examination — Краткая шкала оценки психического статуса
NGF — nerve growth factor — фактор роста нервов
NMDA — N-метил-D-аспартат
NO — оксид азота
N-АЦЦ — N-ацетилцистеин
ODDD — oxygen dependant domen degradation — кислородозависимый домен деградации
ONOO — пероксинитрит
PHD — белки пролилгидроксилазного домена
rt-PA — recombinant tissue plasminogen activator — рекомбинантный тканевый активатор плазминогена
Smac — second mitochondria-derived activator of caspases — вторичный митохондриальный активатор каспаз
TGF- β 1 — transforming growth factor beta 1 — трансформирующий фактор роста бета-1
TNF- α — фактор некроза опухоли альфа
TNF- β — фактор некроза опухоли бета
VEGF — vascular endothelial growth factor — фактор роста эндотелия сосудов

ПРЕДИСЛОВИЕ

Отмеченный в последние годы рост распространенности сосудистых заболеваний обусловил увеличение частоты острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК). Согласно международным эпидемиологическим исследованиям, в мире от инсульта ежегодно умирают 4,7 млн человек. В большинстве стран инсульт занимает 3-е место в структуре общей смертности населения, в России второе, уступая лишь кардиоваскулярной патологии. Ранняя 30-дневная летальность после инсульта составила 35 %, в течение года умирают примерно 50 % больных. Инсульт является основной причиной инвалидизации населения. Лишь около 20 % выживших больных возвращаются к прежней работе. Среди всех видов инсульта преобладают ишемические поражения мозга.

Концепция нейропротекции приобретает в последнее время все большее значение. Комплексные исследования в этой области направлены на разработку методов, предупреждающих повреждение и гибель нервных клеток, обусловленные гипоксией, ишемией, травмой, токсическими воздействиями, нейродегенеративными процессами. Сейчас уже известна структура механизмов, приводящих к гибели нервных клеток. Этими механизмами являются: эксайтотоксичность — повреждающее действие на нейроны повышенных концентраций возбуждающих аминокислот (глутамата, аспартата); окислительный стресс — повреждение мембран нейронов токсичными свободными кислородными радикалами и продуктами перекисного окисления липидов (ПОЛ); митохондриальная дисфункция; гиперэкспрессия ранних генов; дефицит нейротрофических факторов, инициирующих нейроапоптоз.

Все вышеназванное объясняет дальнейшее изучение патогенетических механизмов развития нейродеструктивных заболеваний и поиск новых высокоэффективных нейропротективных препаратов.

В данной монографии изложены современные представления о патологических изменениях в нервной ткани в условиях церебральной патологии (нейроапоптоз, митохондриальная дисфункция, окислительный стресс, гиперпродукция NO, гиперэкспрессия ранних генов), а также представлены основные современные препараты, использующиеся как для первичной, так и для вторичной нейропротекции. Кроме того, авторами на основании ряда собственных клинических, а также экспериментальных исследований продемонстрировано преимущество нового отечественного нейропротективного препарата — Цереброкурина.

Монография будет полезна для клиницистов — неврологов, нейрохирургов, фармакологов, патофизиологов, патологоанатомов, биохимиков, молекулярных биологов.

РАЗДЕЛ 1. ПАТОБИОХИМИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ ПРИ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ

Общеизвестно, что мозг человека, составляя не более 2 % от общей массы тела, утилизирует около четверти всего потребляемого организмом человека кислорода. Поэтому клетки головного мозга являются наименее устойчивыми к субстратно-кислородной недостаточности [1].

Последствия циркуляторной ишемии мозга, степень ее повреждающего действия зависят от степени тяжести и длительности снижения церебральной гемодинамики. В ряде исследований было выявлено, что при снижении мозгового кровотока до 50–55 мл/100 г ткани в минуту (при норме 75–80 мл/100 г ткани в минуту) наблюдается снижение синтеза белка, рассредоточение рибосом, селективная экспрессия генов (так называемый I критический уровень). При снижении кровотока до 35 мл/100 г/мин наблюдается активация анаэробного гликолиза, развитие лактат-ацидоза и отека тканей мозга (так называемый II критический уровень).

Дальнейшее снижение мозгового кровотока до 20 мл/100 г/мин и менее приводит к развитию сложного каскада патобиохимических реакций в нейронах — дискоординации в цикле Кребса, нарушению работы дыхательной цепи митохондрий, возникновению энергодефицита, выбросу возбуждающих продукцию активных форм кислорода (АФК) аминоксидергических нейротрансмиттеров, развитию деполяризации мембран (так называемый III критический уровень), когда ишемические повреждения становятся необратимыми (рис. 1, с. 57).

Таким образом, при снижении кровотока менее 20 мл/100 г/мин в мозге происходит формирование очагового некроза на фоне ишемии, в основе которого лежат реакции глутамат-кальциевого каскада, развивающиеся в первые минуты и часы после сосудистого инцидента. В развитии глутамат-кальциевого каскада выделяют три основных этапа: индукция (запуск), амплификация (усиление повреждающего потенциала) и экспрессия (конечные реакции каскада, непосредственно приводящие к гибели клетки) (рис. 2, с. 57) [2–5].

Первый этап — индукция. Патобиохимические реакции этого этапа запускаются нарушениями энергетического метаболизма. Так, одной из первых реакций ткани мозга на ишемию является активация анаэробного гликолиза и усиление образования лактата и ионов H^+ , что обуславливает формирование метаболического ацидоза. Значительное нарастание лактата в первые минуты после развития ишемии мозга вызывает снижение кислотно-щелочного баланса (рН) до 6,4–6,7. Показано, что лактат-ацидоз играет важную роль в формировании инфаркта мозга. В

целом ацидоз угнетает метаболические реакции и ионный транспорт. Также ацидоз может усиливать образование АФК в реакциях Фентона и Габера — Вейсса. В дальнейшем наблюдается ингибирование NAD/NADH-зависимого пути окисления, увеличение уровня восстановленных форм пиридиннуклеотидов и флавинов и, как следствие, потеря клеткой способности к окислению энергетических субстратов, т.е. формируется «субстратный голод». Нарастание кислородной недостаточности приводит к подавлению или полной инактивации электротранспортной функции дыхательной цепи в области цитохромов В-С, что отражает прекращение дыхания и окислительного фосфорилирования. Именно в этот период уровень энергетического дефицита становится достаточным для запуска основных механизмов, приводящих к нарушению и гибели клетки. Снижение уровня аденозинтрифосфата (АТФ) и аденозиндифосфата (АДФ) и, как следствие, стремительное повышение уровня аденозинмонофосфата (АМФ) сопровождается активацией протеинкиназной системы и является дополнительным механизмом разрушения мембран нейрона. Снижение содержания АТФ, повышение уровня неорганического фосфора, формирование лактат-ацидоза приводит к обесточиванию Na^+/K^+ -АТФазной ферментной системы, которая управляет энергозависимым ионным транспортом. Нарушение активного ионного транспорта обуславливает пассивный отток K^+ из клетки и приток Ca^{++} и приводит к деполяризации мембран нейрона. В связи с энергодефицитом и лактат-ацидозом нарушается секвестрация Ca^{++} в митохондриях и эндоплазматическом ретикулуме, а также усиливается высвобождение Ca^{++} из органелл. Внутриклеточное накопление Ca^{++} при мозговой ишемии усиливает угнетение окислительного фосфорилирования и катаболизм. Таким образом, уже на стадии патобиохимических реакций, вызванных энергодефицитом, начинается процесс накопления Ca^{++} и запускаются ключевые механизмы гибели нейрона при ишемии.

Другим более важным путем поступления Ca^{++} в клетку являются агонистзависимые Ca^{++} -каналы, регулируемые рецепторами, которые активируются аминокислотными нейротрансмиттерами — глутаматом и аспартатом. В 80-е годы XX столетия была сформулирована теория эксайтотоксичности, заключающаяся в том, что из окончаний ишемизированных нейронов высвобождается избыточное цитотоксическое количество глутамата и аспартата в межклеточное пространство, которое запускает в действие каскад патобиохимических процессов, приводящих к гибели нейрона. Основное влияние на экстрацеллюлярные уровни аспартата и глутамата, а следовательно, на выраженность эксайтотоксичности оказывает степень энергодефицита. Усиление выброса глутамата развивается при увеличении K^+ в экстрацеллюлярном

пространстве, а увеличение во внеклеточной среде Na^+ изменяет Na^+ -зависимый отток глутамата из синаптической щели. Таким образом, в условиях снижения мозгового кровотока менее 20 мл/100 г/мин и на фоне развития энергодефицита нарушается высокоселективная система транспорта глутамата и аспартата из синаптической щели в астроглию и изменяется система путей преобразования медиаторов. Эти изменения приводят к тому, что абсолютная концентрация и время пребывания глутамата и аспартата в синаптической щели превышают допустимые пределы и процесс деполяризации мембран нейронов приобретает необратимый характер. Так, у больных с каротидным ишемическим инсультом в первые 6 часов заболевания концентрация глутамата в цереброспинальной жидкости в 18 раз превышала контрольные значения. Установлено, что динамика концентраций нейротрансмиттерных аминокислот зависит от тяжести ишемии мозга и имеет прогностическое значение. Накопление в синаптической щели высоких концентраций возбуждающих нейротрансмиттерных аминокислот обуславливает перевозбуждение глутаматных рецепторов. Наибольшее значение в процессе развития ишемической патологии мозга играет активность ионотропных глутаматных рецепторов: N-метил-D-аспартат (NMDA), α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол-пропионовой кислоты (AMPA), каиновой кислоты и α -2-амино-4-фосфорномасляной кислоты (L-AP_4). В настоящее время наиболее изучены NMDA-рецепторы. Перевозбуждение NMDA-рецепторов приводит к «шоковому» открытию Ca^{++} -каналов и мощному притоку Ca^{++} в нейроны с внезапным увеличением его концентрации. NMDA-рецептор представляет собой сложное надмолекулярное образование, имеющее несколько сайтов регуляции: сайт специфического связывания медиатора (глутаматный сайт), сайт специфического связывания коагониста (глициновый сайт), а также сайты, расположенные на мембране (полиаминовый сайт) и в ионном канале, сопряженном с рецептором (фенциклидиновый сайт). В исследованиях, проведенных в Институте мозга РАН, было установлено, что в сыворотке крови больных с острым ишемическим инсультом титр аутоантител к фенциклидинсвязывающему белку NMDA-рецепторов в 5 раз превышал норму уже через 3 часа от начала заболевания. Степень повышения титра аутоантител к глутаматным NMDA-рецепторам коррелировала с тяжестью инсульта. Развитие эксайтотоксичности глутамата в условиях ишемии может происходить и при активации AMPA- и каинатных рецепторов. Так, активация AMPA- и каинатных рецепторов в ишемизированном мозге усиливает входящий ток Na^+ (через AMPA- и потенциалзависимые натриевые каналы), а также ионов Cl^- и H_2O и вызывает осмотическое набухание клеток и снятие магниевого блока

NMDA-рецепторов, в результате чего происходит кратковременная деполяризация постсинаптической мембраны и усиление притока Ca^{++} в клетку через агонистзависимые (NMDA-рецепторы) каналы. Удельный вес AMPA/каинатной эксайтотоксичности может увеличиваться за счет повышения внеклеточного лактат-ацидоза. В ряде работ показано, что NMDA- и AMPA-эксайтотоксичность является преобладающим механизмом, запускающим каскад дальнейших патобиохимических реакций, приводящих к гибели клеток мозга. Таким образом, первый этап глутамат-кальциевого каскада характеризуется нарушением энергетического метаболизма (активацией гликолиза, дискоординацией в цикле Кребса, торможением дыхания в митохондриальной цепи, дефицитом АТФ), усилением выброса возбуждающих аминокислотергических нейротрансмиттеров, развитием глутаматной эксайтотоксичности и «шоковым» притоком Ca^{++} в нейроны [6–12].

Второй этап — амплификация, он характеризуется внутриклеточным накоплением ионов Ca^{++} , распространяющейся глутаматной эксайтотоксичностью. Значимость механизмов кальцийопосредованной эксайтотоксичности в развитии острой церебральной ишемии и формировании инфаркта мозга подтверждена серией работ. Так, нарастание внутриклеточного уровня Ca^{++} в сочетании с повышением диацилглицерола изменяет активность ферментов, модифицирующих мембранные белки, и особенно глутаматные рецепторы, тем самым увеличивая чувствительность нейронов к возбуждающим сигналам глутамата. В результате этого повышенная возбудимость может способствовать дальнейшему накоплению Ca^{++} и усилению выделения глутамата, причем одна массивно деполяризованная клетка индуцирует количество глутамата, необходимое для возбуждения соседних нейронов. Таким образом, происходит повреждение соседних нейронов, индуцирование дальнейшего выброса нейротрансмиттера и развитие механизма распространения глутаматной эксайтотоксичности. Альтернативной причиной повышения концентрации внеклеточного глутамата в соседних с ишемизированными клетками нейронах является распространяющаяся депрессия — феномен, при котором развивается преходящее нарушение ионного градиента мембран клеток мозга, имеющее форму волны, движущейся по тканям мозга. Для распространяющейся депрессии характерны увеличение Ca^{++} , Na^+ , Cl^- и H_2O внутри нейрона, а K^+ — снаружи. Имеются данные об участии распространяющейся депрессии в ухудшении митохондриального дыхания, усилении лактат-ацидоза и в расширении инфарктной зоны при фокальной ишемии. Кроме того, ионы Ca^{++} усиливают образование арахидоновой кислоты под действием фосфолипазы А, образование ксантинооксидазы из ксантиндегидрогеназы. В

последние годы появились данные о том, что наряду с Ca^{++} в механизмах ишемического повреждения мозга принимают участие и ионы Zn^{++} , в связи с чем возникло понятие Zn^{++} -опосредованной эксайтотоксичности. Причем Zn^{++} -опосредованная гибель нейронов наиболее часта при глобальной ишемии. Механизм Zn^{++} -опосредованной эксайтотоксичности заключается в том, что Zn^{++} воздействует на ряд рецепторов и каналов подобно глутамату, особенно в отношении CA_3 -нейронов. Кроме того, избыток Zn^{++} в нейронах усиливает их деполяризацию, снижает АТФ и, усугубляя явления энергодифицита, инициирует процессы апоптоза. Также Ca^{++} участвует в ферментативном распаде фосфолипидов в наружной мембране нейрона. Так, уже через 30 минут ишемии разрушается 16 % мембранного фосфатидилэтаноламина и высвобождается 37 % арахидоновой кислоты, метаболизм которой сопряжен с образованием простагландинов, тромбоксанов, гидроксид- и гидропероксижирных кислот, лейкотриенов и липоперекисей. Описана роль избытка Ca^{++} в подавлении активности каталазы в ишемизированном мозге [13–15].

Третий этап — экспрессия. На этом этапе происходит развитие оксидативного стресса и накопление низкомолекулярных цитотоксических продуктов. Развитие оксидативного стресса в условиях ишемии головного мозга протекает в несколько стадий, и наиболее важной является продукция АФК. В настоящее время выделяют десять видов АФК, имеющих разную реакционную способность, характеризующихся различным временем жизни и выполняемыми функциями (табл. 1) [16].

АФК образуются на всех этапах глутамат-кальциевого каскада, но большинство исследователей ведущую роль в индукции АФК при ишемии мозга отводят глутамат- и аспартатергическим системам. Так, активация NMDA-рецепторов на постсинаптической мембране глутаматергического синапса приводит к увеличению внутриклеточного Ca^{++} и продукции АФК (супероксид-радикала, гидроксил-радикала, NO-радикала). В этих нейронах происходит активация Ca-зависимой нейрональной NO-синтазы, что приводит, во-первых, к гиперпродукции NO-синтазы, а во-вторых, в условиях дефицита субстрата NO-синтазы — L-аргинина — к образованию супероксид-радикала и гидроксил-радикала. При взаимодействии супероксид-радикала и NO образуется более агрессивная молекула — пероксинитрит (ONOO^-), которая вызывает повреждение макромолекул. В последнее время появились работы, в которых убедительно доказывается роль NO и ONOO^- в патогенезе нейродеструктивных заболеваний. Более существенная роль в образовании NO и ONOO^- в условиях нейродеструкции принадлежит индуцибельной NO-синтазе, которая менее зависима от Ca^{++} и экспрессируется в глиальных клетках под действием различных цитокинов (интерлейкин 1-бета (IL-1 β), фактор некроза опухоли альфа

Таблица 1. Основные виды АФК

Вид АФК	Химический символ	Время полужизни при t° 37 °С, с	Свойства
Супероксид-радикал	$O_2^{\cdot -}$	10^{-6}	Хороший восстановитель, умеренный окислитель. Обладает свойствами мессенджера при возбуждении NMDA- и AMPA-рецепторов. Окисляет SH- и NH_2 -группы макромолекул. Вазоконстриктор
Гидроксил-радикал	OH^{\cdot}	10^{-9}	Мощный окислитель. Активен в реакциях ацепции, донирования и переноса электронов. Участвует в окислительной модификации белка (ОМБ) и нуклеиновых кислот, простагландинов
Перекись водорода	H_2O_2	10–100	Оксидант. Обладает высокой диффузной способностью. Активирует факторы транскрипции NF-каппа В, аro-1, регулирует синтез COX-1 и iNOS
Синглетный кислород	O_2^{\cdot}	10^{-6}	Мощный окислитель
Молекулярный кислород	O_2	$> 10^{-2}$	Умеренный окислитель
Пероксильный радикал	ROO	10^{-2}	Характеризуется более низкой, чем у OH, окислительной способностью, но более высокой диффузией
Алкоксильный радикал	RO $^{\cdot}$	10^{-6}	Активен при взаимодействии с липидами, приводит к их окислительной модификации
Монооксид азота	NO $^{\cdot}$	10^{-3}	Умеренный окислитель, хорошо диффундирует. Обладает свойствами мессенджера. Участвует в экспрессии генов
Пероксинитрит	ONOO $^{\cdot -}$	10^{-7}	Мощный окислитель. Участвует в реакции нитрования тирозина, окислении SH $^+$ групп и металлопротеинов, разрыве цепей дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), активирует поли(АДФ-рибоза)полимеразу, инициирует апоптоз
Гипохлорит	OCl $^{\cdot -}$	10^{-6}	Мощный окислитель. Характеризуется более высокой, чем у ONOO $^{\cdot -}$, диффузной способностью, участвует в окислении сульфоновых и дисульфоновых групп белков и ДНК, хлорировании тирозина

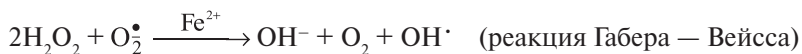
(TNF- α), индуцируемый при гипоксии фактор 1 — hypoxia inducible factor 1 (HIF-1)) и регулируется факторами транскрипции (NF-каппа В, JNK, c-fos) [17–20]. Такие данные получены при перевязке средней мозговой ар-

12

терии, двусторонней перевязке общих сонных артерий, а также у больных с черепно-мозговой травмой (ЧМТ) и каротидным инсультом. Каинатные и АМРА-рецепторы также участвуют в Ca^{++} -зависимой активации АФК за счет изменения токов Na^+ и K^+ , изменения энергетической активности нейрона и активации потенциалзависимых Ca^{++} -каналов. Все ионотропные глутаматные рецепторы опосредованно участвуют в генерации АФК биоэнергетическими системами нейрона за счет снижения потенциала на мембране митохондрий и накопления восстановленных форм пиридин-нуклеотидов. Другим не менее важным источником образования АФК при ишемии мозга является реакция окисления гипоксантина и ксантина в мочевую кислоту, катализируемая ксантиндегидрогеназой, которая превращается в ксантиноксидазу и генерирует супероксид-радикал. В протолитическом образовании ксантиноксидазы из ксантиндегидрогеназы активное участие принимает Ca^{++} , повышение уровня которого происходит при активации NMDA-рецепторов. Кроме того, ксантиноксидаза превращается из ксантиндегидрогеназы при окислении SH-групп в молекуле последней под действием таких АФК, как ONOO^- и супероксид-радикал. Этот способ модификации ксантиндегидрогеназы наблюдается в более поздние сроки ишемии мозга. Подобный механизм образования АФК описан при гипоксии, модельном ОНМК и черепно-мозговой травме. Усиление продукции АФК в ксантиноксидазной реакции может происходить в условиях формирования энергодефицита и деградации адениловых нуклеотидов. При наличии в среде металлов переменной валентности, таких как железо или цинк, в этой реакции образуется более реакционная молекула — гидроксил-радикал [19, 20, 21–24].

Образование АФК в условиях ишемии мозга происходит при неферментативном окислении 6-гидроксидопамина и 6-аминодопамина, накопление которых может происходить при стимуляции адренергических нейронов. Участие катехоламинов в продукции АФК может также реализовываться через интенсификацию глюкозомонофосфатного шунта в нейтрофилах [22, 23].

Определенная роль в образовании АФК в условиях ишемии принадлежит железу (II), а точнее окислительно-восстановительной паре $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$. Присутствие железа обязательно во всех системах образования супероксид-радикала из кислорода (микросомы, митохондрии, метаболизм катехоламинов, ксантиноксидазная реакция), а особенно при образовании OH^\cdot в реакциях Фентона и Габера — Вейсса.



Необходимо отметить, что свободное железо (II) участвует в образовании АФК в основном на инициальных этапах развития глутамат-кальциевого каскада и высокий уровень железа в нервной ткани зависит от повышения концентрации Ca^{++} в этих же системах.

В условиях циркуляторной ишемии мозга увеличение концентрации Fe^{2+} в ткани мозга наблюдается через 60 мин, причем в ранние сроки ишемии повышение железа происходит за счет его декомпартментализации, а в более поздние сроки (1-е — 3-и сутки) — вследствие его выхода из ферритина, что обуславливает всплеск реакции свободнорадикального окисления (СРО) в эти сроки. Усиление реакций Фентона и Габера — Вейсса в условиях ишемии происходит также за счет увеличения восстановленных форм пиридиннуклеотидов, которые обеспечивают переход Fe^{3+} в Fe^{2+} . Кроме железа, участие в образовании АФК в ишемизированном мозге, особенно в нейронах CA_3 , играет Zn^{2+} , а в некоторых случаях и одновалентная медь (Cu^+). При ишемии резко возрастает образование АФК в митохондриях при разобщении дыхательной цепи и окислительного фосфорилирования. Причем скорость образования АФК находится в прямой зависимости от степени блокирования дыхательной цепи. Данный процесс приводит к восстановлению переносчиков на предшествующих блокаде участках, особенно ротенон- и актиномицинзависимых, которые способствуют усилению блокады и утечке электронов и в конечном итоге гиперпродукции АФК. Ферментативные комплексы дыхательной цепи митохондрий, генерирующие АФК (НАДН-зависимая дегидрогеназа, НАД-зависимая убихинонредуктаза), активируются в ответ на снижение мозгового кровотока менее 20 мл/100 г/мин. В условиях O_2 -дефицита в тканях мозга резко повышается уровень восстановленных форм коферментов — НАДН, НАДФН, убихинонов, что приводит к одноэлектронному восстановлению O_2 до $\text{O}_2^{\cdot -}$. Кроме того, активация АФК митохондриями возрастает под действием ИЛ-1 β и TNF- α . Миграция фагоцитов в область ишемического повреждения приводит к концентрации в ней миелопероксидазы, которая при наличии своего субстрата гидропероксида способна быстро вырабатывать гипохлорит-анион [11, 22, 24, 25–27].

Образование АФК в фагоцитах, особенно в нейтрофилах, может происходить и за счет систем стимуляции глюкозомонофосфатного пути — окисления НАДФН, катализируемое Mn^{2+} и миелопероксидазой, НАДФ-оксидазой, аскорбиновой кислотой. Также АФК образуются в процессе активации НАДФ-оксидазы в фагоцитирующих клетках крови (нейтрофилы, эозинофилы, макрофаги) под действием цитокинов (ИЛ-1 β , TNF- β , интерферон гамма (IFN- γ)), некоторых ростовых факторов. В этих условиях (так называемый окислительный взрыв) в нейтрофилах

до 90 % потребляемого O_2 восстанавливается до O_2^- . Усиление образования АФК в ишемизированном мозге происходит при снижении функциональной активности антиоксидантной системы нейрона. В настоящее время выделяют четыре группы антиоксидантной системы нейрона.

К первой группе антиоксидантной системы относят жирорастворимые эндогенные антиоксиданты: токоферолы, убихиноны, ретинолы и мелатонин. Многочисленными работами показано, что в условиях острой ишемии мозга токоферолы и другие липофильные антиоксиданты не оказывают нейропротективного действия.

Так, моделирование ишемии мозга окклюзией сонных артерий, средней мозговой артерии, фотоиндуцированным тромбозом показало, что на фоне развития оксидативного стресса в мозге и накопления модифицированных и окисленных продуктов концентрация α -токоферола и других липофильных антиоксидантов не менялась.

По всей видимости, защитное действие этой группы антиоксидантов реализуется при нейродегенеративных заболеваниях и старении.

Ряд авторов считает, что из этой группы значение имеет только мелатонин. Мелатонин ингибирует OH^\cdot и гидроперекиси липидов, тормозит образование $ONOO^-$. Мелатонин в условиях ишемии усиливает экспрессию генов, ответственных за синтез супероксиддисмутазы (СОД). Отмечено, что у животных с низким содержанием мелатонина в мозге летальность при перевязке сонных артерий была выше, чем у животных с нормальной его концентрацией. Подобный факт послужит для использования мелатонина в качестве нейропротективного средства. Наибольшее значение в защите нейрона в условиях ишемии имеет вторая группа, к которой относят антиоксидантные (АО) ферменты — СОД, каталазу, глутатионредуктазу, соединения, которые содержат тиоловые и селеногруппы (цистеин, метионин и цистин), а также гистидинсодержащие дипептиды (карнозин, анзерин, гомокарнозин). Наибольшее значение в антиоксидантной защите нейрона имеет Zn-Cu-СОД. Именно Zn-Cu-СОД находится у самых истоков образования АФК и представляет наиболее важный уровень защиты. Многие патологии человека, сопровождающиеся и, возможно, вызываемые ростом АФК, протекают на фоне пониженной активности или генетически обусловленного дефицита СОД. Таковы боковой амиотрофический склероз, болезнь Альцгеймера и другие нейродегенеративные заболевания. Восстановление активности мозга после перенесенного инсульта также протекает на фоне пониженного уровня СОД. Установлено, что количество погибших нейронов больше у мышей с генетически обусловленным дефицитом СОД при перевязке средней мозговой артерии. Нейроны с дефицитом СОД менее устойчивы к повышенным концентрациям глутамата, перекиси

водорода и доноров NO в опытах *in vitro*. Для полноценной работы СОД необходима функционально активная каталаза и низкомолекулярные тиолсодержащие антиоксиданты (цистеин, цистин), контролирующиеся уровнем H_2O_2 . Дело в том, что особенностью функционирования СОД является то, что в присутствии избыточного количества H_2O_2 она может образовывать гидроксил-радикал, который атакует саму белковую молекулу СОД, приводя ее к окислению, фрагментации и потере активности. Гистидинсодержащие дипептиды (карнозин, гомокарнозин, анзерин), по данным некоторых исследователей, являются ловушкой наиболее мощного окислителя — синглетного кислорода, супероксид-радикала и гипохлорит-аниона, тем самым снижая степень окислительной модификации и фрагментации белка и количество у них поперечных сшивок. Новый механизм антиоксидантной защиты в виде избыточной экспрессии антиапоптотического белка Bcl-2 выявлен в нейронах. Считают, что Bcl-2 является металлсодержащим белком, тушителем свободных радикалов и АФК [22, 24, 28–30].

Третью защитную систему нейрона составляют два фермента — глутатионпероксидаза и глутатионтрансфераза. Основной функцией данных ферментов является восстановление гидроперекисей до спиртов. Кроме того, глутатионтрансфераза и ее изоферменты активны по отношению к продукции СРО в нейроне в процессе ишемии. Так, изофермент крыс 5–5 высокоактивен в отношении продуктов окислительной модификации нуклеиновых кислот и является единственной изоформой, которая выявлена в ядре клетки. Глутатионтрансфераза A_3-A_3 у мышей способна к эффективной детоксикации гидропероксидов жирных кислот, а некоторые изоформы — к эффективной детоксикации 4-гидроксиалкеналей.

Четвертая защитная система существует для детоксикации Fe^{2+} и представлена церулоплазмином, трансферрином, ферритином и лактоферрином. Данная система регулирует металлкатализируемые реакции образования гидроксил-радикала (реакции Фентона и Габера — Вейсса). В условиях ишемии мозга недостаток данных белков приводит к усилению СРО и более выраженному неврологическому дефициту. Применение церулоплазмينا в условиях перевязки средней мозговой артерии уменьшало летальность животных, а у выживших достоверно снижало развитие тяжелой неврологической симптоматики.

Резкое усиление продукции АФК в условиях антиоксидантной недостаточности приводит к развитию оксидативного стресса, являющегося основным универсальным механизмом повреждения головного мозга.

В условиях оксидативного стресса АФК атакуют макромолекулы клеточной мембраны нейрона, что приводит к их окислительной моди-

фикации и деструкции. Мембраны нейрона характеризуются высоким содержанием арахидоновой, декозагексаеновой и других полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), легко окисляемых под действием АФК, особенно супероксид-радикала и гидроксил-радикала. Окисление жирных кислот мембран носит цепной характер и идет по свободнорадикальному механизму с промежуточным образованием нестабильных алкоксильных и пероксильных радикалов и в конечном итоге с образованием стабильных продуктов: п-алкеналей, 2-алкеналей, 2,4-алкадиенов, алкatriенов, α -гидроксиалкеналей, гидропероксиалкенов и малонового диальдегида (МДА). Кроме малонового диальдегида, основными продуктами окисления жирных кислот, соответственно ω -6 ПНЖК и ω -3 ПНЖК, являются гексеналь, 4-гидрокси-2,3-трансноненаль, пропаналь, 4-гидрокси-2,3-трансгексеналь, а также 4-гидроксиоктеналь, 4-гидроксидеканеналь [19, 22, 24, 25].

В многочисленных работах показано, что при различных моделях ишемии мозга уже минимум через 15 мин ишемии в тканях мозга достоверно наблюдается рост алкадиенов, триенов и малонового диальдегида.

Пероксидные продукты окисления мембранных липидов нарушают регулярную упаковку мембранного бислоя и вызывают образование дефектных зон в мембране. Алкенали и гидроксиалкенали, особенно продукт окисления ω -6 ПНЖК — 4-гидрокси-2,3-трансноненаль, образуют аддукты с фосфолипидами, белками, нуклеиновыми кислотами, приводя к их повреждению [24].

Малоновый диальдегид, взаимодействуя с белками и нуклеиновыми кислотами, кроме того, вызывает образование межмолекулярных сшивок, причем это свойство усиливается при ацидозе. Подобное действие альдегидов и гидроксиалкеналей приводит к изменению структуры рецепторов, ионных каналов, цитоскелета клетки, ферментов, торможению синтеза внутриклеточных посредников и вызывает деструкцию ДНК и рибонуклеиновой кислоты (РНК) [31].

В литературе накоплены многочисленные данные, касающиеся изучения механизмов перекисного окисления липидов и его роли в нормальном и патологическом функционировании клеток, однако АФК вызывают и окислительную модификацию белков [32–35]. Считают, что в состоянии окислительного стресса атаке АФК подвергаются не липиды, а в первую очередь белки плазматических мембран [32, 35, 36]. Подтверждением этого может служить феномен, названный Бергельсоном [цит. по 37] «молекулярной памятью липидов». Суть его заключается в том, что многие краткосрочные события, протекающие в белковой молекуле клеточной мембраны, влияют на долговременные

параметры функционирования мембранного бислоя. При воздействии соответствующего агента на мембранный белок-рецептор конформация последнего изменяется и в дальнейшем индуцирует изменение белок-липидных контактов, состояние липидов, окружающих белок. Эти изменения состояния липидов сохраняются и после отщепления лиганда от рецептора, т.е. служат способом закрепления рецептора в возбужденной конформации. Таким образом, «память» липидов обеспечивает усиление сигнала, передаваемого из внешней среды на клеточную мембрану [38].

ВОМБ особая роль принадлежит гидроксил-радикалу, NO-радикалу, пероксинитриту, гипохлориданион-радикалу. В результате окислительной модификации белков образуются: ортотирозин, 6-нитротриптофан, 3-нитротирозин, 2-оксогистидин, в белковой молекуле возникают карбонильные, сульфоновые группы, битирозиновые сшивки, а также повышается степень фрагментации молекул [20, 24, 32, 39–44]. Многие авторы считают, что дитирозин является специфическим маркером окислительного стресса головного мозга [24, 32, 45]. Окислительная модификация белковых молекул приводит к нарушению метаболических систем нейрона. Так, гидроксил-радикал и пероксинитрит модифицируют тирозинкиназу (ключевое звено нейротрофики), Na^+/K^+ -АТФазу, ксантиндегидрогеназу, супероксиддисмутазу и другие ферменты, участвующие в утилизации глутамата в астроглии. Появляются карбонильные и карбоксильные группы, возникают битирозиновые сшивки и повышается степень дефрагментации молекулы. Кроме того, АФК модифицируют антиапоптозные белки (Bcl-2 и другие), снижая их функции, а избыток NO-радикала усиливает синтез проапоптотических белков (fas и apo-1), приводя к апоптотической гибели нейрона [46, 47].

Многочисленные экспериментальные исследования показали, что в развитии патологических изменений, сопряженных с ишемическим повреждением головного мозга, большую роль играет СРО, в частности ОМБ [24, 32, 48–52].

Отрицательный эффект окислительно-модифицированных белков в клетке, по мнению ряда авторов, связан с тем, что окисленные белки способны выступать в качестве источника свободных радикалов, истощать запасы клеточных антиоксидантов, таких как аскорбиновая кислота и глутатион. *In vitro* показано, что продукты свободнорадикального окисления белков опосредуют окислительные повреждения ДНК [53]. Также перекисное окисление белков приводит к снижению функции белков в цепи переносчиков электронов, активности АТФазы, избирательности действия транспортных пор. Изменение redox-потенциала митохондриальной мембраны может отражаться на дисфункции каскада дыхательной цепи, нарушая метаболизм в нейрональной клетке [24, 54,

55]. Следовательно, окисленные протеины являются не только «свидетелями», но и активными участниками свободнорадикального повреждения клетки. Окислительная модификация белков играет ключевую роль в молекулярных механизмах окислительного стресса и является пусковым механизмом в окислительной деструкции других молекул клетки (липиды, ДНК). Избыток АФК в нейроне, особенно $\text{OH}\cdot$ и ONOO^- , способен подвергать окислительной модификации нуклеиновые кислоты, в результате чего происходит повреждение оснований, повреждение дезоксирибозы и появление новых ковалентных связей (сшивок).

Наиболее подвержены окислению пиримидиновые основания в положении $\text{C}_5\text{—C}_6$, образуя тимидингликоль, тимингликоль, цитозингликоль, которые могут подвергаться гидролитическому дезаминированию, превращаясь в производные метилурацила. Причем наибольшее значение в качестве маркера окислительного повреждения этих оснований имеют тимидингликоль и 5-гидроксиметилурацил, обнаруживаемые в моче больных нейродегенеративными патологиями (инсульты, ЧМТ). Синглетный кислород и гидроксид-радикал модифицируют пурины, подвергая их вначале гидроксигированию с образованием 8-гидроксиаденина, 8-гидроксигуанина, 8-гидро-2-дезоксигуанозина, а в дальнейшем приводя к возможному разрыву соединенного с пиримидиновым имидазольного кольца, с образованием формамидпиримидиновых остатков. В ряде исследований как в эксперименте, так и в клинике убедительно показано, что окислительная модификация пуриновых оснований ДНК имеет место в основном при нейродегенеративных патологиях, возрастных изменениях мозговой ткани, опухолевом процессе; в условиях ишемического повреждения мозга модификация пуриновых оснований занимает крайне незначительное место или не выявлена совсем. Гидроксигированные продукты модификации гуанина, в частности 8-гидрокси-2-дезоксигуанина, являясь высокомутagenным соединением и присутствуя в матрице митохондриальной ДНК, участвуют в развитии митохондриальной дисфункции и гибели клетки. Наиболее часто образуемые в условиях ишемии мозга тимидингликоль и 5-гидроксиметилурацил проявляют слабые мутагенные свойства, но являются цитотоксическими соединениями, тормозят репликацию, приводят к нарушению экспрессирующего геномного синтеза функциональных, структурных и регуляторных продуктов (ферментов, медиаторов, цитокинов, регулирующих белков, гормонов), увеличению проапоптических генов CD95, снижению экспрессии белка Bcl-2. Окислительной атаке АФК подвергается и дезоксирибоза в положении $\text{C}1'$, что ведет к появлению участка без основания, $\text{C}4'$, что вызывает фрагментацию ДНК. Оксидативный стресс

в условиях ишемии мозга вызывает образование ковалентных связей между ДНК и белками, например между метильной группой тимина и кислородом тирозина и между соседними пиримидиновыми и пуриновыми остатками. Однако наибольшее значение в нейродеструкции имеет окислительная модификация пиримидиновых оснований. Таким образом, неконтролируемая продукция АФК биоэнергетическими и нейрохимическими системами нейрона и дальнейшее развитие оксидативного стресса, являющегося важным звеном повреждающего действия глутамат-кальциевого каскада, вызывает каскад необратимых нарушений в нейроиммунно-эндокринных взаимодействиях, метаболизме и структуре ишемизированного мозга [32, 54–62].

В свете современных представлений о патогенезе мозгового инсульта формирование ишемического каскада повреждения мозга можно представить схемой последовательных этапов: 1) снижение мозгового кровотока; 2) глутаматная эксайтотоксичность; 3) внутриклеточное повышение кальция; 4) активация Са-зависимых ферментов; 5) повышение синтеза АФК и развитие оксидативного стресса; 6) митохондриальная дисфункция; 7) экспрессия генов раннего реагирования, локальная воспалительная реакция, нейроапоптоз.

РАЗДЕЛ 2. МИТОХОНДРИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ, ЕЕ РЕГУЛЯТОРНАЯ И ДЕСТРУКТИВНАЯ РОЛЬ ПРИ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ. НЕЙРОАПОПТОЗ

Снижение доставки кислорода к нервной клетке в условиях острой ишемии приводит к ряду регуляторных функционально-метаболических изменений в митохондриях, среди которых нарушения состояния митохондриальных ферментных комплексов (МФК) играют ведущую роль и которые приводят к подавлению аэробного синтеза энергии. Общая ответная реакция организма на острую кислородную недостаточность характеризуется активацией срочных регуляторных компенсаторных механизмов. В нейрональной клетке включаются каскадные механизмы внутриклеточной сигнальной трансдукции, ответственные за экспрессию генов и формирование адаптивных признаков. Такая активация проявляется уже через 2–5 минут кислородного голодания и протекает на фоне снижения дыхания, связанного с подавлением МФК-1. Подтверждением вовлечения в адаптивные процессы внутриклеточных сигнальных систем, необходимых для формирования геномзависимых адаптивных реакций, являются активация протеинкиназ — конечных звеньев этих систем, открытие мито- $K_{\text{АТФ}}$ -канала, усиление связанного с ним АТФ-зависимого транспорта K^+ , повышенная генерация H_2O_2 .

На этом этапе приспособительных реакций ключевая роль отводится семействам так называемых ранних генов, продукты которых регулируют экспрессию генов позднего действия. На сегодняшний день установлено, что в мозге к таким генам относятся NGFI-A, c-jun, junB, c-fos, играющие важную роль в процессах нейрональной пластичности, обучения, выживаемости/гибели нейронов. В том случае, когда преколонизирование оказывало защитное действие и корригировало нарушения, вызванные тяжелым гипоксическим воздействием в чувствительных к гипоксии структурах мозга, наблюдалось повышение экспрессии мРНК всех этих генов, так же как и мРНК генов митохондриальных антиоксидантов [63–66].

Более длительное пребывание в условиях сниженного содержания кислорода сопровождается переходом на новый уровень регуляции кислородного гомеостаза, который характеризуется экономизацией энергетического обмена (изменением кинетических свойств ферментов окислительного метаболизма, которому сопутствует увеличение эффективности окислительного фосфорилирования, появлением новой популяции мелких митохондрий с набором ферментов, позволяющих им работать в этом новом режиме). Кроме того, в данных условиях адаптация к гипоксии на клеточном уровне тесно связана с транскрипционной экс-

прессией индуцируемых гипоксией генов позднего действия, которые участвуют в регуляции множественных клеточных и системных функций и необходимы для формирования адаптивных признаков. Известно, что при низких концентрациях кислорода этот процесс контролируется прежде всего специфическим транскрипционным фактором, индуцируемым при гипоксии во всех тканях (HIF-1). Этот фактор, открытый в начале 90-х годов, функционирует как главный регулятор кислородного гомеостаза и является механизмом, с помощью которого организм, отвечая на тканевую гипоксию, контролирует экспрессию белков, ответственных за механизм доставки кислорода в клетку, т.е. регулирует адаптивные ответы клетки на изменения оксигенации тканей [67].

В настоящее время для него идентифицировано более 60 прямых генов-мишеней. Все они способствуют улучшению доставки кислорода (эритропоэза, ангиогенеза), метаболической адаптации (транспорту глюкозы, усилению гликолитической продукции АТФ, ионному транспорту) и клеточной пролиферации. Продукты регулируемых HIF-1 действуют на разных функциональных уровнях. Конечным результатом такой активации является увеличение поступления O_2 в клетку.

Идентификация и клонирование HIF-1 позволили установить, что он представляет собой гетеродимерный redox-чувствительный белок, состоящий из двух субъединиц: индуцибельно экспрессируемой кислородочувствительной субъединицы HIF-1 α и конститутивно экспрессируемой субъединицы HIF-1 β (транслокатор арилгидрокарбонowego ядерного рецептора — aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator — ARNT). Гетеродимеризуясь с арилкарбонowym рецептором (AHR), он образует функциональный диоксиновый рецептор. Известны и другие белки семейства HIF-1 α : HIF-2 α , HIF-3 α . Все они принадлежат к семейству основных белков, содержащих в аминокислотной концевой части каждой субъединицы базисный домен «спираль — петля — спираль» (basic helix-loop-helix — bHLH), характерный для самых различных транскрипционных факторов и необходимый для димеризации и связывания ДНК [68].

HIF-1 α состоит из 826 аминокислотных остатков (120 kD) и содержит два транскрипционных домена в С-терминальном конце. В нормоксических условиях его синтез происходит с невысокой скоростью и его содержание минимально, так как он подвергается быстрой убиквитинации и деградации протеосомами. Этот процесс зависит от взаимодействия имеющегося в первичной структуре HIF-1 α и специфичного для него кислородозависимого домена деградации (ODDD — oxygen dependant domen degradation) с широко распространенным в тканях белком von Hippel Lindau (VHL) — супрессором опухолевого роста, который действует как протеинлигаза.

Молекулярной основой для такой регуляции является O_2 -зависимое гидроксилирование двух его пролиновых остатков P402 и P564, входящих в структуру HIF-1 α , одним из трех ферментов, известных под общим названием «белки пролилгидроксилазного домена (PHD)», или «HIF-1 α -пролилгидроксилазы», что необходимо для связывания HIF-1 α с белком VHL. Обязательными компонентами процесса являются также α -кетоглутарат, витамин С и железо. Наряду с этим происходит гидроксилирование остатка аспарагина в С-терминальном транскрипционном домене (С-TAD), что приводит к подавлению транскрипционной активности HIF-1 α . После гидроксилирования остатков пролина в ODDD и остатка аспарагина происходит связывание HIF-1 α с белком VHL, которое делает доступной эту субъединицу протеосомной деградации.

В условиях резкого дефицита кислорода кислородозависимый процесс гидроксилирования пролиловых остатков, характерный для нормоксии, подавляется. В силу этого VHL не может связаться с HIF-1 α , его деградация протеосомами ограничивается, что делает возможным его аккумуляцию. В отличие от этого p300 и CBP могут связываться с HIF-1 α , так как этот процесс не зависит от аспарагинилгидроксилирования. Это обеспечивает активацию HIF-1 α , его транслокацию в ядро, димеризацию с HIF-1 β , приводящую к конформационным изменениям, образованию транскрипционного активного комплекса (HRE), запускающего активацию широкого спектра HIF-1-зависимых генов-мишеней и синтез защитных адаптивных белков в ответ на гипоксию [69–72].

Вышеприведенные механизмы внутриклеточной сигнальной трансдукции происходят в клетке при ее адаптации к гипоксии. В случае, когда наступает дезадаптация, в клетке накапливается значительная концентрация АФК, активизируются процессы ее апоптической гибели.

В последнее время активация нейроапоптоза, по мнению многих исследователей, является первопричиной развития стойких нарушений когнитивно-мнестических функций ЦНС. Нейроапоптоз развивается как каскадный процесс, который сопровождается активацией (индукцией образования) специфических про- или антиапоптических белков, а также особых протеолитических ферментов — каспаз. Среди факторов запуска апоптоза следует отметить образование активных форм кислорода в процессе «извращенного» окислительного метаболизма в клетке. Существуют убедительные доказательства того, что центральная роль в продукции АФК и последующем развитии апоптоза и некроза принадлежит митохондриям, изменению проницаемости их мембран в результате формирования специфического комплекса митохондриальных пор и инициированию митоптоза [73, 74]. Первичным источником АФК оказы-

ваются митохондрии, которые играют ключевую роль в энергетическом обеспечении клетки. АФК, особенно супероксид, образуются в условиях ишемии и гипоксии в так называемых паразитарных реакциях в начальном участке дыхательной цепи митохондрий ($\text{CoQH}_2\text{-NAD}^+$) при участии NADH-CoQH_2 -редуктазы, активность которой повышается при блокаде цитохром-С-зависимого рецептора на внешней поверхности мембраны митохондрии на фоне повышения восстановленных флавинов. Кроме супероксида, ключевая роль в развитии митохондриальных нарушений и апоптоза принадлежит NO и его более агрессивной форме — пероксинитриту. Митохондрия нейронов является важным источником NO . Показано наличие конститутивной формы NOS , локализованной во внутренней мембране, и производство NO в митохондриях нейронов гиппокампа. Митохондриальная NOS при субоптимальных концентрациях L-аргинина способна продуцировать супероксид. Митохондриальная NOS значительно активируется в ответ на развитие глутаматной эксайтотоксичности и поглощение митохондриями кальция. Кроме того, в активации митохондриальной NOS определенная роль принадлежит $\text{IL-1}\beta$ и $\text{TNF-}\alpha$. В результате образуется пероксинитрит, способствующий открытию гигантской поры митохондрий. Пероксинитрит также нитрозилирует цитохром С в митохондриях, что приводит к изменению его функций, в частности, он становится неспособен поддерживать перенос электронов в дыхательной цепи и не восстанавливается аскорбатом. Поскольку одновременно происходит выход цитохрома С (в том числе и нитрованного) в цитоплазму, то можно предполагать участие такого процесса нитрозилирования и в каких-то сигнальных процессах [75]. Пероксинитрит нитрозилирует гуанин, что приводит к разрыву цепочек ДНК и к мутациям или запуску процессов апоптоза. Избыток NO ингибирует ферменты, ответственные за репарацию ДНК, показано действие на алкилтрансферазу, формамидопиримидин-ДНК-гликозилазу и лигазу. NO активирует PARP и ADP -рибозилирование, особенно на фоне дефицита АТФ и накопления восстановленных пиридиннуклеотидов. NO позитивно влияет на синтез белка p53, который индуцирует экспрессию Bax , Fas , p53AIP (apoptosis inducing protein) и других апоптогенных белков, а также перемещается в митохондрию при апоптозе, что может быть одной из причин выработки АФК и снижения трансмембранного потенциала на внутренней мембране. Ныне существует обобщенное понятие «митохондриальная дисфункция». Это типовой патологический процесс, не имеющий этиологической и нозологической специфичности. Развитие митохондриальной дисфункции приводит к нарушению обратного захвата медиаторов (катехоламинов, дофамина, серотонина); нарушению ионного транспорта, генерации и проведения импуль-

са, а также синтеза белка *de novo*; нарушению процессов трансляции и транскрипции; активизируются «паразитарные» энергопродуцирующие реакции, что приводит к существенной убыли энергетических запасов нейрональной клетки. Кроме того, под действием гидроксил-радикала происходит открытие митохондриальных пор с экспрессией и выходом в цитозоль проапоптотических белков. Открытие пор происходит за счет окисления тиоловых групп цистеинзависимого участка белка внутренней мембраны митохондрий (АТФ/АДФ-антипортер), что превращает его в проницаемый неспецифический канал-пору. Открытие пор превращает митохондрии из «электростанций» в «топку» субстратов окисления без образования АТФ. В точных биохимических исследованиях было установлено, что нарушение кислородного режима тканей, гиперпродукция эксайтотоксичных аминокислот, снижение «нормальной» аккумуляции Ca^{++} митохондриями, повреждение мембраны митохондрий АФК усиливает открытие пор и высвобождение апоптогенных белков из поврежденных митохондрий [76–79]. В этом контексте существенна роль одного из нейротрофических факторов — фактора некроза опухоли (TNF- α), с которым связаны открытие пор в митохондриях, последующее нарушение их мембран и развитие митоптоза. Митохондриальная пора представляет собой канал, проходящий через обе митохондриальные мембраны и состоящий из трех белков: транслокатора адениновых нуклеотидов, потенциалзависимого анионного канала (порина) и бензодиазепинового рецептора. Когда этот комплекс связывается с Ca^{++} , через мембранную пору могут проходить вещества с небольшой молекулярной массой. Это приводит к снижению мембранного потенциала и набуханию матрикса, целостность внешней мембраны неизбежно нарушается, и из межмембранного пространства в цитоплазму выходят белки апоптоза. Их несколько: фактор, индуцирующий апоптоз (APOptosis-inducing factor — AIF), вторичный митохондриальный активатор каспаз (second mitochondria-derived activator of caspases — Smac) и некоторые прокаспазы. Индуцирующий фактор направляется прямо в ядро, где вызывает деградацию ДНК. Наряду со специфическими апоптозными белками из митохондрии через открытую пору выходит цитохром С, который в норме служит конечным звеном электронно-транспортной цепи. В цитоплазме этот белок связывается с белком Araf-1 (APOptotic protease activating factor-1 — активирующий протеазу фактор-1) и формирует апоптосомный комплекс. Он с помощью Smac и еще одного фактора (Omi/HtrA2) активирует прокаспазу-9, та, став каспазой-9, превращает два других профермента в каспазу-3 и -7; а они уже расщепляют структурные белки, приводя к появлению биохимических и морфологических признаков апоптоза [80–83].

В числе первых можно назвать, в частности, переход фосфатидилсерина в наружный мембранный слой и фрагментацию ДНК под действием АФК и NO. В этой мембране фосфатидилсерин обычно присутствует только во внутреннем липидном слое. Такое асимметричное распределение данного фосфолипида обусловлено действием особой транспортной АТРаза, переносящей фосфатидилсерин из внешнего липидного слоя плазматической мембраны во внутренний. Эта АТРаза либо инактивируется окисленной формой фосфатидилсерина, либо просто «не узнает» окисленный фосфолипид. Вот почему окисление фосфатидилсерина посредством АФК ведет к его появлению во внешнем слое плазматической мембраны. По-видимому, существует специальный рецептор, обнаруживающий фосфатидилсерин в наружном липидном слое. Предполагается, что этот рецептор, связав фосфатидилсерин, шлет внутрь клетки сигнал апоптоза [84].

Фосфатидилсерин играет ключевую роль в так называемом принудительном апоптозе, вызываемом определенным типом лейкоцитов. Клетка с фосфатидилсерином во внешнем слое клеточной мембраны «узнается» этими лейкоцитами, которые инициируют ее апоптоз. Один из апоптогенных механизмов, используемых лейкоцитами, состоит в том, что лейкоциты начинают выделять в межклеточное пространство вблизи клетки-мишени белки перфорин и гранзимы. Перфорин проделывает отверстия во внешней мембране клетки-мишени. Гранзимы входят в клетку и запускают в ней апоптоз.

Иной способ, используемый лейкоцитом для принуждения клетки-мишени к вхождению в апоптоз, состоит в ее бомбардировке супероксидом, образующимся снаружи лейкоцита посредством специальной трансмембранной дыхательной цепи плазматической мембраны. Эта цепь окисляет внутриклеточный NADPH, с которого электроны переносятся на флавин и далее на особый цитохром b, способный окисляться кислородом с выделением супероксида снаружи лейкоцита. Супероксид и другие образующиеся из него АФК окисляют фосфатидилсерин плазматической мембраны клетки-мишени, тем самым усиливая апоптозный сигнал, посылаемый клетке этим фосфолипидом [85, 86].

Кроме того, лейкоциты включают фактор некроза опухоли. TNF связывается с его рецептором на внешней стороне плазматической мембраны клетки-мишени, что активирует сразу несколько параллельных путей запуска апоптоза. В одном из них происходит образование активной каспазы-8 из прокаспазы-8. Каспаза-8 — протеаза, расщепляющая цитозольный белок Bid с образованием его активной формы tBid (truncated Bid). tBid меняет конформацию другого белка, Вах, вызывая образование проницаемого для белков канала во внешней мембране ми-

тохондрий, что приводит к их выходу из межмембранного пространства в цитозоль.

Разнообразие путей АФК-зависимого апоптоза иллюстрирует рис. 3. Истинная картина, по всей вероятности, еще более сложна, так как помимо TNF есть и другие внеклеточные индукторы апоптоза (цитокины), действующие каждый через свой собственный рецептор. Кроме того, существуют антиапоптозные системы, противостоящие проапоптозным системам. Среди них белки типа Bcl-2, тормозящие проапоптотическую активность Bax; уже упоминавшиеся ингибиторы каспаз (IAP); белок NFκB (nuclear factor κB), индуцируемый посредством TNF. NFκB включает группу генов, среди которых есть те, которые кодируют супероксид-дисмутазу и другие антиоксидантные и антиапоптозные белки [87].

Все эти сложности отражают то очевидное обстоятельство, что для клетки «решение покончить с собой» есть крайняя мера, когда исчерпаны все другие возможности предотвращения ее ошибочных действий.

Из числа морфологических признаков наиболее характерны «отшелушивание» клетки от матрикса, сморщивание мембраны, сжатие ядра и формирование пузырьков с клеточным содержимым — апоптозных телец. Выходу цитохрома C в цитоплазму способствует снижение pH при развитии лактат-ацидоза, усиление окислительной модификации митохондриальных белков и липидов. Последнюю реакцию как раз и вызывают АФК, которые неизбежно образуются в результате «паразитарных» энергетических реакций. Цитохром C может высвобождаться в ответ на повышение концентрации ионов Ca^{++} , которое вызывает открывание поры, а также контролироваться белками семейства Bcl-2. Именно они регулируют апоптоз на уровне митохондрий. В запуске апоптоза, вызванного повреждениями ДНК, активацией онкогенов и гипоксией, принимает участие белок 53 (p53), взаимодействуя с Bax, стимулируя «рецепторы смерти» и апоптозные гены. p53 активирует модулятор суицида PUMA (p53 upregulated modulator of APOptosis), который затем связывает Bcl-2 и выводит из строя этот препятствующий апоптозу белок. Таким образом, выход цитохрома C из митохондрий уже ничем не сдерживается. Некоторые белки, связывающие ионы кальция, например ALG-2, кодируемый одноименным геном (APOptosis-linked gene-2), тоже принимают участие в развитии нейроапоптоза. Так, взаимодействием ALG-2 и белка Alix (ALG-interacting protein X, известный и как AIP1) осуществляется регуляция нейроапоптоза [88–92].

Приняв во внимание изложенное выше, можно представить себе следующий сценарий событий, призванных защитить организм от АФК, генерируемых митохондриями. Образовавшись в митохондриях, АФК вызывают открытие поры и, как следствие, — выход цитохрома C в цито-

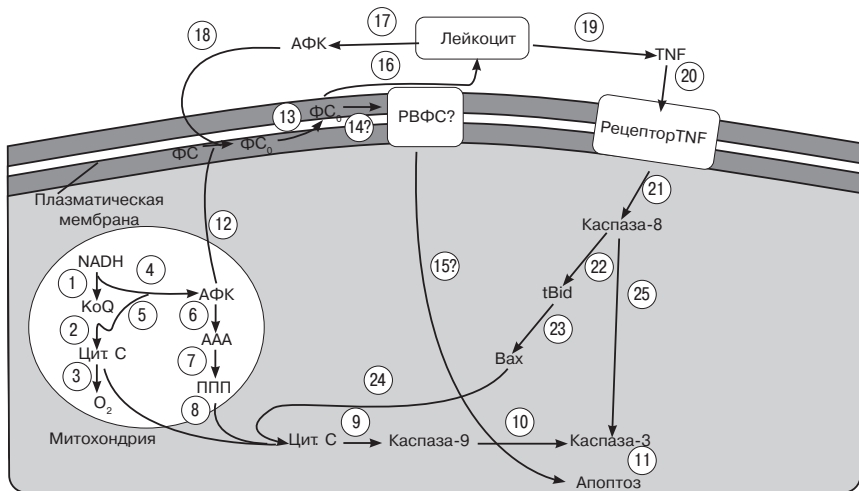


Рисунок 3. Некоторые пути передачи апоптозных сигналов (по В.П. Скулачеву):

1–3 — митохондриальная дыхательная цепь; 4, 5 — образование АФК дыхательной цепью; 6, 7 — превращение АТФ/АДФ-антипортера (ААА) в пору (ППП) во внутренней митохондриальной мембране под действием АФК; 8 — выход цитохрома С, АIF и других проапоптозных белков (не показаны) из-за разрыва внешней мембраны митохондрий, произошедшего вследствие открытия ППП; 9–10 — активация каспазы-9 и далее каспазы-3 вследствие выхода цитохрома С; 11 — апоптоз под действием каспазы-3; 12 — окисление фосфатидилсерина (ФС) внутреннего фосфолипидного слоя плазматической мембраны клетки активными формами кислорода, продуцируемыми митохондриями; 13 — появление ФС и окисленного ФС (FC_0) во внешнем фосфолипидном слое плазматической мембраны; 14 — связывание FC_0 или ФС с рецептором внешнего фосфатидилсерина (РВФС), отслеживающим их появление во внешнем фосфолипидном слое; 15 — индукция апоптоза, включаемая комплексом РВФС ■ СФС; 16 — стимуляция проапоптозной активности лейкоцитов, отслеживающих появление ФС снаружи клетки-мишени. Эта стимуляция состоит: а) в продукции АФК дыхательной цепью плазматической мембраны лейкоцита (17), что приводит к дальнейшему окислению ФС в клетке-мишени (18), и б) в выделении TNF (19), активирующего соответствующий рецептор клетки-мишени (20); 21–24 — цепь событий, ведущих к выходу митохондриальных белков без участия АФК; 25 — прямая активация каспазы-3 посредством каспазы-8

золь, что немедленно включает дополнительные антиоксидантные механизмы, а затем митоптоз. Если в митоптоз уходит лишь небольшая часть внутриклеточной популяции митохондрий, концентрации цитохрома С и других митохондриальных проапоптических белков в цитозоле не достигают значений, необходимых, чтобы активировать апоптоз. Если же все больше и больше митохондрий становятся суперпродуцентами АФК и «открывают кингстоны», эти концентрации возрастают и начинается апоптоз клетки, содержащей много дефектных митохондрий. В резуль-

тате происходит очистка ткани от клеток, митохондрии которых образуют слишком много АФК [93].

Таким образом, можно говорить о митохондриальной дисфункции как о новом патобиохимическом механизме нейродегенеративных расстройств широкого спектра. В настоящий момент выделяют два вида митохондриальной дисфункции — первичную, как следствие врожденного генетического дефекта, и вторичную, возникающую под действием различных факторов: гипоксии, ишемии, оксидативного и нитрозирующего стресса, экспрессии провоспалительных цитокинов. В современной медицине все более значимое место занимает учение о полисистемных нарушениях клеточного энергообмена, так называемой митохондриальной патологии, или митохондриальной дисфункции.

Митохондриальные дисфункции — разнородная группа патологии, вызванная генетическими, биохимическими и структурно-функциональными дефектами митохондрий с нарушением клеточно-тканевого дыхания. Классификация митохондриальной дисфункции имеет свою историю. Одной из первых была схема, основанная на биохимических дефектах метаболизма. Недостаточно глубокой оказалась и систематизация по клиническим синдромам, среди них ранее выделяли:

- 1) синдромы установленной митохондриальной природы;
- 2) синдромы предположительно митохондриальной природы;
- 3) синдромы — следствия митохондриальной патологии.

Первое упоминание о болезни, связанной с дефектом митохондрий, относится к 1962 г.: R. Luft и соавт. описали случай заболевания, при котором имело место нарушение сопряжения дыхания и фосфорилирования в митохондриях скелетных мышц у пациента с нетиреоидным гиперметаболизмом. В последующие годы были описаны клинические, биохимические и морфологические аспекты митохондриальных энцефаломиопатий. В развитии этого направления большую роль сыграло использование модифицированной окраски по Гомори, с помощью которой удалось выявлять в скелетных мышцах волокна с измененными митохондриями — так называемые ragged-red волокна (RRF) [94–97].

Позднее, с открытием митохондриального генома и мутаций мДНК или яДНК, удалось применить генетический принцип классификации для первичной, врожденной митохондриальной дисфункции — сначала в упрощенном виде, затем в усложненном. Ключевая область митохондриальной патологии — наследственные синдромы, в основе которых лежат мутации генов, ответственных за митохондриальные белки (синдромы Кернса — Сейра, MELAS, MERFF, Пирсона, Барта и др.). Митохондриальные дисфункции проявляются

широким рядом клинических симптомов. Эти мутации способны вовлекать тРНК, рРНК или структурные гены и могут выражаться биохимически как дефекты всей электронно-транспортной цепи или как дефекты отдельных ферментов.

На протяжении 90-х годов XX столетия идентификация множества митохондриальных дефектов, обуславливающих клинически совершенно разные расстройства, ставила в тупик клиницистов в отношении диагностики гетерогенных и сложных синдромов, характеризующихся следующими признаками [98–100]:

— скелетные мышцы: низкая толерантность к физической нагрузке, гипотония, проксимальная миопатия, включающая фасциальные и фарингеальные мышцы, офтальмопарез, птоз;

— сердце: нарушение сердечного ритма, гипертрофическая миокардиопатия;

— ЦНС: атрофия зрительного нерва, пигментная ретинопатия, миоклонус, деменция, инсультоподобные эпизоды, расстройства психики;

— периферическая нервная система: аксональная невропатия, нарушение двигательной активности гастроинтестинального тракта;

— эндокринная система: диабет, гипопаратиреозидизм, нарушение экзокринной функции поджелудочной железы, низкий рост.

Поскольку первичные митохондриальные дисфункции проявляются у человека целым рядом различных симптомов, клиницисты попробовали объединить некоторые группы наиболее часто встречающихся комбинаций симптомов в синдромы.

MELAS — Mitochondrial Myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis and Stroke-like episodes (митохондриальная миопатия, энцефалопатия, лактат-ацидоз, инсультоподобные эпизоды).

CPEO/PEO — External Ophthalmoplegia, Ophthalmoplegia plus syndrome (офтальмоплегия, связанная с поражением глазодвигательных мышц, офтальмоплегия плюс синдром).

KSS — Kearns — Sayre Syndrome — retinopathy, proximal muscle weakness, cardiac arrhythmia and ataxia (ретинопатия, слабость проксимальных мышц, аритмия, атаксия).

MERRF — Myoclonic Epilepsy associated with Ragged Red Fibres (миоклоническая эпилепсия с обнаружением RRF).

LHON — Leber Hereditary Optic Neuropathy (врожденная невропатия глазного нерва).

Leig syndrome — infantile subacute necrotizing encephalopathy (инфантильная подострая некротизирующая энцефалопатия).

NAPR — Neuropathy, Ataxia and Pigmentary Retinopathy (нeuroпатия, атаксия и пигментная ретинопатия).

Однако класс состояний, характеризующихся митохондриальной дисфункцией, отнюдь не ограничивается этими «первичными» митохондриальными дисфункциями. Громадное количество болезней включает в себя нарушения клеточного энергообмена — вторичные митохондриальные дисфункции в качестве важных звеньев патогенеза. Среди них: интрацеребральная геморрагия, эпилептогенные судороги, локальное термическое повреждение мозга, нейродегенеративные расстройства, транзиторная церебральная ишемия, синдром хронического утомления, мигрени, кардиомиопатии, алкогольные энцефалопатии, сенильная деменция, нейроинфекции, кардиомиопатии, гликогенозы, болезни соединительной ткани, диабет, рахит, тубулопатии, панцитопения, гипопаратиреоз, печеночная недостаточность и многие другие (рис. 4, с. 58). Особое значение изучение указанных нарушений имеет для практической медицины в связи с наличием достаточно эффективных возможностей терапевтической коррекции. Однако при этом следует принять во внимание, что спектр патологических нарушений клеточного энергообмена чрезвычайно велик (повреждения различных звеньев цикла Кребса, дыхательной цепи, бета-окисления и др.).

В итоге теперь митохондриальная патология подразделяется с учетом таких обстоятельств, как дефекты мДНК, дефекты яДНК, межгеномные дефекты, виды мутаций, их локус и характер, тип наследования или нозологическая единица. Разработка классификаций продолжается.

РАЗДЕЛ 3. ЗНАЧЕНИЕ ХАРАКТЕРА ЭКСПРЕССИИ ГЕНА *c-fos* В НЕЙРОАПОПТОЗЕ

В настоящее время, как было подробно описано выше, выделены три фазы нейроапоптоза:

1. Инициации (индукции).
2. Эффекторная фаза.
3. Фаза деградации.

В качестве иницирующих апоптоз факторов могут выступать: избыток глутамата, депривация ростовых факторов, свободнорадикальное окисление, гипогликемия. Первичная реакция со стороны нервной клетки на апоптическое воздействие, по-видимому, реализуется генами раннего реагирования. Активация этих генов рассматривается как один из основных, сохранившихся в эволюции компонентов нейронального ответа на повреждение. Протеины генов раннего реагирования (*c-jun*, *c-fos*) образуют димеры с другими белками — D-Jim, ATF (активизирующий фактор транскрипции), в результате чего получается AP-1 комплекс. При этом механизм активации апоптоза генами раннего реагирования *c-jun*, *c-fos*, а также их продуктом — фактором транскрипции AP-1, по-видимому, обусловлен либо синтезом патологических белков, либо индукцией образования гипотетического апоптического фактора. Активация генов немедленного реагирования в нейроне может осуществляться через протеинкиназный каскад *p21 ras* — MAPK или сфингомиелиназо-церамидный сигнальный путь. В результате повышается транскрипция этих генов, что способствует развитию апоптоза [101–104].

В экспериментальных работах последнего десятилетия показана значительная роль гиперэкспрессии генов раннего реагирования *c-fos* в развитии апоптоза нейрональных клеток при нейродеструктивных заболеваниях. Так, в условиях гиперпродукции АФК нейрохимическими и биоэнергетическими системами головного мозга, в условиях ишемии, а также при ряде других нейродеструктивных патологий происходит активация экспрессии гедох-чувствительных генов. Так, активная киназа ASK-1, с одной стороны, активирует AP-1, которая фосфорилирует I- κ B (ингибитор NF- κ B), в результате чего происходит активация фактора транскрипции NF- κ B, который усиливает синтез ферментов, участвующих в защите клеток в условиях оксидативного стресса; с другой стороны, киназа ASK-1 посредством активации киназ MKK4, MKK6 активирует JNK и p38 соответственно. Каскад JNK наиболее чувствителен к АФК и вызывает продолжительную (несколько часов) активацию генов раннего реагирования *c-fos* и *c-Jun*. Активация именно этих факторов транскрипции в условиях гиперпродукции АФК объясняется тем, что *c-fos* содержит

в своих ДНК-связывающих доменах высокочувствительные к АФК остатки цистеина — Cys252, Cys154, Cys61. Окисление их SH-групп приводит к обратной инактивации AP-1 и NF-κB. Помимо этого, белок c-fos непосредственно участвует в процессе фрагментации ДНК и инициировании процессов апоптической гибели клетки [23, 24] (рис. 5).

Кроме того, рядом работ показано, что существенная роль в гиперпродукции NO при нейродеструктивных заболеваниях принадлежит индукцибельной NO-синтазе, которая экспрессируется под действием генов немедленного реагирования — c-fos, JunB и фактора транскрипции AP-1 [22, 105].

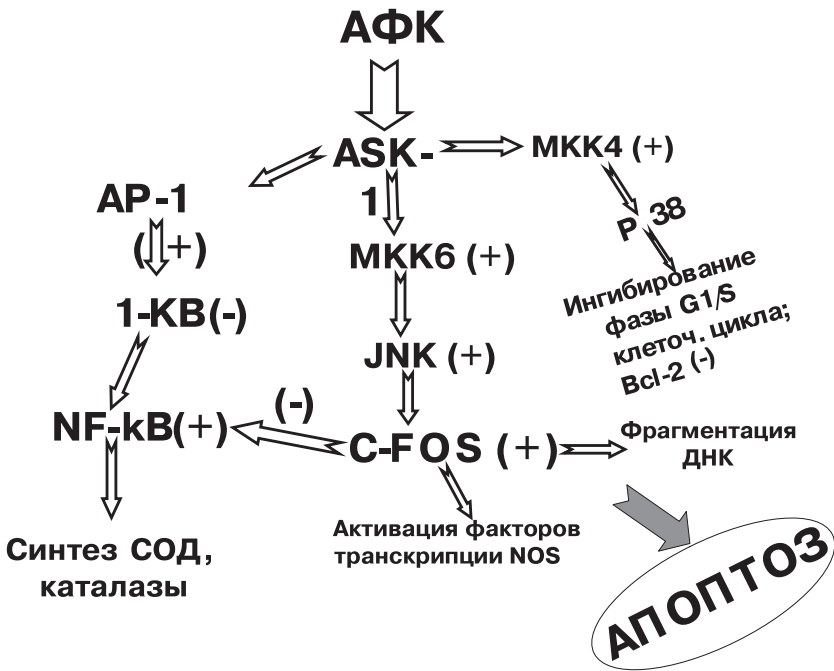


Рисунок 5. Влияние АФК на экспрессию ранних генов

C-fos был одним из первых генов, для продукта которого было показано участие в регуляции транскрипции. Этот ядерный ген представляет собой одну из основных ядерных мишеней для передачи сигналов регуляции клеточного роста и трансформации, он вовлечен во множество клеточных функций, в том числе в процессы клеточной пролиферации и дифференцировки [106, 107].

Ген раннего реагирования *c-fos* быстро и вместе с тем временно активируется в ответ на воздействия самого широкого спектра. Он находится под контролем множественных сигналпередающих систем. Так, при действии разнообразных факторов, приводящих к активации клеточной пролиферации или дифференцировки, максимум экспрессии гена *c-fos* наблюдается обычно через 30–45 мин после воздействия. Промотор гена *c-fos* обладает сложной организацией, обуславливая необходимые функциональные свойства этого гена, связанные с клеточной дифференцировкой и пролиферацией, а также с целым рядом стрессовых реакций. При взаимодействии внешних факторов с клеточной поверхностью специфично активируются внутриклеточные процессы, приводящие к взаимодействию определенных транскрипционных факторов с промотором гена *c-fos*. В зависимости от характера воздействия может активироваться большой набор путей передачи сигнала, центральную роль в которых играют как мембранные компоненты (рецепторы, G-белки и Ras-белки, адаптерные белки, тирозин-специфичные протеинкиназы), так и цитоплазматические протеинкиназы (PKC, PKA, компоненты MAP-киназного каскада). Несмотря на линейный характер многих путей передачи сигнала, многие их компоненты взаимодействуют с сопутствующими факторами, что усложняет сигналпередающую сеть и в то же время обогащает возможности тонкой регуляции гена *c-fos* [108, 109].

Анализ промоторной области гена *c-fos* показал ее сложную организацию. В этом регионе находятся многочисленные взаимозависимые регуляторные элементы, ответственные за индукцию *c-fos* и базальный уровень его экспрессии (рис. 6) [110].

В состав промотора *c-fos* входят несколько сайтов, связывающих неидентифицированные факторы. Эти сайты названы FBS 1–6 (*fos* promoter binding site 1–6), и первый из них (FBS-1) расположен в позиции –499/–508 п.н. от точки начала транскрипции. С элементом FBS-2 взаимодействует неизвестный белок с молекулярной массой 59 кДа, и это взаимодействие коррелирует с митотической активностью клеток [111–113].

Помимо элементов, определяющих (в большинстве случаев) индукцию гена *c-fos*, некоторые промоторные элементы служат для связывания факторов, подавляющих транскрипцию. Один из таких элементов — RCE (*retinoblastoma control element*), связывающий продукт гена восприимчивости к ретинобластоме — белок Rb. Кроме того, элементы SRE и CRE в определенных физиологических условиях также определяют угнетение транскрипции гена *c-fos*.

Таким образом, в связи с большим количеством путей, активирующих ген *c-fos*, его промоторная область обладает сложной организацией.

Промотор *c-fos* и активирующие *c-fos* факторы

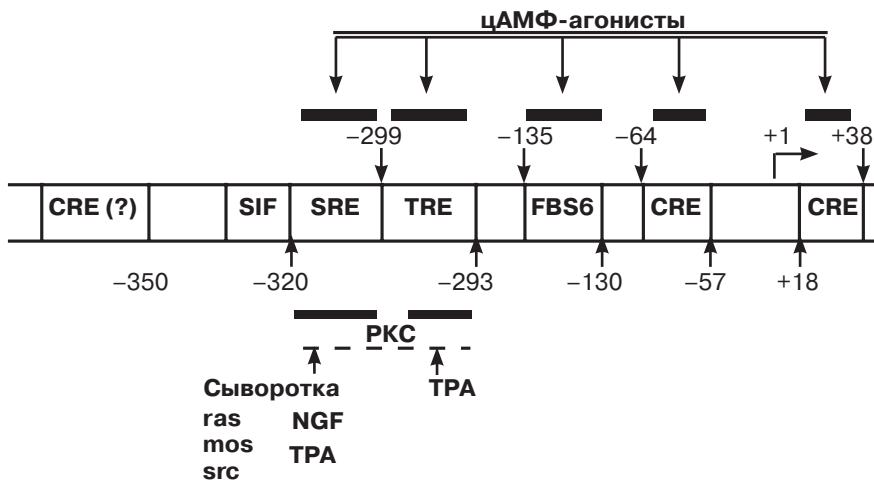


Рисунок 6. Ген *c-fos*: промоторная область, схема

При этом некоторые промоторные элементы гена *c-fos* находятся под контролем как PKC-зависимых путей, так и cAMP-зависимых путей. Поэтому на уровне промотора гена *c-fos* и осуществляется взаимодействие этих сигнальных путей [114, 115].

Помимо участия в процессах апоптической гибели нейронов, гену *c-fos* принадлежит важная роль и в физиологических функциях организма. Так, Анохин и соавт. установили, что данный ген идеально подходит на роль универсального зонда для картирования мозга. Ген *c-fos* обладает рядом уникальных свойств. Во-первых, в спокойном состоянии клетки он «молчит», у него практически нет «фонового» уровня активности. Во-вторых, если в клетке начинаются какие-либо новые информационные процессы, он очень быстро откликается на них, нарабатывая РНК и белки. В-третьих, он универсален, то есть активируется в самых разных отделах центральной нервной системы — от спинного мозга до коры. В-четвертых, его активация связана с обучением, то есть с формированием индивидуального опыта. Многочисленные экспериментальные исследования показали, что ген *c-fos* не реагирует на очень сильную стимуляцию, например световую, звуковую или болевую, в тех случаях, когда воздействие не несет в себе элементов новизны. Но как только ситуация обогащается новой информацией, ген «просыпается» [106, 116]. На системном уровне активность генов в мозге при обучении переходит под когнитивный контроль. Так, в эксперименте мышей помещали в камеру, где им пришлось перенести серию слабых электрокожных раздра-

жений. В ответ на это в нескольких областях мозга (в коре, гиппокампе и мозжечке) бурно экспрессировался *c-fos*. Однако если эту процедуру проводить ежедневно, то на шестой день ген уже не отвечает, мышцы по-прежнему реагируют на удар током, но он для них становится уже не новым, а ожидаемым событием. Можно вновь вызвать активацию *c-fos*, если в очередной раз поместить мышей в камеру и не подвергать их уже привычной процедуре. И в том и в другом случае ген отмечает событие, когда внешние стимулы не согласуются с матрицей индивидуальной памяти. Такое рассогласование происходит при любом усвоении новой информации, и поэтому ген *c-fos* — неизбежный спутник познавательных процессов в мозге [117]. Исследования М. Erdtmanna-Vourliotis и соавт. показали усиление экспрессии гена *c-fos* при наркотизации крыс. Так, при повторном введении морфина увеличивалась экспрессия *c-fos* в стриатуме, прилежащем ядре, зрительном бугорке, в цингулярной, пириформной, фронтальной коре и других структурах головного мозга крыс Вистар. Кроме того, исследователи отметили резкое усиление экспрессии гена *c-fos* на протяжении нескольких дней после прекращения наркотизации [118, 119].

Подобная динамика изменения экспрессии гена была отмечена нами в экспериментах при моделировании алкоголизма у крыс. Исследования экспрессии *c-fos* на 3-и сутки введения 40% этанола животным показали статистически достоверное по отношению к интактным животным усиление экспрессии гена в СА1 зоне гиппокампа (зона, отвечающая за такие интегративные функции головного мозга, как обучение, мышление, память) (рис. 7). Обучение интактных животных и животных, подвергшихся насильственной 30-суточной алкоголизации в двухкамерной челночной системе для выработки у них условной реакции пассивного избегания (УРПИ), показало снижение экспрессии гена на фоне угнетения УРПИ и существенное повышение числа *c-fos*-позитивных нейронов в СА1 зоне гиппокампа в интактной группе животных, подвергшихся обучению (рис. 8). Важно отметить, что у животных с 1-месячной насильственной алкоголизацией в тесте УРПИ показано наличие стойкого когнитивного дефицита, что выразилось в снижении латентного времени захода животных в темный отсек. Можно предположить, что в механизме развития когнитивного дефицита у алкоголизированных крыс существенная роль принадлежит подавлению экспрессии гена раннего реагирования *c-fos*, что связано с его транскрипционной ролью в синтезе регуляторных белков, участвующих в механизме консолидации памяти [108, 120]. Данное предположение подтверждается и опытами других исследователей, в которых показано, что подавление трансляции мРНК *c-fos* в структурах мозга

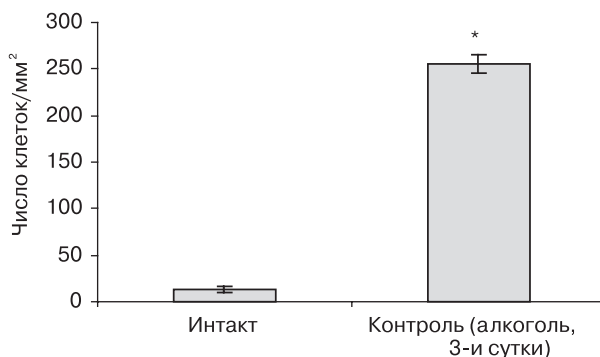


Рисунок 7. Экспрессия гена c-fos у животных на 3-й день алкоголизации

Примечание: * – $p \leq 0,05$ по отношению к интакту.

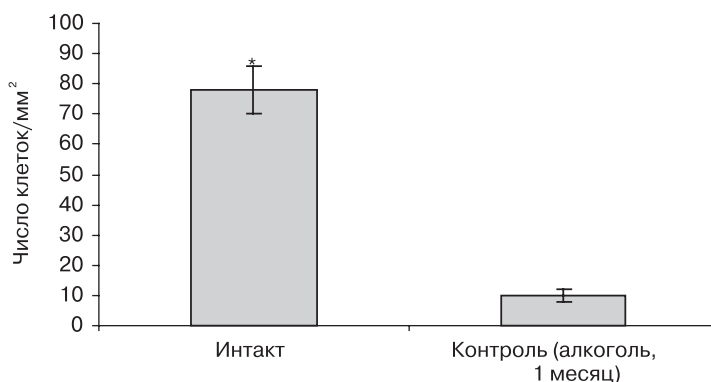


Рисунок 8. Экспрессия гена c-fos у крыс с 1-месячной алкоголизацией после обучения в тесте УРПИ

Примечание: * – $p \leq 0,05$ по отношению к контролю.

нарушает кратковременную память на различных моделях обучения у разных видов животных (рис. 9) [117, 121].

Таким образом, вышепредставленные экспериментальные исследования позволяют сделать предположение, что ген c-fos является тем самым «мостиком», через который индивидуальный опыт животного вступает во взаимодействие со всем генетическим аппаратом [108].

Однако не всегда усиление экспрессии гена c-fos выполняет физиологическую функцию. В случае когда экспрессия гена усиливается более чем в 20 раз, c-fos уже играет отрицательную роль. Гиперэкспрессия гена



Рисунок 9. Влияние экспрессии гена *c-fos* на механизмы памяти

c-fos, как было отмечено выше, приводит к значительному повышению содержания в клетке белка *c-fos*, который непосредственно участвует в процессе фрагментации ДНК и инициировании процессов апоптической гибели клетки [122].

Наглядным примером отрицательной роли гиперэкспрессии *c-fos* может служить исследованная нами экспрессия гена *c-fos* при моделировании хронического иммобилизационного стресса. Проведенные исследования показали, что число *c-fos*-позитивных нейронов в СА1 зоне гиппокампа у крыс с хроническим стрессом превышало более чем в 50 раз количество *c-fos*-позитивных нейронов в интактной группе. Параллельно с гиперэкспрессией гена *c-fos* в данной зоне гиппокампа нами было отмечено увеличение числа апоптически и деструктивно измененных нейронов более чем на 60 % по отношению к интакту. По-нашему мнению, гиперэкспрессия *c-fos* в условиях хронического стресса обусловлена гиперпродукцией АФК в тканях головного мозга. Известно, что в условиях окислительного стресса одной из первых реакций генома является индукция гиперэкспрессии генов немедленного реагирования *c-fos* за счет содержания в ДНК-связывающих доменах высокочувствительных к АФК остатков цистеина — Cys252, Cys154, Cys61 (рис. 10) [108].



Рисунок 10. Роль экспрессии гена c-fos в инициации апоптоза

В наших экспериментальных работах также была изучена экспрессия гена c-fos в условиях моделирования ишемии головного мозга. Как показали исследования, экспрессия гена при данной модельной патологии носила разнонаправленный характер.

Так, в условиях острой ишемии головного мозга (необратимая билатеральная окклюзия общих сонных артерий) показано увеличение содержания белка c-fos в первые 1–2 часа после начала ишемии и в течение 24 часов (увеличение c-Fos-позитивных клеток в 4–5-м слое сенсомоторной зоны коры в 10–15 раз) и максимальное снижение белка c-fos к 4-м суткам (снижение c-Fos-позитивных клеток в 3,6 раза). Начиная с 7-х суток экспериментальной ишемии наблюдается постепенное восстановление количества c-fos в нейронах 4–5-го слоя сенсомоторной зоны коры с максимальным проявлением активности на 21-е сутки. Однако и на 21-е сутки ишемии содержание c-fos остается низким и не достигает такого уровня, как в первые часы после окклюзии. Изменение содержания c-fos в нейронах в разные сроки ишемии, с нашей точки зрения, тесно связано с преобладанием типа гибели клеток. Так, увеличение содержания c-fos происходило на фоне преобладания гибели клеток по типу апоптоза, а снижение приводило к усилению гибели по типу некроза. В

восстановительный период происходит адаптация клетки и переключение гибели с пути некроза на апоптоз и снижение последнего [108, 123, 124].

Исходя из вышеизложенного, можно сделать вывод, что активация гена *c-fos* происходит при любых воздействиях на клетку. Характер экспрессии гена будет определять дальнейшую судьбу клетки: либо в ней будут активироваться трансляционные, транскрипционные процессы, синтез пластических материалов, либо она апоптически погибнет (гиперэкспрессия). Таким образом, с учетом чрезвычайно важной роли экспрессии гена *c-fos* в физиологических и патологических процессах актуальной задачей экспериментальной медицины является поиск путей фармакологической коррекции различных патологических состояний, который будет направлен на коррекцию гипер- либо недостаточной экспрессии гена *c-fos* (рис. 10).

РАЗДЕЛ 4. ОБРАЗОВАНИЕ ОКСИДА АЗОТА И АПОПТИЧЕСКАЯ ГИБЕЛЬ НЕЙРОЦИТОВ

Поскольку нейроапоптоз является очень сложно регулируемым процессом, то и количество сигнальных путей, эффекторных механизмов и мессенджеров, участвующих в этом явлении, поистине огромно. Одним из таких веществ является оксид азота, участие которого в программируемой клеточной смерти и будет рассмотрено ниже.

Оксид азота (NO) является уникальной молекулой, обладающей, несмотря на крайнюю простоту строения, большим набором функций, что послужило причиной его детального изучения в последнее десятилетие. NO функционирует как ключевой элемент в сердечно-сосудистой системе, обеспечивая расширение сосудов и регуляцию артериального давления, он участвует в передаче сигналов в центральной и периферической нервной системе. Большинство этих эффектов оксида азота связано с активацией растворимой гуанилатциклазы и образованием циклического GMP. NO также чрезвычайно важен для системы неспецифического иммунитета. На мышинных макрофагах, а затем и на различных других макрофагах было показано, что NO необходим для обеспечения их цитотоксического действия на опухолевые клетки и клетки, пораженные вирусом [19, 20, 22, 125, 126]. Механизм действия оксида азота в этом случае не связан с активацией гуанилатциклазы и обусловлен в основном эффектами самого NO. В связи с этим следует указать на свободнорадикальную природу молекулы оксида азота (наличие неспаренного электрона у атома азота), что делает его весьма реакционно-способным соединением. Среднее время жизни NO *in vivo* составляет 5–30 секунд, он достаточно быстро взаимодействует со своими мишенями (в основном тиолами и переходными металлами), или окисляется до неактивных нитрата и нитрита, например, цитохром-С-оксидазой, или образует так называемые активные формы азота. Таким образом, действие NO носит прямой или косвенный характер. Прямое действие обусловлено реакциями самого NO с мишенями, например стимуляцией гуанилатциклазы, образованием нитрозильных комплексов с металлами (часто в результате этого ферменты, содержащие ионы этих металлов, инактивируются) и др. Непрямые эффекты NO определяются как химические реакции, опосредованные активными формами оксида азота, которые образуются при взаимодействии с супероксидом (O_2^-) или кислородом (O_2). В результате действия активных форм NO развивается либо нитрозилирующий (образование нитрозоаминов, S-нитрозотиолов, дезаминирование оснований ДНК), либо окислительный стресс. Благодаря высокой

липофильности NO столь эффективно проникает через мембраны, что способен распространяться от источника на расстояния, в несколько раз превышающие размеры клетки, и поражать там свои мишени [127, 128].

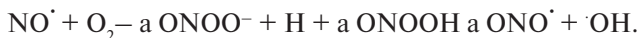
Изучение вопроса происхождения эндогенного NO показало, что для его продукции активными макрофагами необходим L-аргинин. В дальнейшем было выяснено, что выработка обеспечивается семейством NO-синтаз (NOS), которые в процессе работы образуют из L-аргинина NO и L-цитруллин, одновременно окисляя NADPH и восстанавливая кислород до воды (А.К.Ф. Горрен и Б. Майер, 1998). Оказалось, что NOS присутствуют в клетках практически всех типов тканей, и по типу экспрессии их разделяют на конститутивно присутствующие в клетках cNOS и индуцибельные iNOS. Группа cNOS обычно делится на нейрональную ncNOS (NOS1) и эндотелиальную ecNOS (NOS3) по месту их основной локализации, хотя они находятся и в других клетках. iNOS ассоциирована в основном с макрофагами и участвует в работе иммунной системы, накапливаясь в этих клетках после активации их цитокинами (IFN- γ , IL-1b, TNF- α) и другими агентами (ЛПС). В печени при стимуляции также экспрессируется эта изоформа, что связано с барьерной функцией этого органа. Комплексное изучение NOS показало, что они являются одними из наиболее сложно устроенных и регулируемых ферментов, имеющих необычно высокое количество кофакторов [19, 24, 108, 129].

NO-синтазы существуют в клетке в виде димера и активны только в таком состоянии. В составе каждой субъединицы димера различают редуктазный, кальмодулинсвязывающий и оксигеназный домены. Редуктазный домен содержит флавины FAD и FMN: FAD является первичным акцептором электронов от NADPH, а FMN переносит электроны от FAD на гем оксигеназного домена. Оксигеназный домен содержит участки связывания гема, аргинина (L-Arg) и тетрагидробиоптерина (BH4). Считается, что кальмодулин- Ca^{++} придает ферменту конформационное состояние, необходимое для внутреннего переноса электронов (А.К.Ф. Горрен, Б. Майер, 1998). Именно различия в прочности связывания кальмодулина с димером NOS обуславливают каталитические различия изоформ: активность nNOS и eNOS сильно зависит от концентрации Ca^{++} , в то время как с iNOS кальмодулин связан столь прочно, что она не нуждается в добавлении Ca^{++} . Хотя удельная активность всех изоформ NOS одинакова, при работе в организме оказывается, что cNOS синтезирует небольшие концентрации NO в течение короткого времени, а iNOS синтезирует значительно большие концентрации NO в течение длительных периодов (до нескольких дней). Таким образом, экспрессия и активность той или иной изоформы может обуславливать способность NO выступать в качестве физиологического регулятора или же токсического агента [126].

Изучение NO-опосредованной цитотоксичности макрофагов, проводимое *in vitro*, отчетливо показало, что добавление в среду ингибиторов NOS, таких как аналог субстрата NG-монометил-L-аргинин (L-NMMA), подавляет цитотоксический эффект макрофагов на опухолевые клетки. Это свидетельствует в пользу доминирующей роли NO в опосредовании этого воздействия макрофагов на клетки-мишени, хотя следует помнить и об известном явлении дыхательной вспышки, играющем существенную роль в уничтожении патогенов фагоцитами. В частности, появились данные, усложняющие схему макрофагальной цитотоксичности, обусловленной оксидом азота. Выяснено, что раневые макрофаги, способные к выработке NO, не являются цитотоксичными для NO-чувствительных клеток линии P815. Таким образом, встает вопрос о необходимости и достаточности NO для проявления цитотоксичности макрофагов [126, 130].

Следует упомянуть также о том, что производство NO вызывает значительные отрицательные эффекты и в продуцирующих его макрофагах. Показано, что фагоцитоз и выработка активных форм кислорода сильно подавляются у крысиных или перитонеальных макрофагов, культивируемых в условиях, позволяющих производить NO. Макрофаги, экспрессирующие iNOS или обработанные оксидом азота, имеют конденсированное ядро и цитоплазму. Таким образом, выделение NO активированными макрофагами ведет к их функциональной супрессии, в конце концов, к апоптозу. Эти явления явно связаны с NO, поскольку предупреждаются добавлением ингибиторов NOS.

Сейчас идет активное изучение мишеней оксида азота и выяснение вопроса, является ли NO *per se* достаточно цитотоксичным или же более активны его производные. Как было описано выше, NO в нейрочитах в условиях церебральной патологии образует активные интермедиаты, такие как нитрозоний (NO^+), нитроксил (NO^-) и пероксинитрит (ONOO^-). В связи с этим некоторые исследователи считают, что большинство цитотоксических эффектов NO принадлежит на самом деле ONOO^- , который образуется в реакции с супероксидом (O_2^-). Действительно, пероксинитрит значительно более активен, он интенсивно нитрозилирует белки и может являться источником очень токсичного гидроксил-радикала $\cdot\text{OH}$ в реакции:



OH^\cdot вызывает перекисное окисление липидов и другие явления, входящие в понятие «окислительный стресс».

Другая проблема, возникающая при исследовании механизмов цитотоксичности азота, связана с используемыми для его генерации

NO-донорами, описанными выше. Дело в том, что S-нитрозотиолы (в основном GSNO и SNAP), используемые во многих исследованиях, способны участвовать в реакциях транснаитрозилирования, то есть передавать NO⁺- группу тиолам (глутатиону и SH-группам белков) и таким образом нарушать их функционирование в клетке. При этом непонятно, относить ли такие реакции к эффектам собственно NO [131].

Показано, что в первую очередь NO (макрофагальный или экзогенный) ингибирует окислительное фосфорилирование в митохондриях нейроцитов. Это происходит, так как NO обратимо связывается с цитохромоксидазой электротранспортной цепью митохондрии. С другой стороны, подавление электронного транспорта в митохондрии приводит к генерации супероксида и образованию пероксинитрита ONOO⁻, который подавляет ферменты дыхательной цепи уже необратимо, нитрозилируя их и отнимая железо. Подавление митохондриального дыхания приводит к снижению Du, что может повлечь развитие митохондриальной дисфункции и инициировать апоптотический процесс [132].

Имеются данные и о прямой активации открытия гигантской поры оксидом азота, приводящей к выходу цитохрома C и запуску каспазного каскада, о чем было написано выше.

NO и его производные могут вызывать перекисное окисление фосфолипидов и окисление тиоловых групп белков митохондриальной мембраны, что также приводит к высвобождению в цитозоль апоптогенных факторов.

Нитрозилирование белков по остаткам тирозина (C.D. Reiter et al., 2000), осуществляемое ONOO⁻, может иметь серьезные функциональные последствия, так как оно подавляет фосфорилирование Tug, то есть нарушает некоторые пути передачи сигнала в нервной клетке. Недавно сообщалось, что пероксинитрит может нитрозилировать и цитохром C в митохондриях, что приводит к изменению его функций, в частности, он становится неспособен поддерживать перенос электронов в дыхательной цепи и не восстанавливается аскорбатом. Поскольку одновременно происходит выход цитохрома C (в том числе и нитрированного) в цитоплазму, то можно предполагать участие такого нитрозилирования и в каких-то сигнальных процессах. В этом отношении сейчас появляются гипотезы о том, что селективное нитрозилирование некоторых белков может являться регуляторным процессом, в чем-то похожим на фосфорилирование [133].

Спектр активности пероксинитрита включает также нитрозилирование гуанина и разрывы цепочек ДНК, что может приводить к мутациям или запуску процессов апоптоза. В отношении повреждений генома известен еще один эффект NO: продукты его реакции с O₂ ингибируют

ферменты, ответственные за репарацию ДНК. В зависимости от источника (разные доноры NO) показано действие NO на алкилтрансферазу, формамидопиримидин-ДНК-гликозилазу и лигазу. Известно также, что NO может активировать PARP и ADP-рибозилирование, возможно, вследствие разрывов ДНК, но это скорее приводит к некрозу из-за истощения пула NAD и ATP [134, 135].

В связи с действием NO и его производных на ДНК интересны данные о его влиянии на экспрессию p53. Белок p53, подавляющий рост опухолей, поддерживает целостность генома и может вызывать остановку клеточного цикла или нейроапоптоз. Известно, что p53 может индуцировать экспрессию Bax, Fas, p53AIP (apoptosis inducing protein) и других апоптогенных белков, а также сам перемещается в митохондрию при апоптозе, что может быть одной из причин выработки АФК и падения $\Delta\psi$. В норме концентрация p53 в клетке очень мала, и он быстро деградирует. Повреждение ДНК ведет к накоплению p53. В экспериментах на макрофагах и клетках инсулиномы RINm5F выявлено накопление p53 при гибели клеток, вызванной NO [136]. Выяснилось, что L-NMMA (ингибитор NOS) подавляет накопление p53, вызванное действием цитокинов или LPS, что указывает на активную роль NO. По некоторым данным, этот эффект NO связан с его способностью подавлять функционирование протеосомы. Однако эксперименты выявили также функционирование p53-независимых путей при NO-индуцированном апоптозе. В других работах обнаружено существование в разнообразных клетках человека отрицательной обратной связи между соотношением NO и p53: повреждение ДНК, вызванное накоплением NO, активирует экспрессию p53, а он репрессирует ген iNOS человека. NO также подавляет экспрессию iNOS путем ослабления активности NF- κ B в гепатоцитах. Этими путями достигается жесткая регуляция синтеза NO, что предупреждает его повреждающее действие на ткань [137].

Поскольку участие митохондрии и оксида азота в апоптозе уже подробно рассматривалось в данной работе, то не лишним будет описать их совместное участие в его регуляции. В экспериментах по трансфекции макрофагов линии RAW264.7 человеческим Bcl-2 трансфицированные клетки были защищены от гибели, вызванной активацией iNOS. Сделано заключение, что Bcl-2 работает посредством снижения до нуля NO-индуцированного повышения экспрессии белка Bax. В других опытах клетки опухолевой линии P815, трансфицированные Bcl-2, были устойчивы к действию NO-донора SNAP (S-нитрозо-N-ацетилпеницилламин) и к NO-ассоциированной цитотоксичности активированных мышинных макрофагов. Клетки L929 были защищены сверхэкспрессией Bcl-2 от апоптоза, вызванного активацией iNOS. Множество других

примеров взаимодействия NO с Bcl-2 приведено в обзоре Брюне [108, 123, 124, 138].

Взаимодействие NO с членами суперсемейства Bcl-2 выражается также в том, что при действии оксида азота на клетку сильно понижается уровень внутриклеточного Bcl-2 белка, возможно, через каспаз-индуцированное расщепление или p53-зависимое подавление его экспрессии, хотя есть и противоположные свидетельства. Проапоптотический эффект оксида азота выражается также в индуцируемом им повышении экспрессии Bax [139].

В дополнение к описанным выше функциям митохондрий следует упомянуть последние исследования в этой области, показывающие, что митохондрия имеет отношение не только к восприятию апоптотического сигнала от NO, но и к производству самого NO. Действительно, в последних работах показано наличие конститутивной формы NOS в митохондриях. В первую очередь производство NO было обнаружено в митохондриях печени крыс. Были проведены работы по очистке митохондриальной NOS и изучению ее ферментативных характеристик. Показано, что эта изоформа NOS локализована в митохондриальной мембране, судя по всему, во внутренней. Оказалось, что mtNOS очень схожа с макрофагальной iNOS, но экспрессируется конститутивно. Пока не ясно, считать ли mtNOS отдельной изоформой или это iNOS, содержащая посттрансляционные модификации, которые ведут к иной субклеточной локализации. Показана независимость этой NO-синтазы от добавления кальмодулина и кальция, что говорит о ее прочной связи с кальмодулином [139].

Очищенная mtNOS при субоптимальных концентрациях L-Arg способна продуцировать O_2^- , однако с не слишком значительной скоростью. Это коррелирует с наблюдаемой гомологией C-концевого домена NOS к NADPH: цитохром P450-оксидоредуктазе, которая тоже обладает NADPH-оксидазной активностью и вырабатывает O_2^- , но в 10 раз быстрее, чем mtNOS [140, 141].

Открытие такой NOS в митохондрии ставит ряд вопросов и указывает новые возможные пути исследований. Во-первых, как образующийся митохондриальный NO влияет на апоптоз? Ведь известно, что немитохондриальный NO действует, в том числе и непосредственно на митохондрии, вызывая ряд явлений, приводящих к апоптозу. Таким образом, хотя это не доказано, логично предположить участие этой mtNOS в регуляции апоптоза. Тем более что кроме NO она вырабатывает O_2^- , то есть может иметь отношение к производству активных форм кислорода, а значит — к различным биологическим повреждениям.

В отношении нейроапоптоза интересные данные были получены при изучении выхода цитохрома С из митохондрий после стимуляции mtNOS. Повышение уровня Ca^{++} в цитозоли — хорошо известный индуктор апоптоза, но только недавно выяснено, что при этом значительную роль играет mtNOS. Показано, что для этого типа апоптоза необходимо поглощение Ca^{++} митохондриями, при этом происходит активация mtNOS и начинается выход цитохрома С в цитозоль. Одновременно происходит усиление перекисного окисления липидов (ПОЛ). Выход цитохрома С, также как ПОЛ, предотвращается ингибиторами NOS (L-NMMA), поглотителем пероксинитрита (урат) и экспрессией Bcl-2. В результате сделан вывод, что при Ca^{++} -индуцированной активации mtNOS в митохондрии формируется пероксинитрит, что вызывает ПОЛ и выход цитохрома С и в конечном счете приводит к картине типичного апоптоза. Дальнейшая проработка этих явлений, несомненно, внесет вклад в понимание роли митохондрий и NO в самых разных путях клеточной смерти. Например, недавно было показано (P.S. Brookes et al., 2000), что ингибирование митохондриальной NOS приводит к накоплению внутримитохондриального Ca^{++} , то есть NO, вырабатываемый mtNOS, препятствует накоплению Ca^{++} . Поскольку именно повышение концентрации Ca^{++} в матриксе ответственно за изменение проницаемости митохондриальной мембраны, то делается вывод (противоположный описанному выше!), что митохондриальный NO замедляет открытие гигантской поры и выход цитохрома С.

Второй вопрос: как регулируется продукция NO в митохондриях? Исследования показывают, что регуляция синтеза NO может происходить за счет субстратов mtNOS (L-Arg, NADPH) и ее кофакторов (FMN, FAD, BH₄), как это показано для других изоформ, но в остальном этот вопрос остается открытым. Наконец, в-третьих, этот эндогенный митохондриальный NO может быть очень важен для регуляции деятельности самой митохондрии, так как известен его ингибирующий эффект на цитохромоксидазу (KIV), комплексы I и II электронно-транспортной цепи. Его реакция с кислородом может регулировать митохондриальное дыхание, изменяя доступность O₂ для акцептирования электронов, и, следовательно, влиять на энергообеспечение клетки. Впрочем, и этот аспект биологии митохондриального NO требует дальнейшего изучения [139, 142–144].

Обобщая все эти данные, можно сказать, что митохондрия является центральным звеном, на котором сходится и регулируется множество сигнальных путей нейроапоптоза. В этих путях митохондрия может играть первостепенную роль, обеспечивая инициацию проапоптического каскада, как это происходит при стрессорных воздействиях (например, облучение или действие NO). С другой стороны, она может усиливать какой-либо апоптогенный сигнальный каскад, например путь Fas-рецептора или TNF-рецептора, действующих на митохондрию через киназы.

Все вышеизложенное является обоснованием для поиска высокоэффективных церебропротективных препаратов, способных предотвращать негативные процессы в нервной ткани, а именно: гиперпродукцию АФК, развитие нейроапоптоза, митохондриальной дисфункции в клетке, гиперэкспрессию раннего гена *c-fos*, тем самым оказывая церебропротективное действие.

РАЗДЕЛ 5. ФАРМАКОБИОХИМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ОСНОВНЫХ НЕЙРОПРОТЕКТИВНЫХ СРЕДСТВ



Одним из наиболее перспективных препаратов нейротрофического ряда является **Цереброкурин®**, который содержит свободные аминокислоты, нейропептиды и низкомолекулярные продукты контролируемого протеолиза низкомолекулярных белков и пептидов эмбрионов крупного рогатого скота. Механизм действия и точки приложения Цереброкурина® принципиально отличаются от других препаратов нейропептидной природы, в частности от церебролизина. Цереброкурин® содержит пептиды, несущие в себе программу анализа состояния и строительства ЦНС. Таким образом, конечный эффект различается из-за качественно отличного механизма действия [330].

Защитные эффекты Цереброкурина® на ткань мозга включают его оптимизирующее действие на энергетический метаболизм мозга и

Цереброкурин[®]

Cerebrocurin pro injectionibus[®]
розчин для ін'єкцій

Відновлює функції ЦНС де інші безсилі



Неврологія

- гострі та хронічні порушення мозкового кровообігу
- дисциркуляторна та післятравматична енцефалопатія
- психоорганічний синдром з інтелектуальною недостатністю
- хвороба Дауна
- апалічний синдром



Педіатрія та неонатологія

- афазія будь-якого генезу
- затримка психічного розвитку та мовлення
- церебральний параліч із психомовленнєвою затримкою
- цефалгії внаслідок ЧМТ
- уроджена алалія та дизлексія
- асфіксія



Офтальмологія

- макулодистрофія
- короткозорість
- відшарування сітківки
- атрофія зорового нерва
- діабетична ретинопатія
- глаукома



WWW.CEREBROCURIN.COM.UA

НПП «НІР», м. Київ, Харківське шосе, 50
т. (+38 067) 758-23-91

ЦЕРЕБРОКУРИН®

Информация для специалиста

Состав: действующие вещества: 1 мл раствора содержит не менее 2 мг Цереброкурина®: активных нейропептидов, полученных из мозга эмбрионов крупного рогатого скота.

Лекарственная форма. Раствор для инъекций.

Фармакотерапевтическая группа. Психостимулирующие и ноотропные средства.
Код АТС N06B X22**.

Клинические характеристики.

Показания. Заболевания, характеризующиеся нарушениями функций центральной нервной системы, в частности различные формы нейродисциркуляторной дистонии и астеноневротического синдрома, хронические ишемические дисциркуляторные и посттравматические энцефалопатии, остаточные явления острого нарушения мозгового кровообращения.

В качестве вспомогательного средства — после перенесенных нейрохирургических реконструктивных операций на магистральных сосудах головы, при болезни Альцгеймера, синдроме Бинсвангера (ишемический перивентрикулярный ариозим), при синдроме хронической усталости и старческом слабоумии сосудистого генеза; при деменции смешанных форм, интеллектуальных динамических нарушениях, психоорганическом синдроме с интеллектуальной недостаточностью; последствиях энцефалита; болезни Дауна, синдромах Ретта и Мартина — Белла.

В офтальмологической практике — синильная макулодистрофия (сухая и влажная формы), высокая осложненная близорукость, состояния после отслойки сетчатки; частичная атрофия зрительного нерва, посттравматическая макулодистрофия; центральная серозная хориоретинопатия, непролиферативная диабетическая ретинопатия без выраженного отека макулярной области, глаукома с компенсированным внутриглазным давлением.

В педиатрической практике — при задержке психического развития и речи у детей, врожденной алалии и дислексии, последствиях инсульта с афазией, церебральном параличе с психоречевой задержкой (не тяжелой формы), апаллическом (декортикационном) синдроме — в подостром периоде и его последствиях без частых эпилептических приступов, последствиях энцефалита или черепно-мозговой травмы с расстройствами интеллектуальных функций и устойчивых цефалгиях, вялых параличах. В неонатальном периоде — при умеренной и тяжелой асфиксии, последствиях тяжелой хронической гипоксии.

Противопоказания. Повышенная индивидуальная непереносимость, беременность, период кормления грудью.

Способ применения и дозы. Цереброкурин® вводят внутримышечно. Взрослым назначают по 2 мл ежедневно. Минимальный курс лечения — 10 инъекций (20 мл). Больные с тяжелыми органическими поражениями головного мозга, болезнью Альцгеймера требуют более длительного и продолжительного лечения: курс может быть увеличен до 40 инъекций, повторные курсы рекомендуется проводить 2–3 раза в год.

В педиатрической практике применяют с первых дней жизни и до 6-месячного возраста по 0,5 мл через день, на курс лечения 3–5 инъекций; в возрасте от 6 месяцев до 1 года — по 0,5 мл через день, на курс лечения — 10 инъекций; детям в возрасте 1–3 года — по 1–2 мл через день, курс лечения составляет 10 инъекций (в условиях стационара); 3 года и более — 2 мл через день, курс — 10–20 инъекций. Целесообразны повторные курсы (2–4) через 1–3 месяца.

В офтальмологической практике назначают внутримышечно: по 2 мл ежедневно или первые пять инъекций внутримышечно, в дальнейшем 1 мл перибульбарно, 1 мл внутримышечно. Инъекции проводят ежедневно, без перерывов. Минимальный курс лечения — 10 инъекций (20 мл).

Побочные реакции. Возможна индивидуальная непереносимость компонентов препарата.

Упаковка. По 0,5 мл в ампулах № 5; по 2 мл в ампулах № 10.

Производитель. ООО «НИР».

Регистрационное удостоверение № UA/7516/01/01.

Полная информация о препарате Цереброкурин на сайте www.cerebrocurin.com.ua

гомеостаз кальция, стимуляцию внутриклеточного синтеза белка, замедление процессов глутамат-кальциевого каскада и перекисного окисления липидов. Вместе с тем препарат обладает выраженными нейротрофическими эффектами. В исследованиях, проведенных в последние годы, установлена способность Цереброкурина® повышать экспрессию гена транспортера глюкозы (GLUT-1) через гематоэнцефалический барьер и таким образом увеличивать ее транспорт к головному мозгу в условиях экспериментальной ишемии [316, 331].

Показано также, что нейротрофические свойства Цереброкурина® связаны с защитой цитоскелета нейронов вследствие ингибирования кальцийзависимых протеаз, в том числе кальпаина, и увеличения экспрессии микротубулярного кислого протеина 2 (MAP2). Наряду с этим Цереброкурин® увеличивает аффинность связывания BDNF с его рецепторами. Влияние препарата на *trk-B*-рецепторы нейротрофинов может свидетельствовать о вовлечении его в регуляцию естественных факторов роста. В экспериментальных исследованиях выявлена способность Цереброкурина® предотвращать гиперактивацию микроглии и снижать продукцию IL-1 α и других провоспалительных цитокинов, что отражает влияние препарата на выраженность местной воспалительной реакции и процессов оксидантного стресса в ишемизированной зоне мозга. Нашими работами показано, что применение Цереброкурина® при острой церебральной ишемии способствует лучшему выживанию нейронов в зоне ишемической полутени и торможению отсроченной гибели нейронов [330, 331].

В настоящее время в ряде клинических исследований была показана высокая эффективность Цереброкурина® при различных патологиях ЦНС. Так, О.С. Евтушенко и соавт. была изучена эффективность применения Цереброкурина® у детей с речевыми нарушениями и умственной отсталостью на фоне органического поражения ЦНС [332].

Больные были разделены на 4 группы: 1) с речевыми нарушениями без интеллектуальных расстройств (дизартрии, дислалии, моторные алалии); 2) с задержкой психоречевого развития вследствие перинатального гипоксически-ишемического повреждения головного мозга (снижение когнитивных функций с нарушениями речи и двигательных функций); 3) с умственной отсталостью (легкая, умеренная и выраженная умственная отсталость); 4) с расстройствами психики при наследственных и хромосомных болезнях (болезнь Дауна, синдром Мартина — Белла, Франческетти и Клайнфелтера).

Курс лечения Цереброкурином® прошли 84 ребенка. Первая группа детей с речевыми расстройствами составляла 20 человек: 10 детей с дизартрией, 10 — с моторной алалией. Вторая группа — дети с задержкой

психоречевого развития (20 человек). Третья группа — дети с умственной отсталостью (32 ребенка): 18 человек с легкой умственной отсталостью, 10 — с умеренной и 4 — с выраженной умственной отсталостью. Четвертую группу составили дети с наследственными и хромосомными болезнями: болезнь Дауна — 7 человек, синдром Мартина — Белла — 3 человека, синдром Франческетти — 1 человек и синдром Клайнфельтера — 1 человек.

После проведенного лечения во всех четырех группах детей отмечалась положительная динамика. В речевой сфере увеличилась речевая активность у 60 % детей, появились новые слова (70 %), фразовая речь (65 %), увеличился словарный запас, улучшилось звукопроизношение, понимание обращенной речи у 80 % детей. В интеллектуальной сфере улучшилась концентрация и устойчивость внимания (70 %), зрительная и слуховая память (75 %), увеличился темп мышления, появилось логическое и абстрактное мышление (65 %), контакт стал более стабильным, появился интерес к обучению. Улучшилась социальная адаптация — появились навыки самообслуживания и опрятности, интерес к общению со сверстниками и обучению у 80 % детей.

При изучении церебрального кровотока в процессе курсового лечения уменьшение дефицита артериального кровотока в каротидном бассейне и в бассейне позвоночных артерий зарегистрировано у 76,9 % детей и составило в среднем 10–15 %. Внутричерепная гипертензия и дистония вен были купированы у 70,0 % больных.

Со стороны биоэлектрической активности головного мозга отмечено нарастание амплитуды альфа- и бета-ритма, что отражает повышение уровня функционального состояния коры головного мозга. Клиническими проявлениями подобных изменений на ЭЭГ является улучшение речевой и психической деятельности, улучшение концентрации внимания и когнитивных функций.

Таким образом, проведенные клинические исследования показали, что Цереброкурин® является эффективным препаратом в лечении у детей органических заболеваний нервной системы, сопровождающихся речевыми нарушениями, задержкой психоречевого развития, умственной отсталостью, а также при наследственных и хромосомных болезнях.

Клинические испытания препарата Цереброкурин® проводил и Институт геронтологии АМН Украины [333].

В результате клинических наблюдений за больными, получавшими Цереброкурин®, было отмечено, что у всех пациентов произошло субъективное улучшение состояния. Оно выражалось в улучшении общего состояния больных, увеличении общей двигательной активности, уменьшении и исчезновении головных болей и головокружения, уменьшении эмоциональных нарушений (табл. 40).

Таблица 40. Эффективность курсового лечения Цереброкурином® в зависимости от выраженности церебральной сосудистой патологии

Обследуемые группы больных	Количество больных	Динамика симптомов							
		Субъективные				Органические			
		1	2	3	4	1	2	3	4
Больные с остаточными явлениями ОНМК	49	6	18	25	–	–	9	34	6
Дисциркуляторная энцефалопатия	17	8	9				7	10	

Примечание: 1 — полное исчезновение симптома; 2 — значительное уменьшение; 3 — незначительное уменьшение; 4 — отсутствие эффекта.

Как видно из табл. 40, у всех больных как первой, так и второй группы наблюдалось отчетливое улучшение со стороны субъективной симптоматики — не было ни одного больного, у которого бы полностью отсутствовал эффект от лечения. Однако если при дисциркуляторной энцефалопатии у больных наблюдалось полное исчезновение симптомов либо их значительное улучшение, то при грубой очаговой патологии, имеющейся у больных второй группы, наиболее частой реакцией было незначительное уменьшение жалоб. Подобные же тенденции отмечены и со стороны объективных симптомов. Однако уже у 6 больных I-й группы отсутствовало клинически распознаваемое улучшение патологической симптоматики, а превалирующее большинство больных реагировало незначительным улучшением. Во второй группе отсутствовали больные, которые бы не отреагировали положительной динамикой клинических симптомов на фоне проводимого лечения.

Данные реоэнцефалографических исследований свидетельствовали о благоприятных сдвигах со стороны как артериального притока, так и венозного оттока (табл. 41).

Таблица 41. Динамика частоты реоэнцефалографических симптомов на фоне курсового приема Цереброкурина®, %

Показатели	До лечения	После лечения	P
<i>Повышение тонуса мозговых сосудов</i>			
I группа	85,6	62,3	< 0,1
II группа	48,3	17,2	< 0,05
<i>Затруднение венозного оттока</i>			
I группа	33,3	11,1	< 0,05
II группа	28,3	7,8	< 0,05

Таким образом, Цереброкурин® оказывал вазоактивное влияние. На основании реоэнцефалографического исследования видно, что у части

пациентов уменьшался исходно повышенный тонус артериальных сосудов, нормализовался венозный отток.

Кроме того, было показано влияние Цереброкурина® на биоэлектрическую активность мозга. Изменения отдельных ритмов ЭЭГ и перестройка ее структуры у лиц, перенесших ОНМК, имеют качественные и количественные различия при локализации патологии в правом и левом полушарии. Левое полушарие при инсульте перестраивается преимущественно в частотных характеристиках спектра, а правое — преимущественно в мощностных. Это положение подтверждается и данными, полученными в настоящих исследованиях. Асимметрия нарушений электрогенеза мозга при формировании устойчивого патологического очага после перенесенного ОНМК распространяется и на их реакцию на фармакологические воздействия (табл. 42).

Таблица 42. Амплитуда (мкв) основных ритмов головного мозга у больных с остаточными явлениями ОНМК до (1) и после (2) курсового лечения Цереброкурином® (M ± m)

Ритмы	Правая гемисфера				Левая гемисфера			
	1	2	Сдвиг	P	1	2	Сдвиг	P
<i>ОНМК в бассейне левой средней мозговой артерии</i>								
Альфа-ритм	24,8 ± 4,7	25,5 ± 3,1	+0,5 ± 0,3	NS	25,9 ± 4,1	27,4 ± 2,9	+2,5 ± 1,0	< 0,05
Бета-ритм	21,8 ± 3,9	24,2 ± 3,7	+3,6 ± 1,3	< 0,05	21,9 ± 4,5	23,9 ± 4,1	+2,0 ± 1,0	< 0,1
Дельта-ритм	19,7 ± 2,8	17,4 ± 3,0	-2,6 ± 1,2	< 0,05	18,9 ± 3,1	18,8 ± 3,1	-0,1 ± 0,9	NS
<i>ОНМК в бассейне правой средней мозговой артерии</i>								
Альфа-ритм	22,6 ± 3,3	25,2 ± 2,9	+2,6 ± 1,2	< 0,05	25,7 ± 3,5	27,8 ± 3,3	+2,1 ± 1,0	< 0,05
Бета-ритм	22,1 ± 3,4	22,0 ± 1,9	-0,1 ± 1,5	NS	24,2 ± 2,3	29,1 ± 2,2	+4,9 ± 1,7	< 0,01
Дельта-ритм	23,8 ± 2,1	23,3 ± 2,2	-0,6 ± 0,6	NS	22,6 ± 3,0	15,3 ± 2,7	-3,3 ± 1,5	< 0,05
Тета-ритм	12,9 ± 3,6	13,1 ± 2,7	+0,2 ± 0,9	NS	11,3 ± 2,1	11,4 ± 2,2	+0,1 ± 0,6	NS

Примечание: NS — отсутствие достоверных сдвигов.

Анализ наиболее общих тенденций в реакции биоэлектрической активности мозга можно свести к следующему:

1. Наиболее отчетливая положительная динамика в сложной перестройке ритмов мозга вне зависимости от очага поражения регистрируется в левом доминантном полушарии.

2. Мозаика изменений мощности ритмов, вызванных Цереброкурином®, в здоровом правом полушарии при левосторонней локализации ишемического очага выражается в нарастании мощности бета- и дельта-ритмов.

При ОНМК в правой гемисфере увеличивается мощность основного альфа-ритма. В целом меньший диапазон изменений ритмов мозга в правом полушарии можно связать с тем обстоятельством, что филогенетически оно более старо и более ригидно в отношении фармакологических влияний. Далее правосторонние инсульты, как правило, реализуются на фоне генетической предрасположенности и в относительно молодом возрасте, что не может не отразиться на механизмах их развития и специфике протекания сонологических процессов. В пользу этого может говорить и тот факт, что наиболее низкие мощности альфа-ритма были зарегистрированы именно в правом полушарии при правостороннем поражении мозга.

Таким образом, проведенные клинические исследования отечественного препарата Цереброкурин® показали у больных, перенесших ОНМК, на фоне приема Цереброкурина® улучшение общего состояния, увеличение общей двигательной активности, уменьшение эмоциональных нарушений, головных болей и головокружений. В неврологической симптоматике отмечалось снижение мышечной гипертонии, увеличение мышечной силы и объема движений в паретичной конечности, уменьшение анизокории, улучшение выполнения координационных проб. У пациентов с афатическими нарушениями наблюдалось улучшение спонтанной, диалоговой, автоматизированной повторной речи, появлялась способность к пересказу текста, увеличивался объем слухоречевой памяти. РЭГ-исследование показало вазоактивное действие препарата с уменьшением исходно повышенного тонуса артериальных сосудов и нормализацией венозного оттока. Анализ ЭЭГ отразил наиболее отчетливую положительную динамику в сложной перестройке ритмов мозга вне зависимости от очага поражения в левом доминантном полушарии; при ОНМК в правой гемисфере увеличивается мощность основного α -ритма.

При клинико-лабораторной оценке Цереброкурина® у пациентов с ОНМК определяется гиполипидемический эффект со снижением концентрации общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности крови, уменьшением коэффициента атерогенности. Препарат не оказывает сколько-нибудь заметного отрицательного влияния на процессы кроветворения, гемостаз, азотвыделительную функцию почек и пигментобразующую функцию печени.

У больных с психическими расстройствами резидуально-органического генеза на фоне Цереброкурина® отмечалось значительное улучшение внимания, памяти, общей психомоторной активности. Изучено действие Цереброкурина® при различной психиатрической патологии и по результатам полученного эффекта сделан вывод о показан-

ности Цереброкурина® при психоорганическом синдроме с интеллектуальной недостаточностью, специфических задержках интеллектуального и речевого развития, умственной отсталости, церебральной астении эндогенного, органического, сосудистого генеза, болезни Альцгеймера, старческом и атеросклеротическом слабоумии, постинсультном слабоумии, эпилептическом слабоумии, амнестическом корсаковском синдроме в рамках интоксикационных и инфекционных психозов, церебрастенических и астенодепрессивных состояниях, при резистентных депрессиях в комплексной терапии в сочетании с антидепрессантами.

В случае лечения дегенеративно-дистрофических заболеваний сетчатки Цереброкурин® приводил к повышению остроты зрения у пациентов, страдающих влажными формами макулодистрофий, а также у лиц, оперированных по поводу отслойки сетчатки. Пациенты с выраженными органическими поражениями сетчатки при высокой осложненной близорукости и диабетической макулопатии в результате лечения отмечали улучшение социальной адаптации, повышение памяти и больший комфорт при чтении [335].

В детской неврологии Цереброкурин® широко применяется при детских церебральных параличах, синдроме Дауна, задержках психоречевого развития, алалии, афазии, когнитивных нарушениях [332, 334, 335].

Данные исследования биологической активности головного мозга отражают повышение уровня функционального состояния коры, которое определяется улучшением церебральной гемодинамики. Клиническими проявлениями подобных изменений на ЭЭГ являются: увеличение моторной и психической активности, улучшение концентрации внимания и интеллектуальных функций, уменьшение интеллектуального недоразвития, улучшение когнитивных функций и более высокий уровень социальной адаптации.

У детей с моторной афазией после курса лечения Цереброкурином® повышается концентрация внимания и речевой активности, оптимизируется самостоятельная речь, понимание речи, фонематический анализ, а также уменьшается количество парафразий.

При моторной алалии препарат способствует увеличению словарного запаса, повышению речевой активности, улучшению концентрации внимания.

В случае дизартрии у детей в результате лечения отмечено улучшение артикуляции звуков, уменьшение кинетической диспраксии, увеличение скорости артикуляционных движений и темпа дифференцированных движений мышц кончика языка, уменьшение инертности и искажения слоговой структуры слова (пропуски, персеверации, перестановки слогов), уменьшение дистонических явлений мышц языка.

Первые результаты во время курса лечения Цереброкурином® у детей с церебральным параличом выражаются в улучшении психофизического состояния, повышении эмоциональной и двигательной активности, в том числе и речевой. Причем этот эффект не короткий, а стойкий, отмечается не по окончании лечения, а во время него — с 4–6-й инъекции.

Клинические исследования препарата Цереброкурин® у пациентов с острой церебральной недостаточностью различного генеза также проводились в Донецком национальном медицинском университете сотрудниками кафедры анестезиологии, интенсивной терапии, медицины неотложных состояний, лабораторной диагностики и клинической физиологии ФИПО на базе нейрореанимационного отделения Донецкого областного клинического территориального медицинского объединения. Член-корреспондент АМНУ, д.м.н., профессор В.И. Черный и соавт. для оценки эффективности применения Цереброкурина® у пациентов с различной степенью тяжести ОЦН использовали метод интегрального количественного анализа ЭЭГ-паттернов с определением реактивности ЦНС [336, 337].

ЭЭГ-исследования проводились за 0,5 часа до и через 0,5 часа после внутримышечного введения Цереброкурина® в дозе 2 мл в сутки. Изучались количественные показатели электроэнцефалограмм: абсолютная спектральная мощность ($\text{мкВ}/\sqrt{\text{Гц}}$) для δ - (1–4 Гц), θ - (5–7 Гц), α - (8–12 Гц), α_1 - (9–11 Гц), β_1 - (13–20 Гц), β_2 - (20–30 Гц) частотных диапазонов ЭЭГ и показатели когерентности (межполушарная когерентность (%), внутрислошарная когерентность (ВПКГ, %)). Для объективизации оценки ЭЭГ использован метод интегрального количественного анализа ЭЭГ-паттерна с вычислением интегральных коэффициентов, позволяющих определить значимость отдельных частотных спектров ЭЭГ в формировании целостного паттерна ЭЭГ. Реактивность ЦНС оценивалась по изменению абсолютной спектр-мощности и интегральных коэффициентов с учетом особенностей МПКГ на основании классификации типов реакций ЦНС на фармакологическое воздействие.

32 пациента (15 женщин и 17 мужчин в возрасте от 17 до 60 лет), с первых суток поступления в нейрореанимационное отделение ДОКТМО получавшие препарат Цереброкурин® в дополнение к стандартному протоколу лечения, были разделены на 2 группы (табл. 43).

1-я группа состояла из 13 пациентов в острейшем восстановительном периоде после перенесенной тяжелой черепно-мозговой травмы, 2-я группа — из 19 больных с острым нарушением мозгового кровообращения. В качестве контрольной группы использовали результаты ЭЭГ-исследования 12 соматически и неврологически здоровых добровольцев.

При поступлении в отделение выраженный неврологический дефицит (у пациентов с ОНМК — 6–9 баллов по шкале комы Глазго, сопор — кома I степени, у больных с ЧМТ — 3–7 баллов по ШКГ, кома I–II степени) предопределял резкую дезорганизацию ЭЭГ-паттерна. При визуальной оценке в обеих группах преобладали ЭЭГ-кривые V типа по классификации Жирмунской — Лосева с преобладанием δ - и θ -активности.

Таблица 43. Результаты клинико-неврологического и ЭЭГ исследований у пациентов с ОНМК и тяжелой ЧМТ при поступлении в отделение

Группы	1-я группа (ОНМК)	2-я группа (ЧМТ)
Число исследуемых	19	13
ШКГ (баллы)	6–9	3–7
Тип ЭЭГ*	V	V
Группы ЭЭГ*	16–19	16–20
Состояние сознания	Сопор — кома I	Кома I–II

Примечания: * — по классификации Жирмунской — Лосева.

При проведении интегрального количественного анализа исходных ЭЭГ-паттернов пациентов было выявлено, что уровни 1-го ($(\delta + \theta + \beta_1) / (\alpha + \beta_2)$) ИК (рис. 26) превышали ($p < 0,05$) показатели КГ: у пациентов 1-й группы — в 3,9–4,02 раза и 2-й группы — в 4,6–5 раз. Отмечался симметричный рост ($p < 0,05$) значений 5-го (β_1/β_2) коэффициента на 26–34 % у больных 2-й группы за счет активации низкочастотного компонента бета-ритма.

Значения 9-го (δ/α) и 11-го (δ/θ) ИК (рис. 26) в исследуемых группах были выше ($p < 0,05$) показателей КГ на 60–80 %. Показатели 15-го (α/β_2) и 17-го (α_1/β_2) ИК были в 1,5–3,8 раза ниже ($p < 0,05$) уровней контрольной группы, уровни 16-го (α/β_1) коэффициента также были снижены ($p < 0,05$) на 22,8–68 %. Однако достоверных различий между значениями этих коэффициентов в обеих исследуемых группах не выявлено.

Изменения интегральных коэффициентов сочетались у пациентов обеих исследуемых групп с выраженными изменениями показателей межполушарной когерентности. Наиболее типичным было снижение ($p < 0,05$) относительно значений КГ уровней МПКГ альфа-диапазона между симметричными центральными (C_3C_4) отделами головного мозга: в 1-й группе — на 35,7 %, во 2-й — на 37,5 %. Было зафиксировано менее выраженное уменьшение по сравнению с КГ показателей альфа-МПКГ в симметричных окципитальных (O_1O_2 — на 22,4–25,6 %) и фронтальных (Fp_1Fp_2 — на 20,4–21,8 %) областях полушарий.

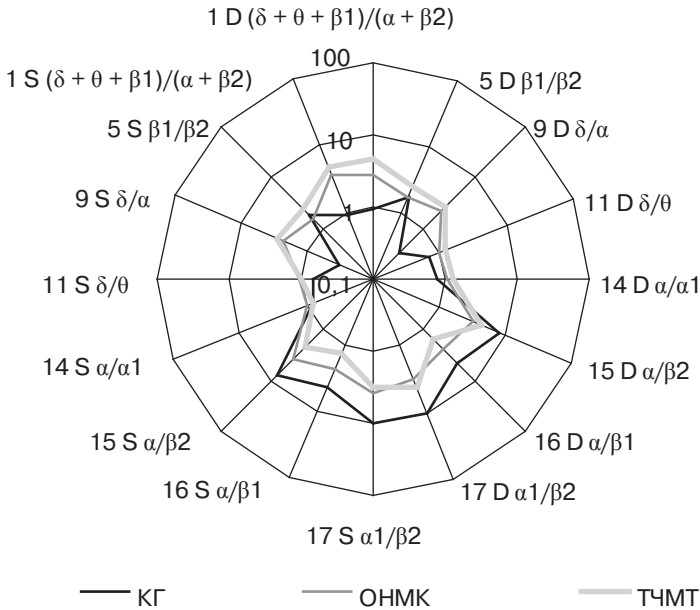


Рисунок 26. Исходные уровни интегральных коэффициентов в правом (D) и левом (S) полушариях у больных 1-й (ОНМК) и 2-й (ТЧМТ) групп*

Примечание: * — логарифмическая шкала (ln).

У пациентов обеих групп средние значения МПКГ в центральных (C_3C_4) и затылочных (O_1O_2) отделах были снижены ($p < 0,05$) на 18,2–19,9 % за счет уменьшения когерентности альфа-, дельта- и бета-частотных компонентов, что являлось отражением диэнцефальной недостаточности, т.к. динамика когерентности биопотенциалов симметричных центральных областей преимущественно свидетельствует о функциональном состоянии диэнцефальных образований.

Различия между 1-й и 2-й группами заключались в тенденциях к росту на 8,3–10,3 % МПКГ височных областей (T_3T_4) α -диапазона и $\alpha 1$ -поддиапазона у пациентов с ЧМТ.

Также отличались в обеих группах уровни МПКГ высокочастотного бета-2-волнового диапазона. Рост ($p < 0,05$) показателей $\beta 2$ -когерентности на 20–24,4 % относительно значений в КГ в симметричных лобных (Fp_1Fp_2), височных (T_3T_4) и центральных (C_3C_4) областях был выявлен у пациентов 1-й группы, во 2-й группе данные показатели имели только тенденцию к увеличению ($p > 0,05$) на 12,2–16,8 %.

Избыточный уровень межполушарной интеграции, проявляющийся ростом показателей когерентности, типичен для нарушения

сознания на уровне сопора (О.М. Гриндель, 1980), который отмечался более чем у 40 % пациентов 1-й группы (ОНМК) (табл. 43). Кроме того, увеличение интеграции «быстрого» бета-ритма свидетельствовало о степени активации ретикулярной формацией ствола головного мозга (А.Я. Могилевский, 1971), выраженной при ОНМК и умеренной (либо недостаточной) в условиях тяжелой ЧМТ.

Наряду с изменениями МПКГ у исследуемых обеих групп были выявлены отличия уровней внутриполушарной когерентности от соответствующих показателей КГ

У пациентов обеих групп в левом полушарии было выявлено значительное снижение — ($p < 0,05$) на 22–24,7 % — уровней ВПКГ альфа-диапазона и $\alpha 1$ -поддиапазона в коротких внутриполушарных парах Fp_1C_3 , Fp_1T_3 и T_3C_3 , то есть в передних и центральных отделах полушария, и тенденции к уменьшению α - и $\alpha 1$ -ВПКГ в паре C_3O_1 , то есть в задних отделах. Было отмечено снижение ($p < 0,05$) уровней ВПКГ всех частотных диапазонов между центральной и височной областью левой гемисферы (T_3C_3), т.е. моторно-речевой зоны коры. В передней области коры левого полушария (пары Fp_1C_3 и Fp_1T_3) были зафиксированы: снижение ($p < 0,05$) интеграции дельта-активности (уменьшение показателей δ -ВПКГ на 19,2–21,4 % относительно данных КГ), рост ($p < 0,05$) когерентности «быстрой» $\beta 2$ -активности (до 20 %) и тенденции к снижению ($p > 0,05$) когерентности «медленного» бета-1-ритма (14,7–19,2 %).

Наиболее выраженные отличия показателей левосторонней ВПКГ между 1-й и 2-й группами пациентов были выявлены в центрально-окципитальной паре (C_3O_1), то есть в заднем отделе полушария, проекции стволовых структур мозга. Так, у пациентов 1-й группы (ОНМК) был отмечен рост ($p < 0,05$) на 18,2–23,4 % среднего значения ВПКГ C_3O_1 за счет увеличения интеграции ритмов δ -, θ -, $\beta 1$ - и $\beta 2$ -частотных диапазонов. У больных 2-й группы (ЧМТ) была выявлена тенденция к снижению ($p > 0,05$) показателя средней C_3O_1 внутриполушарной когерентности за счет дезинтеграции θ -, α - и $\beta 2$ -ритмов.

У пациентов обеих групп в правой гемисфере так же, как слева, отмечалось снижение ($p < 0,05$) на 16,9–23,8 % уровней ВПКГ альфа-диапазона и $\alpha 1$ -поддиапазона в передних (Fp_2C_4 , Fp_2T_4), переднецентральных (T_4C_4) и задних (C_4O_2) отделах коры. Было отмечено снижение ($p < 0,05$) на 21,4–22,6 % уровней средней ВПКГ между височной и центральной (T_4C_4) областями за счет уменьшения δ -, θ -, α - и $\beta 1$ -ВПКГ.

В лобной и височной областях коры правого полушария (пара Fp_2T_4) было зафиксировано снижение ($p < 0,05$) интеграции дельта-активности (показатели δ -ВПКГ) — на 18,4–21,5 % по сравнению с данными КГ. В центрально-окципитальной паре (C_4O_2) был отмечен рост ($p < 0,05$)

уровня ВПКГ тета-диапазона, на уровне тенденций проявлялись усиления интеграции $\beta 2$ -ритма и ослабление интеграции δ -активности.

Отличия показателей правосторонней ВПКГ в 1-й и 2-й группах пациентов были выявлены преимущественно в передних отделах коры.

В лобно-центральной паре (Fp_2C_4) у пациентов 1-й группы был выявлен рост ($p < 0,05$) на 19,7–22,4 % показателей ВПКГ θ -, $\beta 1$ - и $\beta 2$ -частотных диапазонов и тенденции к увеличению ($p > 0,05$) ВПКГ дельта-активности.

У больных 2-й группы было зафиксировано снижение ($p < 0,05$) уровней δ - и θ -ВПКГ и тенденции к уменьшению уровней $\beta 1$ - и $\beta 2$ -ВПКГ между лобной и центральной областями (Fp_2C_4) правого полушария. Неспецифические, т.е. зависящие от состояния срединных и подкорковых образований (М.Н. Ливанов, 1981; О.М. Гриндель, 1983), Fp -С-когерентности обеих гемисфер, таким образом, отражали различную степень дисфункции подкорковых образований у пациентов с ОНМК и ЧМТ. Кроме того, значительное снижение когерентности в лобных и центральных отделах коры билатерально в диапазонах тета- и бета-ритма интерпретируется авторами как проявление нейрональной и неокортикальной дезинтеграции (С. Vesthorm).

В лобно-височной паре (Fp_2T_4) снижение ($p < 0,05$) интеграции θ -, $\beta 1$ - и $\beta 2$ -частотных диапазонов было характерно для 2-й группы, тогда как для первой типичным было увеличение ($p < 0,05$) уровней интеграции тета-ритма и всего бета-частотного спектра ЭЭГ-активности.

С использованием классификации типов реакций ЦНС у пациентов обеих групп были зафиксированы значимые изменения количественных и интегральных показателей ЭЭГ в ответ на фармакологическое воздействие Цереброкурина® (табл. 44).

Таблица 44. Типы реакций ЦНС у пациентов с ОНМК и ЧМТ в ответ на введение Цереброкурина®

Варианты реакции ЦНС	1-я группа (ОНМК), n = 19 (38 реакций)	2-я группа (ЧМТ), n = 13 (26 реакций)
Отсутствие изменений	I тип 2/38 (5 %)	I тип 1/26 (4 %)
Рост дезорганизации ЭЭГ-паттерна	II 1a 3/38 (8 %) II 1b 5/38 (13 %) III 1a 4/38 (11 %) III 1a 2/38 (5 %)	II 1a 3/26 (12 %)
Снижение дезорганизации ЭЭГ-паттерна	II 2a 9/38 (24 %) II 2b 10/38 (26 %)	II 2a 3/26 (12 %) II 2b 5/26 (19 %) III 2b 8/26 (30 %) III 3a 2/26 (8 %)
Гипореактивные изменения	III 3b 3/38 (8 %)	III 3b 4/26 (15 %)

Выявлено небольшое количество реакций I типа (отсутствие достоверных изменений показателей абсолютной спектральной мощности и интегральных коэффициентов) у пациентов обеих групп: от 4 % (2-я группа) до 5 % (1-я группа) (табл. 44). Подобные реакции были зафиксированы всегда асимметрично, чаще в правом полушарии.

У пациентов 1-й группы только 37 % всех выявленных реакций характеризовались ростом ЭЭГ-дезорганизации. Преобладающей была реакция П 1б подгруппы (13 %), чаще билатеральная, с увеличением суммарной мощности за счет повышения АСМ дельта-, тета- и β 2-активности при стабильности показателя АСМ α -диапазона, с выраженным ростом уровней 1-го, снижением 5-го и вариабельностью изменений 15-го ИК, что связано в большей мере с активацией «быстрого» бета-ритма.

Во 2-й группе преобладающими реакциями с нарастанием дезорганизации ЭЭГ были изменения П 1а подгруппы (12 %) — рост СМ за счет ($p < 0,05$) увеличения АСМ патологических дельта- и тета-диапазонов с умеренной активацией α -ритма и перераспределением мощности в бета-частотном диапазоне в пользу «медленного» β 1-ритма, увеличением уровней 1-го, 9-го ИК и максимальным ростом показателей 5-го и 15-го ИК.

Снижение уровня дезорганизации ЭЭГ-паттерна (табл. 44) чаще наблюдалось во 2-й группе пациентов с ЧМТ. Подобные реакции ЦНС составляли 69 % всех изменений ЭЭГ. Среди них преобладали реакции перераспределения мощности П 2б ПГ (30 %), для которых типичны «частотные перестройки» на электроэнцефалограмме — увеличение α -мощности за счет синхронной редукции высокочастотного бета-2- и патологического дельта-ритмов, умеренное снижение 9-го ИК, тенденция к росту 5-го и значительное увеличение уровня 15-го ИК.

В 31 % случаев изменений ЭЭГ во 2-й группе были зафиксированы реакции П типа, характеризующиеся уменьшением ($p < 0,05$) СМ за счет угнетения медленноволновых δ - и θ -ритмов с умеренной редукцией α -активности, с уменьшением уровней 1-го и 11-го ИК (П 2а подгруппа — 12 %) или за счет снижения АСМ всех частотных ЭЭГ-диапазонов и максимальным угнетением β 2-активности при стабильности показателей ИК (П 2б ПГ — 19 %). У пациентов 1-й группы (табл. 44) реакции П группы 2а и 2б ПГ составляли 50 % всех ЭЭГ-изменений. Следует отметить, что реакции П типа отражали изменения степени активирующих воздействий на кору со стороны подкорковых структур (ретикулярной формации), когда достоверное ($p < 0,05$) увеличение суммарной мощности (1-я группа реакций) свидетельствовало о снижении активирующих подкорковых процессов, а снижение (2-я группа реакций) — об активации подкорковых влияний. То есть реакция ЦНС П типа косвенно сви-

детельствует о реализации фармакологической реакции на стволовом уровне.

Так называемая гипореактивная реакция ЦНС III 36 ПГ с умеренным увеличением β 2-мощности за счет редукции δ -ритма, свидетельствующая о необходимости увеличения дозы препарата, чаще была зафиксирована во 2-й группе исследуемых (15 %), реже — в 1-й группе (8 %), преимущественно в правом полушарии.

В 1-й группе пациентов реакции, отражающие неэффективность Цереброкурина[®], встречались в 37 %, благоприятные реакции ЦНС (2а, 2б ПГ II группы), свидетельствующие об адекватности проводимой терапии, составляли 50 %.

У больных 2-й группы 69 % реакций ЦНС относились к прогностически благоприятным, неблагоприятные реакции составляли только 16 %.

Исследование динамики показателей межполушарной когерентности в ответ на введение Цереброкурина[®] в обеих группах пациентов выявило следующие особенности (табл. 45).

У пациентов 1-й и 2-й групп отмечался рост ($p < 0,05$) показателей МПКГ альфа- и особенно альфа-1-частотного диапазона в симметричных центральных отделах коры (до 42,1 % в 1-й группе и до 61,5 % — во второй), что являлось отражением роста функциональной активности диэнцефальных образований.

В проекционных стволовых зонах — симметричных окципитальных (O_1O_2) отведениях — у пациентов с ОНМК был выявлен рост ($p < 0,05$) уровней δ -, β 1- и в меньшей степени β 2-когерентности (в 52,6 % и 31,6–47,4 % случаев соответственно), что являлось ЭЭГ-коррелятом активации отделов ствола, преимущественно каудальных.

Для больных с ЧМТ более характерным было снижение дельта- и бета-2-частотной межполушарной (O_1O_2) интеграции (в 66,7 % и 83,3 % случаев соответственно), что свидетельствовало о частичном снятии чрезмерных восходящих влияний ретикулярной формации ствола и усилении влияний на кору со стороны диэнцефальных и базальных корковых регулирующих систем. ЭЭГ-коррелятами подобных изменений регуляции корковой активности у пациентов 2-й группы являлись также увеличения уровней δ - и β 1-МПКГ в симметричных лобных (Fp_1Fp_2) отделах (в 66,7 % и 38,5 % случаев соответственно), так как изменения показателей когерентности биоритмов симметричных лобных отделов отражают состояние базальных структур мозга.

Для пациентов 1-й группы в симметричных фронтальных (Fp_1Fp_2) областях полушарий, напротив, было характерно снижение МПКГ в тета-диапазоне и альфа-1-поддиапазоне (более чем в 50 % случаев), что характеризовало уменьшение напряженности в регулирующей системе

диэнцефального уровня за счет активации вышележащих медиобазальных отделов лобной коры и полюса лобной доли, которые также являются регуляторами активности неспецифической системы мозга.

Интересны разнонаправленные изменения межполушарной когерентности симметричных височных отделов (T_3T_4), выявленные у пациентов с ОНМК и ЧМТ в ответ на введение препарата Цереброкурин®. В 1-й группе пациентов было зафиксировано снижение ($p < 0,05$) показателей θ -, β_1 - и β_2 -МПКГ (в 52,6; 83,3 и 52,6 % случаев соответственно), что свидетельствовало об уменьшении активности лимбических образований. У больных 2-й группы, напротив, были отмечены тенденции к нарастанию сочетанности темпоральных областей — увеличение ($p < 0,05$) показателей δ -, β_1 - и β_2 -МПКГ (в 46,2; 55 и 83,3 % случаев соответственно), что традиционно трактуется как результат активации гиппокампальных структур и большего их синхронизирующего влияния на формирование межполушарного взаимодействия (А.В. Семенович с соавт., 1995).

У больных 1-й группы в сравнении до и после введения препарата Цереброкурин® были определены высокие прямые корреляционные связи ($r \geq 0,85$) между изменениями следующих показателей МПКГ: в симметричных затылочных (O_1O_2) областях — θ - и α_1 -, β_1 - и β_2 -, θ - и β_1 -когерентности, в соответствующих центральных (C_3C_4) — α - и β_2 -, β_1 - и β_2 -, θ - и β_1 -, θ - и β_2 -когерентности, в симметричных лобных (Fp_1Fp_2) — α_1 - и β_2 -когерентности, в соответствующих височных (T_3T_4) — θ - и α -, δ - и θ_2 -когерентности.

Такая сочетанность изменений показателей когерентности различных частотных диапазонов в симметричных точках обеих гемисфер свидетельствует о глобальном влиянии на формирование пространственно-временной структуры ЭЭГ неспецифических регулирующих структур мозга, что характерно для гипоталамических отделов.

У пациентов 2-й группы высокие прямые корреляционные связи ($r \geq 0,85$) между изменениями показателей МПКГ были выявлены только в центральных и окципитальных отделах: β_1 - и β_2 -, α_1 - и β_1 -когерентности в отведениях C_3C_4 и δ - и β_2 -, δ - и β_1 -когерентности в отделах O_1O_2 . В симметричных центральных областях были зафиксированы сильные обратные корреляционные связи ($r \leq -0,85$) между динамикой показателей МПКГ δ - и α_1 -частотных диапазонов, α - и α_1 -ритмов, α - и β -волновых активностей. Такое «разобщение» изменений показателей межполушарной когерентности ЭЭГ отражает, возможно, одновременную активацию различных «этажей» регулирующих систем мозга — от нижележащих стволовых до корковых медиобазальных — при введении Цереброкурина® пациентам с ТЧМТ.

Таблица 45. Изменения МПКГ у пациентов с ОНМК и ЧМТ в ответ на введение Цереброкурина®

Левое полушарие	1-я группа (ОНМК), n = 19		2-я группа (ЧМТ), n = 13	
	Увеличение МПКГ (p < 0,05)	Снижение МПКГ (p < 0,05)	Увеличение МПКГ (p < 0,05)	Снижение МПКГ (p < 0,05)
KG (Fp ₁ ,Fp ₂) средняя	–	3/19 (15,9 %)	–	–
KG (Fp ₁ ,Fp ₂) δ	6/19 (31,6 %)	6/19 (31,6 %)	9/13 (66,7 %)	–
KG (Fp ₁ ,Fp ₂) θ	3/19 (15,9 %)	10/19 (52,6 %)	7/13 (53 %)	2/13 (16,7 %)
KG (Fp ₁ ,Fp ₂) α	3/19 (15,9 %)	3/19 (15,9 %)	–	2/13 (16,7 %)
KG (Fp ₁ ,Fp ₂) α1	3/19 (15,9 %)	10/19 (52,6 %)	–	4/13 (33,3 %)
KG (Fp ₁ ,Fp ₂) β1	5/19 (26,3 %)	5/19 (26,3 %)	5/13 (38,5 %)	5/13 (38,5 %)
KG (Fp ₁ ,Fp ₂) β2	6/19 (31,6 %)	3/19 (15,9 %)	2/13 (16,7 %)	4/13 (33,3 %)
KG (C ₃ ,C ₄) средняя	6/19 (31,6 %)	3/19 (15,9 %)	–	4/13 (33,3 %)
KG (C ₃ ,C ₄) δ	3/19 (15,9 %)	5/19 (26,3 %)	3/13 (23,1 %)	5/13 (38,5 %)
KG (C ₃ ,C ₄) θ	6/19 (31,6 %)	3/19 (15,9 %)	–	2/13 (16,7 %)
KG (C ₃ ,C ₄) α	6/19 (31,6 %)	3/19 (15,9 %)	–	9/13 (66,7 %)
KG (C ₃ ,C ₄) α1	8/19 (42,1 %)	–	8/13 (61,5 %)	–
KG (C ₃ ,C ₄) β1	6/19 (31,6 %)	3/19 (15,9 %)	4/13 (33,3 %)	9/13 (66,7 %)
KG (C ₃ ,C ₄) β2	3/19 (15,9 %)	8/19 (42,1 %)	3/13 (23,1 %)	8/13 (61,5 %)
KG (O ₁ ,O ₂) средняя	6/19 (31,6 %)	6/19 (31,6 %)	–	7/13 (55 %)
KG (O ₁ ,O ₂) δ	10/19 (52,6 %)	3/19 (15,9 %)	–	9/13 (66,7 %)
KG (O ₁ ,O ₂) θ	6/19 (31,6 %)	6/19 (31,6 %)	4/13 (33,3 %)	4/13 (33,3 %)
KG (O ₁ ,O ₂) α	3/19 (15,9 %)	6/19 (31,6 %)	–	4/13 (33,3 %)
KG (O ₁ ,O ₂) α1	3/19 (15,9 %)	3/19 (15,9 %)	3/13 (23,1 %)	4/13 (33,3 %)
KG (O ₁ ,O ₂) β1	9/19 (47,4 %)	3/19 (15,9 %)	–	4/13 (33,3 %)
KG (O ₁ ,O ₂) β2	6/19 (31,6 %)	6/19 (31,6 %)	–	11/13 (83,3 %)
KG (T ₃ ,T ₄) средняя	–	3/19 (15,9 %)	4/13 (33,3 %)	–
KG (T ₃ ,T ₄) δ	6/19 (31,6 %)	4/19 (21,1 %)	6/13 (46,2 %)	4/13 (30,8 %)
KG (T ₃ ,T ₄) θ	3/19 (15,9 %)	10/19 (52,6 %)	4/13 (33,3 %)	2/13 (16,7 %)
KG (T ₃ ,T ₄) α	3/19 (15,9 %)	3/19 (15,9 %)	–	7/13 (55 %)
KG (T ₃ ,T ₄) α1	3/19 (15,9 %)	3/19 (15,9 %)	2/13 (16,7 %)	–
KG (T ₃ ,T ₄) β1	3/19 (15,9 %)	16/19 (83,3 %)	7/13 (55 %)	–
KG (T ₃ ,T ₄) β2	6/19 (31,6 %)	10/19 (52,6 %)	11/13 (83,3 %)	–

Примечание: KG – когерентность.

Также для пациентов 1-й группы были характерны множественные сильные обратные корреляционные взаимосвязи ($r \geq 0,85$) между изменениями показателей МПКГ одного частотного диапазона в передних ($F_p, F_{p2}, T_3, T_4, C_3, C_4$) и задних (O_1, O_2) областях коры. Такой характер связей был выявлен между динамикой МПКГ альфа-диапазона в лобных и центральных, лобных и височных отделах, МПКГ дельта-диапазона — в лобных и затылочных, центральных и затылочных областях, МПКГ тета-частотного диапазона — в центральных и окципитальных областях, МПКГ высокочастотного бета-ритма — в центральных и затылочных областях и в лобных и затылочных отделах. Возможно, это свидетельствует о тенденциях к восстановлению характерной для нормы реципрокности изменений в картине пространственно-временной организации биопотенциалов — признака сохранности и развития компенсаторных аппаратов ЦНС (И.С. Добронравова, 1989).

У больных 2-й группы обратные корреляционные зависимости изменений МПКГ в переднезадних отделах не были выявлены, а прямые высокие корреляционные зависимости ($r \geq 0,85$) были характерны для МПКГ показателей лобных и височных областей в альфа-1-, бета-1- и тета-частотных диапазонах, что следует рассматривать как проявление активации передних отделов мозга — лобных долей, усиления тормозных влияний лобных отделов на остальные области коры при введении Цереброкурина® больным с ЧМТ.

Так как при первом ЭЭГ-исследовании у пациентов обеих групп в левом полушарии преобладало снижение уровней когерентности в коротких внутрислошарных парах $F_{p1}C_3$, $F_{p1}T_3$ и T_3C_3 , рост ($p < 0,05$) значений ВПКГ, выявленный после применения препарата Цереброкурин® (табл. 46), отражает восстановление типичной для нормы пространственно-временной организации биопотенциалов.

Прежде всего следует отметить обязательные, но противоположно направленные изменения уровней ВПКГ бета-1- и бета-2-ритма, выявленные во всех исследуемых парах. Так, у пациентов 1-й группы в лобных и центральных областях интеграция низкочастотного β -ритма была отмечена в 52,6 %, дезинтеграция — в 36,8 % случаев, рост ($p < 0,05$) ВПКГ «быстрого» бета-ритма — в 31,6 %, снижение — в 52,6 % случаев. Аналогичные тенденции изменений бета-когерентности были выявлены в парах $F_{p1}T_3$, T_3C_3 и C_3O_1 . У больных 2-й группы преобладали процессы интеграции бета-частотной активности, наиболее выраженными они были в центрально-окципитальной области (C_3O_1) — рост β_1 -ВПКГ у 61,5 % исследуемых, увеличение β_2 -ВПКГ — у 84,6 % пациентов, во фронтально-темпоральной ($F_{p1}T_3$) — увеличение β_1 -ВПКГ у 76,9 % пациентов, рост β_2 -ВПКГ — у 84,6 % исследуемых, во фронтально-

Таблица 46. Изменения ВПКГ у пациентов с ОНМК и ЧМТ в ответ на введение Цереброкурина®

Левое полушарие	1-я группа (ОНМК), n = 19		2-я группа (ЧМТ), n = 13	
	Увеличение ВПКГ (p < 0,05)	Снижение ВПКГ (p < 0,05)	Увеличение ВПКГ (p < 0,05)	Снижение ВПКГ (p < 0,05)
KG (Fp ₁ C ₃) средняя	4/19 (21,05 %)	4/19 (21,05 %)	0	0
KG (Fp ₁ C ₃) δ	6/19 (31,57 %)	10/19 (52,6 %)	2/13 (15,38 %)	2/13 (15,38 %)
KG (Fp ₁ C ₃) θ	0	0	7/13 (53,84 %)	0
KG (Fp ₁ C ₃) α	3/19 (15,78 %)	7/19 (36,8 %)	0	0
KG (Fp ₁ C ₃) α1	3/19 (15,78 %)	0	0	4/13 (30,76 %)
KG (Fp ₁ C ₃) β1	10/19 (52,6 %)	7/19 (36,8 %)	5/13 (38,46 %)	0
KG (Fp ₁ C ₃) β2	6/19 (31,57 %)	10/19 (52,6 %)	7/13 (53,84 %)	2/13 (15,38 %)
KG (Fp ₁ T ₃) средняя	0	3/19 (15,78 %)	0	0
KG (Fp ₁ T ₃) δ	6/19 (31,57 %)	7/19 (36,8 %)	0	11/13 (84,61 %)
KG (Fp ₁ T ₃) θ	10/19 (52,6 %)	3/19 (15,78 %)	0	8/13 (61,53 %)
KG (Fp ₁ T ₃) α	7/19 (36,8 %)	2/19 (10,5 %)	3/13 (23,07 %)	2/13 (15,38 %)
KG (Fp ₁ T ₃) α1	0	0	2/13 (15,38 %)	5/13 (38,46 %)
KG (Fp ₁ T ₃) β1	0	9/19 (47,36 %)	10/13 (76,92 %)	0
KG (Fp ₁ T ₃) β2	10/19 (52,6 %)	9/19 (47,36 %)	11/13 (84,61 %)	2/13 (15,38 %)
KG (T ₃ C ₃) средняя	3/19 (15,78 %)	4/19 (21,05 %)	0	0
KG (T ₃ C ₃) δ	11/19 (57,89 %)	0	4/13 (30,76 %)	4/13 (30,76 %)
KG (T ₃ C ₃) θ	5/19 (26,3 %)	2/19 (10,5 %)	5/13 (38,46 %)	7/13 (53,84 %)
KG (T ₃ C ₃) α	7/19 (36,8 %)	6/19 (31,57 %)	0	0
KG (T ₃ C ₃) α1	3/19 (15,78 %)	7/19 (36,8 %)	0	4/13 (30,76 %)
KG (T ₃ C ₃) β1	16/19 (84,2 %)	3/19 (15,78 %)	9/13 (69,23 %)	0
KG (T ₃ C ₃) β2	6/19 (31,57 %)	9/19 (47,36 %)	0	9/13 (69,23 %)
KG (C ₃ O ₁) средняя	11/19 (57,89 %)	0	4/13 (30,76 %)	0
KG (C ₃ O ₁) δ	10/19 (52,6 %)	6/19 (31,57 %)	7/13 (53,84 %)	3/13 (23,07 %)
KG (C ₃ O ₁) θ	7/19 (36,8 %)	2/19 (10,5 %)	5/13 (38,46 %)	4/13 (30,76 %)
KG (C ₃ O ₁) α	10/19 (52,6 %)	4/19 (21,05 %)	5/13 (38,46 %)	5/13 (38,46 %)
KG (C ₃ O ₁) α1	2/19 (10,5 %)	9/19 (47,36 %)	0	9/13 (69,23 %)
KG (C ₃ O ₁) β1	5/19 (26,3 %)	4/19 (21,05 %)	8/13 (61,53 %)	3/13 (23,07 %)
KG (C ₃ O ₁) β2	6/19 (31,57 %)	12/19 (63,15 %)	11/13 (84,61 %)	0

центральной (Fp_1C_3) — рост $\beta 1$ -ВПКГ у 38,5 % исследуемых, увеличение $\beta 2$ -ВПКГ — у 53,8 % пациентов. Снижение уровня $\beta 2$ -когерентности у 69,2 % пациентов с ЧМТ было выявлено только между центральной и височной областью левой гемисферы (T_3C_3).

Такая разнонаправленность изменений ВПКГ бета-ритма прежде всего была связана с активацией или угнетением спектральной мощности бета-диапазона и отражала раздражение или снижение неокортикального тонуса. Учитывая то, что характеристики бета-активности зависят от сохранности моноаминергической и глутаматергической нейротрансмиссии (Н. Vloddeke и соавт., 1997), причем рост мощности бета-частотного диапазона коррелирует с усилением глутаматергических возбуждающих влияний в структурах мозга, подобные тенденции изменений ВПКГ после введения Церebroкурин® следует рассматривать как признаки симпатико- или парасимпатикотонии (Т. Marczyński, L. Burns, 1976; А.Ф. Изнак и соавт., 1999).

Было отмечено характерное для группы пациентов с ЧМТ нарастание дезинтеграции только «медленных» дельта- и тета-ритмов в лобно-височной (Fp_1T_3) и центрально-височной парах (T_3C_3) (табл. 46). Поскольку кора средних отделов височной области обладает тесными связями как со слуховыми и зрительными отделами коры, так и с медиобазальными отделами, имеющими прямое отношение к специфическим, тонизирующим механизмам и аффективным процессам (А.Р. Лурия, 1969), подобные тенденции изменений ВПКГ, возможно, характеризовали специфические процессы высшей нервной деятельности. О.М. Гриндель (1985) отмечала триггерную роль восстановления сочетанности активности височных и центральных отделов доминирующего полушария, т.е. моторно-речевой зоны коры. В левом полушарии рост ВПКГ в данной паре (T_3C_3) чаще отмечался у пациентов 1-й группы (табл. 46).

В правом полушарии (табл. 47) более выраженные процессы интеграции ритмов были типичны для пациентов 2-й группы. Прежде всего это относилось к показателям ВПКГ в лобно-центральной (Fp_2C_4) паре, где рост ($p < 0,05$) уровня средней когерентности в 84,5 % случаев был связан с синхронной интеграцией дельта- (76,9 % случаев), тета- (53,7 % случаев), альфа- (38,5 % случаев), бета-1- (у всех исследуемых) и бета-2-ритмов (76,9 % случаев). Аналогичные тенденции были выявлены и в лобно-височной и височно-центральной парах у пациентов данной группы.

В задних отделах правой гемисферы — в центрально-окципитальной паре (C_4O_2) — у пациентов 2-й группы преобладали снижение ($p < 0,05$) когерентности «медленных» частотных ритмов и рост ($p < 0,05$) сочетан-

ности «быстрых» — альфа- и бета-волновых ритмов. У пациентов 1-й группы в задних отделах правого полушария (C_4O_2), наоборот, чаще было выявлено увеличение ($p < 0,05$) когерентности дельта- (84,2 % случаев) и тета-ритмов (89,5 % случаев).

Интересны изменения ВПКГ в ответ на введение препарата Цереброкурин[®], зафиксированные у пациентов с ОНМК в лобно-височной (Fp_2T_4) паре (табл. 47). Здесь отмечались обязательные и противоположные изменения уровней α -ВПКГ — рост ($p < 0,05$) в 52,6 % и снижение ($p < 0,05$) в 47,4 % случаев.

Выраженная динамика показателей ВПКГ в правой гемисфере по сравнению с левым полушарием, выявленная у пациентов обеих исследуемых групп, во-первых, связана с более тесным функциональным взаимодействием правого полушария с диэнцефальными структурами (Н.Н. Брагина и Т.А. Доброхотова) и активацией именно данных подкорковых образований у больных с ОНМК и ЧМТ под влиянием препарата Цереброкурин[®].

Кроме того, одним из неспецифических стресс-механизмов мозга является смена при стрессе доминирования полушарий (Л→П). Поэтому значимая «правополушарная» реакция на введение Цереброкурина[®], одним из компонентов которой было выраженное повышение внутрислоушарной интеграции ЭЭГ-ритмов, стала проявлением адекватных саногенетических процессов в условиях стресса при ОЦН различного генеза.

Таким образом, грубые изменения ЭЭГ-паттернов, выявленные у пациентов с ОНМК и ЧМТ при поступлении в нейрореанимационное отделение, в первую очередь были обусловлены значительными морфоструктурными изменениями коры больших полушарий, о чем свидетельствовало резкое увеличение, относительно нормальных значений, показателей интегральных коэффициентов — 1-го ($(\delta + \theta + \beta_1)/(\alpha + \beta_2)$), 9-го (δ/α) и 11-го (δ/θ). Однако при тяжелой ЧМТ уровень морфоструктурных корковых нарушений был выше, чем при мозговом инсульте, об этом свидетельствовали не только достоверные различия уровней интегральных коэффициентов в обеих группах пациентов, но и различия показателей внутрислоушарной когерентности, в частности неспецифической. Например, выявленное у больных с ЧМТ билатеральное снижение Fp - C -интеграции (в лобных и центральных отделах) в диапазонах бета- и тета-ритма являлось ЭЭГ-коррелятом нейрональной и неокортикальной дезинтеграции, в то время как противоположно направленные изменения лобно-центральной ВПКГ — рост справа и снижение слева, зафиксированные у пациентов с ОНМК, отражали дисфункцию подкорковых образований, преимущественно диэнцефального уровня.

Таблица 47. Изменения ВПКГ у пациентов с ОНМК и ЧМТ в ответ на введение Цереброкурина®

Правое полушарие	1-я группа (ОНМК), n = 19		2-я группа (ЧМТ), n = 13	
	Увеличение ВПКГ (p < 0,05)	Снижение ВПКГ (p < 0,05)	Увеличение ВПКГ (p < 0,05)	Снижение ВПКГ (p < 0,05)
KG (Fp ₂ C ₄) средняя	–	3 (15,8 %)	11 (84,5 %)	–
KG (Fp ₂ C ₄) δ	7 (36,8 %)	3 (15,8 %)	10 (76,9 %)	2 (15,4 %)
KG (Fp ₂ C ₄) θ	–	5 (26,3 %)	7 (53,7 %)	2 (15,4 %)
KG (Fp ₂ C ₄) α	3 (15,8 %)	10 (52,6 %)	5 (38,5 %)	–
KG (Fp ₂ C ₄) α1	6 (31,6 %)	3 (15,8 %)	–	2 (15,4 %)
KG (Fp ₂ C ₄) β1	2 (10,5 %)	8 (42,1 %)	13 (100 %)	–
KG (Fp ₂ C ₄) β2	2 (10,5 %)	2 (10,5 %)	10 (76,9 %)	–
KG (Fp ₂ C ₄) средняя	10 (52,6 %)	9 (47,4 %)	–	–
KG (Fp ₂ T ₄) δ	7 (36,8 %)	7 (36,8 %)	9 (69,2 %)	4 (30,8 %)
KG (Fp ₂ T ₄) θ	11 (57,9 %)	4 (21,1 %)	4 (30,8 %)	2 (15,4 %)
KG (Fp ₂ T ₄) α	10 (52,6 %)	9 (47,4 %)	–	2 (15,4 %)
KG (Fp ₂ T ₄) α1	10 (52,6 %)	4 (21,1 %)	–	5 (38,5 %)
KG (Fp ₂ T ₄) β1	5 (26,3 %)	11 (57,9 %)	5 (38,5 %)	2 (15,4 %)
KG (Fp ₂ T ₄) β2	7 (36,8 %)	7 (36,8 %)	4 (30,8 %)	7 (53,7 %)
KG (Fp ₂ T ₄) средняя	4 (21,1 %)	5 (26,3 %)	6 (46,2 %)	2 (15,4 %)
KG (T ₄ C ₄) δ	9 (47,4 %)	3 (15,8 %)	9 (69,2 %)	3 (23,1 %)
KG (T ₄ C ₄) θ	10 (52,6 %)	4 (21,1 %)	7 (53,7 %)	0
KG (T ₄ C ₄) α	3 (15,8 %)	3 (15,8 %)	4 (30,8 %)	2 (15,4 %)
KG (T ₄ C ₄) α1	7 (36,8 %)	–	4 (30,8 %)	4 (30,8 %)
KG (T ₄ C ₄) β1	3 (15,8 %)	14 (73,7 %)	–	6 (46,2 %)
KG (T ₄ C ₄) β2	10 (52,6 %)	9 (47,4 %)	7 (53,7 %)	5 (38,5 %)
KG (T ₄ C ₄) средняя	10 (52,6 %)	–	4 (30,8 %)	0
KG (C ₄ O ₂) δ	16 (84,2 %)	–	2 (15,4 %)	9 (69,2 %)
KG (C ₄ O ₂) θ	17 (89,5 %)	–	2 (15,4 %)	4 (30,8 %)
KG (C ₄ O ₂) α	7 (36,8 %)	4 (21,1 %)	9 (69,2 %)	4 (30,8 %)
KG (C ₄ O ₂) α1	–	8 (42,1 %)	0	0
KG (C ₄ O ₂) β1	4 (21,1 %)	–	9 (69,2 %)	0
KG (C ₄ O ₂) β2	11 (57,9 %)	7 (36,8 %)	8 (61,5 %)	2 (15,4 %)

Помимо корковых деструктивных процессов, особенности ЭЭГ были обусловлены вовлечением в патологический процесс при ОЦН различного генеза подкорковых структур лимбико-гиппокампального, диэнцефального, стволового уровней, но степень дисфункции данных образований у пациентов обеих групп была различной. Очень показательными в этом отношении были различия межполушарной интеграции тета-волновой ЭЭГ-активности, выявленные в 1-й и 2-й группах. У больных с ОНМК рост МПКГ тета-диапазона в симметричных лобных, окципитальных, темпоральных и (на уровне тенденций) в центральных областях свидетельствовал, согласно идеологии системных взаимоотношений (А.В. Завьялов, 1990), о возрастании напряженности с ограничением функциональных резервов в системах, генерирующих θ -ритм в условиях патологии, то есть лимбических системах главным образом гиппокампе (Е.А. Жирмунская, 1991). У пациентов с ЧМТ снижение межполушарной интеграции тета-ритма отражало функциональную недостаточность лимбических структур. Не менее информативными являлись различия характеристик МПКГ «быстрого» бета-ритма в лобных и центральных отделах коры, выявленные в обеих группах. Значительный рост интеграции β_2 -активности, характерный для пациентов 1-й группы, и тенденции к росту уровня β_2 -МПКГ у больных 2-й группы отражали разную степень активации ретикулярной формации стволовых структур мозга: выраженную при ОНМК и недостаточную — при ЧМТ.

Различия морфоструктурных и функциональных нарушений корковых и подкорковых образований головного мозга при мозговом инсульте и тяжелой ЧМТ предопределяли различия фармакореспонсивности, формирующихся у пациентов обеих исследуемых групп в ответ на введение препарата Цереброкурин®. Для больных с ЧМТ было характерным: а) снижение дельта- и бета-2-частотной межполушарной (O_1O_2) интеграции, что свидетельствовало о частичном снятии чрезмерных восходящих влияний ретикулярной формации ствола; б) рост показателей МПКГ альфа- и особенно альфа-1-частотного диапазона в симметричных центральных (C_3C_4) отделах коры, что являлось отражением роста функциональной активности диэнцефальных образований; в) увеличение уровней δ - и β_1 -МПКГ в симметричных лобных (Fp_1Fp_2) отделах, что являлось отражением усиления влияний на кору со стороны базальных корковых регулирующих систем; г) тенденции к нарастанию сочетанности темпоральных областей — рост показателей δ -, β_1 - и β_2 -МПКГ, что традиционно трактуется как результат активации гиппокампальных структур и большего их синхронизирующего влияния на формирование межполушарного взаимодействия; д) в симметричных центральных областях были зафиксированы сильные обратные корреляционные связи

($r \leq -0,85$) между динамикой показателей МПКГ δ - и $\alpha 1$ -частотных диапазонов, α - и $\alpha 1$ -ритмов, α - и β -волновых активностей. Такое «разобшение» изменений показателей межполушарной когерентности ЭЭГ отражает, возможно, одновременную активацию различных «этажей» регулирующих систем мозга — от нижележащих стволовых до корковых медиобазальных.

В 1-й группе преобладали симметричные реакции II типа, при которых достоверное ($p < 0,05$) увеличение суммарной мощности (1-я группа реакций — 21 % всех ЭЭГ-изменений у пациентов с ОНМК) свидетельствовало о снижении активирующих подкорковых влияний на кору, а уменьшение СМ (2-я группа реакций — 50 % всех ЭЭГ-реакций у больных с ОНМК) — об активации восходящих влияний ретикулярной формации. У пациентов с ЧМТ реакции II типа 1-й группы, отражающие снижение уровня активности ретикулярной формации, отмечались только у троих исследуемых, всегда асимметрично, в то время как ЭЭГ-изменения II типа 2-й группы, характеризующие усиление подкорковых влияний на кору, составляли более 30 % всех реакций. Но доминировали у пациентов с ЧМТ ЭЭГ-изменения III типа (более 50 % ЭЭГ-изменений) с преимущественной активацией α -ритма (III тип, 2-я группа) и с ростом уровня мощности β -диапазона (III тип, 3-я группа), которые отражали корковые процессы пространственно-временной реорганизации ЭЭГ в ответ на воздействие Цереброкурина®. Можно сказать, что максимальный ЭЭГ-эффект применения данного препарата был зафиксирован на том уровне регуляторных мозговых систем, которые изначально отличались наиболее выраженной степенью дисфункции.

Для пациентов с ОНМК типичными были: а) снижение «межлобной» ($Fp_1 Fp_2$) когерентности θ - и $\alpha 1$ -диапазонов, что отражало уменьшение напряженности в регуляторной системе диэнцефального уровня; б) рост уровня «межцентральной» ($C_3 C_4$) когерентности альфа-диапазона, отражающий достаточный уровень функциональной активности диэнцефальных образований; в) увеличение «межокципитальной» ($O_1 O_2$) когерентности δ -, $\beta 1$ - и $\beta 2$ -диапазонов, что является ЭЭГ-коррелятом активации стволовых отделов, преимущественно каудальных; г) снижение ($p < 0,05$) показателей θ -, $\beta 1$ - и $\beta 2$ -МПКГ симметричных височных отделов ($T_3 T_4$), что свидетельствовало об уменьшении активности лимбических образований; д) сочетанность (высокие прямые корреляционные связи) изменений показателей когерентности различных частотных диапазонов в симметричных точках обеих гемисфер, что свидетельствует о глобальном влиянии на формирование пространственно-временной структуры ЭЭГ неспецифических регулирующих структур мозга, что характерно для гипоталамических отделов.

1. Грубые изменения ЭЭГ-паттернов, выявленные у пациентов с ОНМК и ЧМТ, были обусловлены значительными морфоструктурными изменениями коры больших полушарий, о чем свидетельствовало резкое увеличение коэффициентов — 1-го $((\delta + \theta + \beta 1)/(\alpha + \beta 2))$, 9-го (δ/α) и 11-го (δ/θ) .

2. При тяжелой ЧМТ уровень морфоструктурных корковых нарушений был выше, чем при мозговом инсульте, о чем свидетельствуют различия уровней интегральных коэффициентов в обеих группах пациентов и различия показателей внутрислоушарной когерентности, в частности неспецифической.

3. У пациентов обеих групп в левом полушарии преобладало снижение уровней когерентности в коротких внутрислоушарных парах Fp_1C_3 , Fp_1T_3 и T_3C_3 .

4. Рост значений ВПКГ, выявленный после применения препарата Цереброкурин[®], отражает восстановление типичной для нормы пространственно-временной организации биопотенциалов.

5. Разнонаправленность изменений ВПКГ бета-ритма связана с активацией или угнетением спектральной мощности бета-диапазона и отражает раздражение или снижение неокортикального тонуса. Причем рост мощности бета-частотного диапазона коррелирует с усилением глутаматергических возбуждающих влияний в структурах мозга. Подобные тенденции изменений ВПКГ после введения Цереброкурина[®] следует рассматривать как признаки симпатико- или парасимпатикотонии.

6. Для пациентов с ЧМТ установлено нарастание дезинтеграции только «медленных» дельта- и тета-ритмов в лобно-височной (Fp_1T_3) и центрально-височной парах (T_3C_3). Подобные тенденции изменений ВПКГ характеризуют триггерную роль восстановления сочетанности активности височных и центральных отделов доминирующего полушария, т.е. моторно-речевой зоны коры.

7. В задних отделах правой гемисферы — в центрально-окципитальной паре (C_4O_2) — у исследуемых 2-й группы преобладали снижение когерентности медленных частотных ритмов и рост сочетанности быстрых — альфа- и бета-волновых ритмов. У пациентов 1-й группы в задних отделах правого полушария (C_4O_2), наоборот, чаще было выявлено увеличение когерентности дельта- и тета-ритмов.

8. Изменения ВПКГ в ответ на введение препарата Цереброкурин[®] зафиксированы у пациентов с ОНМК в лобно-височной (Fp_2T_4) паре, где отмечались обязательные и противоположные изменения уровней α -ВПКГ — рост и снижение.

9. Выраженная динамика показателей ВПКГ в правой гемисфере по сравнению с левым полушарием, выявленная у пациентов обеих иссле-

дующих групп, связана с более тесным функциональным взаимодействием правого полушария с дизенцефальными структурами и активацией именно этих подкорковых образований у больных с ОНМК и ЧМТ под влиянием препарата Цереброкурин®.

10. Одним из неспецифических стресс-механизмов мозга является смена при стрессе доминирования полушарий (Л→П). Поэтому значимая «правополушарная» реакция на введение Цереброкурина®, одним из компонентов которой было выраженное повышение внутриполушарной интеграции ЭЭГ-ритмов, являлась признаком адекватных саногенетических процессов в условиях стресса при ОЦН различного генеза.

11. Различия фармакореакций, формирующихся у пациентов в ответ на введение препарата Цереброкурин®, обусловлены различиями морфоструктурных и функциональных нарушений корковых и подкорковых образований головного мозга при мозговом инсульте и тяжелой ЧМТ. Максимальный ЭЭГ-эффект применения Цереброкурина® был зафиксирован на том уровне регуляторных мозговых систем, которые изначально отличались наиболее выраженной степенью дисфункции.

Таким образом, отечественный препарат Цереброкурин® занимает достойное место в лечении органической патологии центральной нервной системы детей и взрослых, имеет ряд преимуществ перед медикаментозной ноотропной терапией, в том числе выработку стойкого клинического эффекта.

В отношении Цереброкурина® в настоящее время исследователи выделяют следующие аспекты его механизма действия [338–340]:

1. Нейротрофическая стимуляция — этот механизм обеспечивает жизнеспособность, дифференцировку нервной клетки, повышает ее устойчивость к повреждению. В связи с этим снижается смертность в острый период инсульта; препарат препятствует развитию цитотоксического отека мозга, защищает высокоспециализированные пирамидные клетки гиппокампа, ограничивает образование свободных радикалов после церебральной ишемии, улучшает микроциркуляцию головного мозга.

2. Нейромодуляторный эффект — проявляется в улучшении поведенческих реакций, памяти, обучаемости.

3. Метаболическая регуляция — оказывает протективное действие, защищая нервную клетку от молочнокислого ацидоза и улучшая утилизацию ею кислорода.

С учетом того, что в патогенезе нейродегенеративных заболеваний значительная роль принадлежит митохондриальной дисфункции, гиперэкспрессии генов раннего реагирования, инициации нейроапоптоза (см. выше), нами была предпринята попытка в условиях эксперимента

изучить влияние Цереброкурина® на данные изменения и сопоставить эффект данного препарата с другими нейропептидными лекарственными средствами (кортексин, семакс).

Экспериментальные исследования были выполнены на 100 половозрелых самцах монгольских песчанок. Острое нарушение мозгового кровообращения моделировали путем односторонней перевязки сонной артерии. Характер экспрессии гена *c-fos* исследовали не только на модели ОНМК, но и на моделях хронического иммобилизационного стресса, алкоголизма.

Проведенные нами экспериментальные исследования также показали достаточно высокую эффективность Цереброкурина® в условиях моделирования ишемии головного мозга на монгольских песчанках. Курсовое назначение Цереброкурина® крысам линии Вистар с двусторонней перевязкой общих сонных артерий (моделирование ОНМК) приводило к значительному снижению (в среднем на 67 %) процессов окислительной деструкции белков в суспензии митохондрий нейронов сенсомоторной зоны коры мозга. Подобное антиоксидантное действие Цереброкурина® объясняет и его позитивное влияние на процессы митохондриальной дисфункции в условиях моделирования ОНМК. Так, была выявлена способность Цереброкурина® тормозить открытие митохондриальной циклоспорин-А-зависимой поры на 4-е сутки модельной патологии (рис. 27). Важно отметить, что данный эффект Цереброкурина® продемонстрировал и в опытах *in vitro* при введении в инкубационную смесь, содержащую митохондрии нейронов гиппокампа, ионов Ca^{++} (0,6 мМ) и нейротоксина — метилфенилпиридиния (МФП) (0,4 мМ) (рис. 28). Как видно на рис. 27, Цереброкурин® по своему влиянию на исследуемые показатели статистически достоверно превышал таковые показатели кортексина, семакса.

Позитивное действие Цереброкурина® в отношении функциональной активности митохондрий мозга выражалось и в нормализации энергетического обмена. Так, при введении Цереброкурина® в головном мозге животных с ОНМК наблюдалось увеличение продукции АТФ в окислительных реакциях, о чем свидетельствовало увеличение содержания малата, повышение активности митохондриальной малатдегидрогеназы и цитохром-С-оксидазы. Цереброкурин® влиял не только на продукцию энергии, но и на ее транспорт и утилизацию, о чем свидетельствовало повышение активности митохондриальной и цитоплазматической креатинфосфокиназы. Важным моментом в действии Цереброкурина® на энергетический обмен в условиях ишемии мозга было значительное снижение продукции лактата и, возможно, лактат-ацидоза (табл. 48).

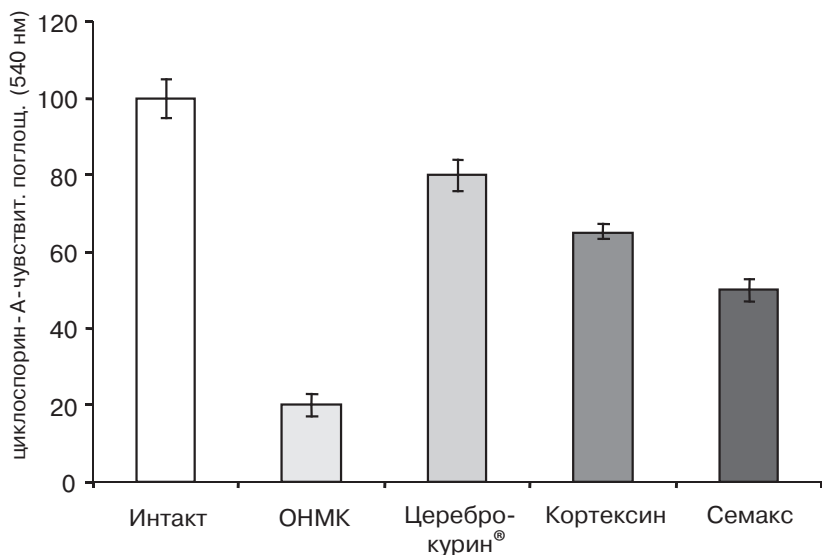


Рисунок 27. Влияние Цереброкурина® (0,0050 мл/кг) на открытие митохондриальной поры нейроцитов крыс с ОНМК (4-е сутки)

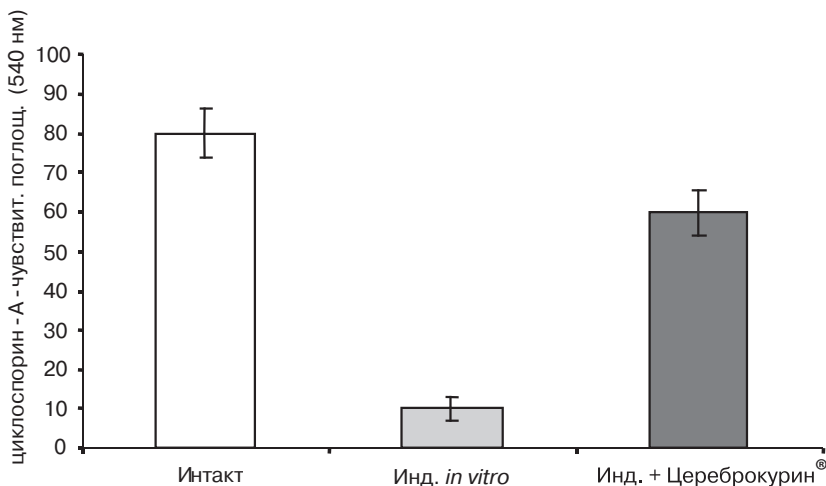


Рисунок 28. Влияние Цереброкурина® (0,400 мл) на индуцированное Ca^{++} (0,6 мМ) и МФП (0,4 мМ) открытие митохондриальной поры нейроцитов in vitro

Таблица 48. Показатели окислительной продукции энергии в головном мозге на 4-е сутки ОНМК

Исследуемые показатели	ОНМК (контроль)	ОНМК + Цереброкурин®	Интакт
АТФ, мкм/г	1,00 ± 0,05	1,89 ± 0,07 P _{ST} < 0,05	2,77 ± 0,11
Лактат, мкм/г	7,45 ± 0,11	4,87 ± 0,11 P _{ST} < 0,05	2,61 ± 0,12
Малат, мкм/г	0,18 ± 0,01	0,45 ± 0,01 P _{ST} < 0,05	0,38 ± 0,02
Малатдегидрогеназа, мкм/г/мин	5,34 ± 0,12	7,64 ± 0,10 P _{ST} < 0,05	8,17 ± 0,08
цКФК, мкм/мг/мин	0,801 ± 0,010	1,117 ± 0,03	1,347 ± 0,020
мКФК, мкм/мг/мин	0,412 ± 0,020	0,775 ± 0,010 P _{ST} < 0,05	0,845 ± 0,05
Цитохром-С-оксидаза, мкм/мг/мин	3,11 ± 0,20	4,932 ± 0,100	5,89 ± 0,10

Примечания: цКФК — цитоплазматическая креатинфосфокиназа; мКФК — митохондриальная креатинфосфокиназа.

Одним из ключевых моментов в нейропротективном эффекте Цереброкурина®, кортексина, семакса оказалась их способность нормализовать экспрессию гена *c-fos* в условиях моделирования ОНМК, хронического иммобилизационного стресса, алкоголизма.

Проведенные нами экспериментальные исследования показали достаточно высокую способность нейропептидов влиять на экспрессию генов раннего реагирования *c-fos* и связанные с ней процессы апоптической гибели нейроцитов на различных модельных патологиях.

Так, лечебно-профилактическое введение Цереброкурина®, кортексина и семакса животным при моделировании хронического иммобилизационного стресса приводило к достоверному снижению ($p < 0,01$) числа *fos*-позитивных нейронов в СА1 зоне гиппокампа по сравнению с контрольной группой животных. Как видно на рис. 29 и 30, наиболее активным нейропептидом оказался Цереброкурин®, который снижает количество *fos*-позитивных нейронов более чем на 70 % по отношению к контролю.

За счет подавления экспрессии генов раннего реагирования *c-fos* Цереброкурин®, кортексин и семакс способны в определенной степени влиять на процессы апоптической гибели нейрона, в условиях стресса. Это подтверждается нашим исследованием содержания антиапоптического белка Bcl-2 в СА1 зоне гиппокампа. Введение нейропептидов увеличивало количество белка Bcl-2 в СА1 зоне гиппокампа по сравнению с контрольной группой животных ($p \leq 0,01$), при этом эффект Цереброкурина® статистически достоверно ($p \leq 0,01$) превышал показатели кортексина и семакса [108].

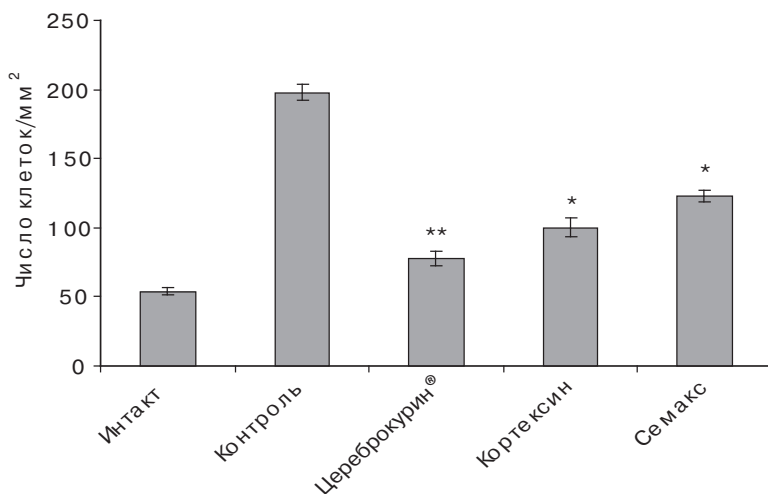
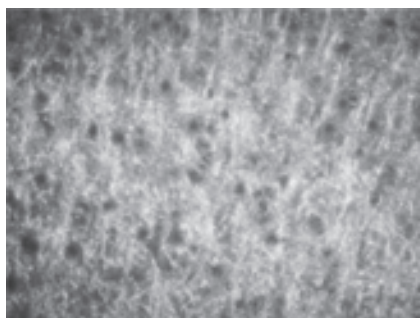
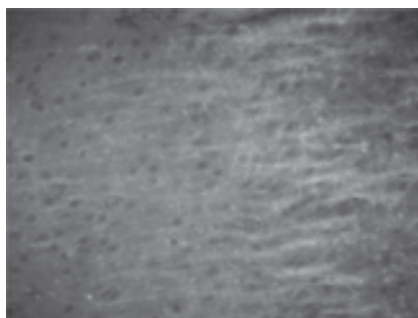


Рисунок 29. Влияние нейропептидов на гиперэкспрессию генов раннего реагирования *c-fos* в условиях хронического иммобилизационного стресса

Примечания: * — $p \leq 0,05$ по отношению к контролю; ** — $p \leq 0,05$ по отношению к кортексину, семаксу.



а



б

Рисунок 30. Экспрессия белка *c-fos* в нейронах CA1 зоны гиппокампа у животных с ХИС. Реакция непрямо́й иммунофлюоресценции (первичные антитела *c-fos* (Sigma Chemical, USA), вторичные антитела — флуоресцент, конъюгированный с козьими Ig (Sigma Chemical, USA). Изображение флуоресцентного микроскопа Axioskop (Zeiss, Германия), видеокамера СОНУ-4922 (США)

Примечания: а) экспрессия белка *c-fos* в нейронах CA1 зоны гиппокампа контрольной группы животных; б) экспрессия белка *c-fos* в нейронах CA1 зоны гиппокампа крыс с введением Цереброкурина®.

Защитное действие Цереброкурина[®], кортексина, семакса проявлялось в восстановлении когнитивных функций животных, что выражалось увеличением латентного времени захода животных в темный отсек (рис. 31).

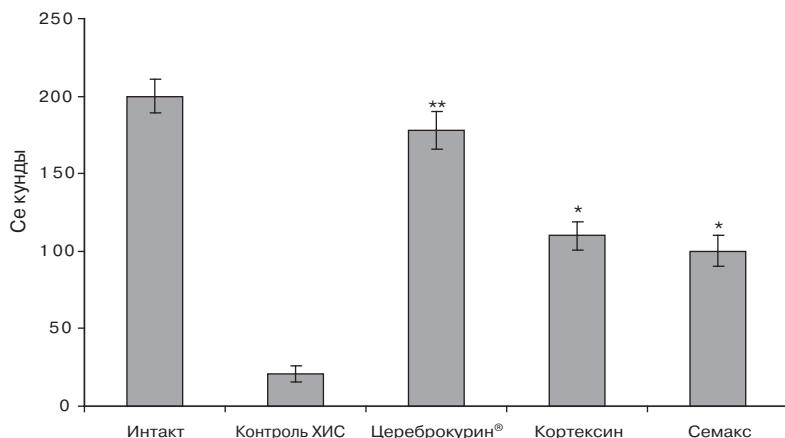


Рисунок 31. Влияние нейропептидов на воспроизведение УРПИ у крыс, перенесших ХИС

Примечания: * — $p \leq 0,05$ по отношению к контролю; ** — $p \leq 0,05$ по отношению к кортексину, семаксу.

Как нами было описано выше, 30-дневное введение крысам алкоголя вызывало снижение экспрессии генов раннего реагирования *c-fos*, приводя при этом к нарушению процессов обучения и памяти. Курсовое назначение нейропептидов приводило к увеличению количества *c-fos*-позитивных нейронов в СА1 зоне гиппокампа по отношению к контрольной группе (рис. 32). Важно отметить, что увеличение экспрессии гена *c-fos* под влиянием Цереброкурина[®] протекало на фоне восстановления когнитивных функций алкоголизованных животных (рис. 33).

В условиях моделирования ишемического повреждения головного мозга (ОНМК) нейропептиды также продемонстрировали способность на 21-е сутки (восстановительный период) нормализовать экспрессию гена *c-fos*. Данный эффект нейропептидов является одним из главных звеньев их церебропротективного действия — за счет усиления экспрессии гена *c-fos* изменялся морфологический тип гибели нейронов, переключаясь на более «мягкий» апоптотический путь. Апоптотическая гибель нейронов является оптимальным, упорядоченным процессом прекращения жизнедеятельности деструктивно измененных нейронов, при котором стабилизируются клеточные мембраны, содержимое клеток утилизируется путем образования апоптотических телец и их фагоцитоза,

без развития воспалительной реакции. На рис. 34 видно, что наиболее активным оказался Цереброкурин®, увеличивая количество c-fos белка в нейронах на 50 % по отношению к контролю. Следует отметить, что при ишемическом повреждении головного мозга введение нейропептидов приводило не к гиперэкспрессии генов, а к их нормализации [117].

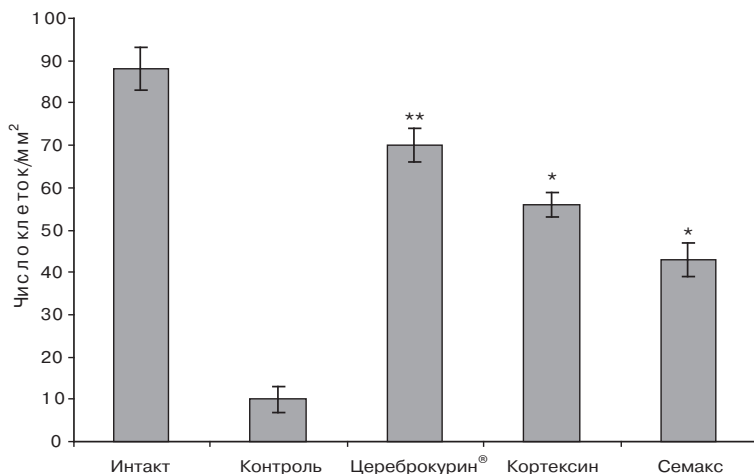


Рисунок 32. Влияние нейропептидов на экспрессию генов раннего реагирования c-fos у крыс в условиях 30-дневного введения этанола

Примечания: * – $p \leq 0,05$ по отношению к контролю; ** – $p \leq 0,05$ по отношению к кортексину, семаксу.

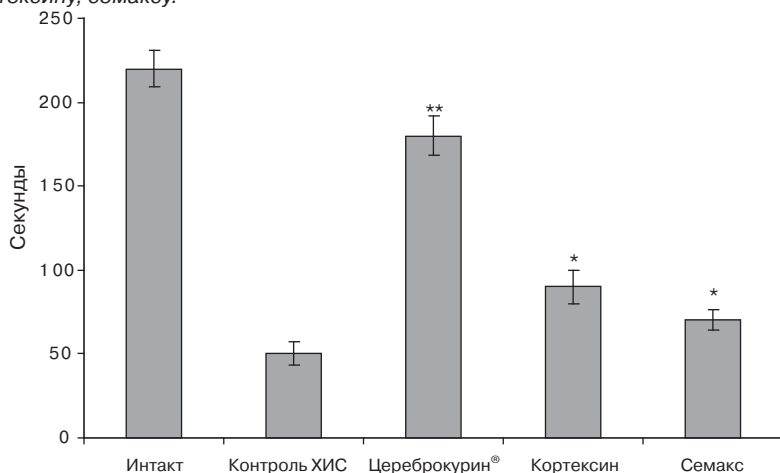


Рисунок 33. Влияние нейропептидов на воспроизведение УРПИ у крыс с 1-месячным введением этанола

Примечания: * – $p \leq 0,05$ по отношению к контролю; ** – $p \leq 0,05$ по отношению к кортексину, семаксу.

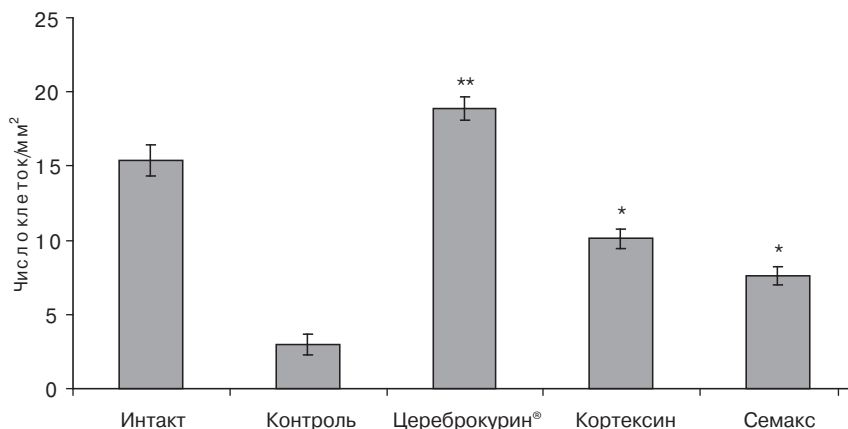


Рисунок 34. Содержание c-fos белка в нейрочитах крыс с моделированием ишемии головного мозга на 21-е сутки эксперимента

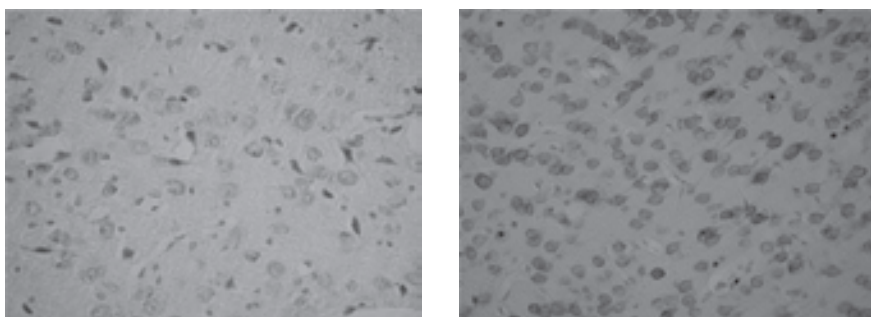
Примечание: * — $p \leq 0,05$ по отношению к контролю; ** — $p \leq 0,05$ по отношению к кортексину, семаксу.

Вопрос о значении апоптоза в условиях ишемии головного мозга остается спорным, однако все больше фактов свидетельствует в его пользу [108]. В отличие от апоптоза некроз клетки — более грубое разрушение, которое сопровождается вакуолизацией, резким набуханием клетки, лизисом мембран, выходом клеточного содержимого в межклеточное пространство. Это сопровождается усилением синтеза воспалительных интерлейкинов и цитокинов, развитием воспаления. В зависимости от степени экспрессии ген c-fos регулирует процессы апоптоза/некроза. Нормализация экспрессии данного гена под влиянием нейропептидов при ишемическом повреждении нейронов на 21-е сутки приводила к увеличению количества глиальных клеток и нейронов в коре головного мозга, а также к повышению их морфофункциональной активности (увеличение содержания РНК) (табл. 49; рис. 35).

Таблица 49. Влияние нейропептидов на нейроны коры головного мозга крыс с экспериментальной ишемией на 21-е сутки

Экспериментальные группы животных	Плотность нейронов, число клеток/мм ²	Площадь тел нейронов, мкм ²	Содержание РНК в нейронах, ЕОП
Интакт	1292 ± 34	74,87 ± 1,32	9,72 ± 0,14
Контроль (ишемия)	980 ± 19	51,70 ± 1,08	5,1 ± 0,3
Ишемия + Цереброкурин®	1307 ± 22*	70,82 ± 0,72*	9,17 ± 0,17*
Ишемия + кортексин	1100 ± 11*	65,12 ± 0,94*	7,49 ± 0,28*
Ишемия + семакс	1112 ± 10*	66,87 ± 1,08*	7,10 ± 0,15*

Примечание: * — $p \leq 0,05$ по отношению к контролю.



а

б

Рисунок 35. Морфофункциональное состояние нейронов коры головного мозга крыс с экспериментальной ишемией на 21-е сутки. Окраска галлоцианин-хромовыми квасцами по Эйнарсону. Увеличение в 100 раз

Примечания: а) контрольная группа животных (ишемия, 21-е сутки); б) Цереброкурин® + ишемия (21-е сутки).

Нейропротективное действие Цереброкурина® в условиях эксперимента проявлялось восстановлением когнитивных функций экспериментальных животных, что выражалось в увеличении латентного времени захода животных в темный отсек, а также в снижении неврологической симптоматики по шкале McGrow (рис. 36).

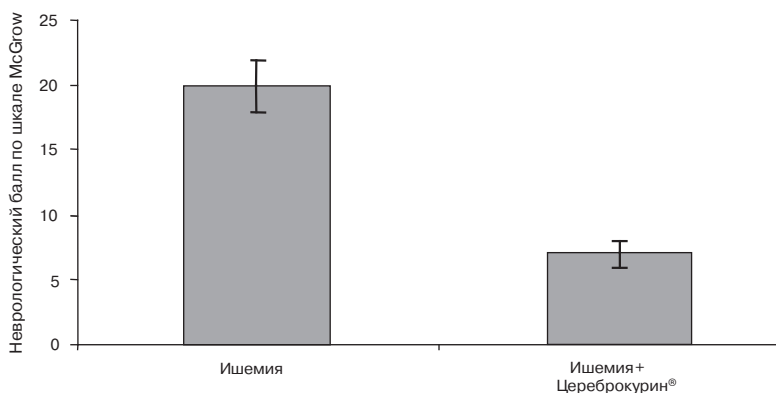


Рисунок 36. Влияние Цереброкурина® на неврологическую симптоматику животных с ОНМК

Таким образом, отечественный препарат Цереброкурин®, как показал ряд клинических исследований, занимает достойное место

в лечении органической патологии центральной нервной системы детей и взрослых, имеет ряд преимуществ перед медикаментозной ноотропной терапией, в том числе выработку стойкого клинического эффекта.

Кроме того, проведенные экспериментальные исследования показали явное преимущество данного препарата перед другими нейропептидами относительно влияния на процессы нейроапоптоза, митохондриальной дисфункции, регуляцию экспрессии гена *c-fos*. По нашему мнению, именно данные эффекты Цереброкурина® определяют его сильный и стойкий нейротрофический и нейропротективный эффекты.

Резюмируя имеющиеся данные, можно рассматривать новый оригинальный препарат Цереброкурин® как высокоактивный ноотроп, первичный и вторичный нейропротектор, ярко подтверждающий пептидергическую концепцию нейропротективного эффекта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сковрцова В.И. Механизмы повреждающего действия церебральной ишемии и нейропротекция // Вестник РАМН. — 2003. — № 11. — С. 74-81.
2. Григорова И.А. Патогенетические механизмы ишемического церебрального инсульта // Лік. справа. — 1998. — № 1. — С. 58-65.
3. Жулев Н.М., Яковлев Н.А., Кандыба Д.В., Сокуренок Г.Ю. Инсульт экстракраниального генеза. Руководство для врачей. — СПб.: МАПО, 2004. — 587 с.
4. Гусев Е.И., Сковрцова В.И., Журавлева Е.Ю. и др. Механизмы повреждения ткани мозга на фоне острой фокальной церебральной ишемии и нейропротективная терапия в остром периоде ишемического инсульта // Международный медицинский журнал. — 1999. — № 1. — С. 54-51.
5. Зозуля І.С., Боброва В.І. Гострі порушення мозкового кровообігу як критичні стани в невропатології // Укр. неврологічний журнал. — 2006. — № 1. — С. 5-8.
6. Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов (молекулярные механизмы, пути предупреждения и лечения). — М.: Медицина, 1989. — 368 с.
7. Hartman A., Yatsu F., Kushinsky E. Cerebral ischemia and basic therapy. — Berlin: Spriger-Verlag, 2000. — 514 p.
8. Iadecola C. Mechanisms of cerebral ischemic damage / Cerebral ischemia. — New Jersey: Humana Press, 1999. — P. 3-33.
9. Kriegelstein J., Oberpichler-Schwenk H. Pharmacology of cerebral ischemia. — Stuttgart: Medpharm Scientific, 2000. — 548 p.
10. Лук'янчук В.Д., Савченкова Л.В., Бібік О.Ю. Окисний гомеостаз мозку при ішемії мозку і досвід експериментальної фармакотерапії // Журнал АМН України. — 2001.— Т. 7, № 4. — С. 647-659.
11. Беленічев І.Ф., Мазур І.А., Стець В.Р. та ін. Функціональні і патобіохімічні зміни мозкової тканини за умов експериментальної ішемії та їх корекції сумішшю тіотриазоліну та пірацетаму // Фізіол. журн. — 1998. — Т. 44, № 3. — С. 16-19.
12. Yanagitani S., Miyazaki H., Nakahashi Y. Ischemia induces metallothionin III expression neurons of rat brain // J. Life Sci. Article. — 1999. — V. 64, № 8. — P. 707-715.
13. Dhar-Mascareno M., Sacramo J.M. Hypoxia-reoxygenation-induced mitochondrial damage and apoptosis in human endothelial cells // Free Radic. Biol. Med. — 2005. — V. 38, № 10. — P. 1548-1554.
14. Pearce W.J. Mechanisms of hypoxic cerebral vasodilatation // Pharmacol. Ther. — 1995. — V. 65, № 1. — P. 9-12.
15. Yoshida S., Abe K. Influence of transient ischemia on lipid-soluble antioxidants, free fatty acids and energy metabolites in rat brain // Brain Res. — 2002. — V. 245, № 5. — P.307-316.
16. Cao W., Carney J.M. Oxygen free radical involvement in ischemia and reperfusion injury to brain // Neurosci. Lett. — 2000. — V. 88, № 4. — P. 233-238.

17. Турпаев К.Т. Активные формы кислорода и регуляция активности генов (обзор) // Биохимия. — 2002. — Т. 67, № 3. — С. 339-352.
18. Болдырев А.А., Куклей М.Л. Свободные радикалы в нормальном и ишемическом мозге // Нейрохимия. — 1996. — Т. 13. — С. 271-278.
19. Колесник Ю.М., Беленичев И.Ф., Ганчева О.В. Сигнальная роль активных форм кислорода в регуляции физиологических функций // Патология. — 2005. — Т. 2, № 1. — С. 4-10.
20. Губський Ю.І., Беленічев І.Ф., Коваленко С.І. та ін. Основні шляхи утворення активних форм кисню в нормі та при ішемічних патологіях // Совр. пробл. токсикол. — 2004. — № 2. — С. 8-16.
21. Биленко М.В., Тельпухов В.И., Чуракова Т.О. и др. Влияние ишемии и реперфузии головного мозга крыс на процессы перекисного окисления липидов и защитный эффект антиоксидантов // Бюл. экспертн. биол. — 1988. — № 4. — С. 394-396.
22. Дунаев В.В., Губский Ю.И., Беленичев И.Ф. и др. Церебропротекторные эффекты антиоксидантов при нейроиммуноэндокринных нарушениях, связанных с токсическим действием кислородных радикалов // Совр. пробл. токсикол. — 2004. — № 1. — С. 33-39.
23. Witko-Sarsat V., Friedlander M. Advanced oxidation protein products as novel markers of oxidative stress in ischemia // J. Neurochem. — 2000. — V. 22, № 6. — P. 342-350.
24. Беленічев І.Ф., Губський Ю.І., Левицький Є.Л. та ін. Антиоксидантна система захисту організму (огляд літератури) // Совр. пробл. токсикол. — 2002. — № 3. — С. 24-31.
25. Halliwell B., Auroma O. Molecular Biology of Free Radicals in Human Diseases. — London: OICA Intl (St. Lucia), 1999. — 352 p.
26. Болдырев А.А. Окислительный стресс и мозг // Соросовский образовательный журнал. — 2001. — № 4. — С. 21-28.
27. Paul V.N., Chopra K., Kulkarni S.K. Prooxidant role of histidine in hypoxic stressed mice and Fe³⁺-induced lipid peroxidation // Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol. — 2000. — V. 22, № 7. — P. 551-555.
28. Савченкова Л.В. Взаимосвязь между перекисным окислением липидов, антиоксидантной системой и содержанием цАМФ и цГМФ в организме животных при гипоксическом синдроме с гипертермией // Укр. биохим. журн. — 1995. — № 6. — С. 102-105.
29. Grabb M.C., Choi D.W. Ischemic tolerance in murine cortical cell culture: critical role for NMDA receptors // J. Neurosci. — 1999. — V. 19, № 5. — P. 1657-1662.
30. Akaike N. Distribution of different types of calcium channels in the brain structures // Neurophysiology. — 1997. — V. 29, № 4-5. — P. 297-306.
31. Губський Ю.І. Токсическая гибель клетки: свободно-радикальное повреждение ДНК и апоптоз // Лікування та діагн. — 2001. — № 4. — С. 8-11.
32. Губський Ю.І., Беленічев І.Ф., Павлов С.В. и др. Токсикологические последствия окислительной модификации белков при различных патологических состояниях (обзор литературы) // Совр. пробл. токсикол. — 2005. — № 3. — С. 20-26.

33. Giulivi C., Davies V.J. Dityrosine and tyrosine oxidation products are endogenous markers for the selective proteolysis of oxidatively modified red blood cell hemoglobin by protease // *J. Biol. Chem.* — 1998. — V. 12, № 11. — P. 8759-8762.
34. Heinecke J., Li W. Dityrosine a specific marker of oxidation, is synthesized by the myeloperoxidase-hydrogen peroxide system of human neutrophils and macrophages // *J. Biol. Chem.* — 1999. — V. 25, № 11. — P. 4069-4079.
35. Дубинина Е.Е., Гавровская С.В., Кузьмич Е.В. Окислительная модификация белков: окисление триптофана и образование битирозина в очищенных белках с использованием системы Фентона // *Биохимия.* — 2002. — Т. 67, № 3. — С. 413-421.
36. Дубинина Е.И., Бурмистров С.О., Ходов Д.А., Портов И.Г. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод ее определения // *Вопр. мед. химии.* — 1995. — Т. 41, № 1. — С. 24-26.
37. Болдырев А.А. Введение в биохимию мембран. — М.: Высшая школа, 1986. — С. 77-78.
38. Синицкая Н.С., Хавинсон В.Х. Роль пептидов в свободнорадикальном окислении и старении организма // *Успехи совр. биол.* — 2002. — Т. 122, № 6. — С. 557-568.
39. Флеров М.А., Герасимова И.А., Раицкая В.В. Перекисное окисление липидов в стриатуме крыс при стрессе после введения кортизола // *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова.* — 2002. — Т. 88, № 7. — С. 881-885.
40. Cao W., Carney J.M. Oxygen free radical involvement in ischemia and reperfusion injury to brain // *Neurosci. Lett.* — 2000. — V. 88, № 4. — P. 233-238.
41. Соколовский В.В. Тиолдисульфидные соотношения крови как показатель состояния неспецифической резистентности организма. — СПб., 1996. — 30 с.
42. Davies M.J., Fu S., Wang H., Dean R.T. Stable markers of oxidant damage to proteins and their application in the study of human disease // *Free Radic. Biol. Med.* — 1999. — V. 27, № 11-12. — P. 1151-1163.
43. Вьюшина А.В., Герасимова И.Г., Флеров М.А. Перекисное окисление белков сыворотки крови у крыс, селективированных по скорости выработки условного рефлекса активного избегания в норме и при стрессе // *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* — 2002. — Т. 133, № 3. — С. 286-288.
44. Дубініна О.Ю. Окиснювальний стрес і окиснювальна модифікація білків // *Мед. хімія.* — 2001. — Т. 3, № 2. — С. 5-11.
45. Sinner C., Kaehler S.T., Philippu A., Singewald N. Nitric oxide is involved in the modulation of serotonin release in rat locus coeruleus in vivo // *N. Pharmacol.* — 2000. — V. 61, № 4. — P. 276.
46. Максимович Н.Е., Зинчук В.В., Маслаков Д.А. Системный анализ эффектов различных модуляторов L-аргинин — NO системы на состояние окислительного стресса у крыс с ишемией головного мозга // *Проблемы интеграции функций в физиологии и медицине: Материалы*

- конференции с межд. участием. — Мн.: ПЧУП «Бизнесофсет». — 2004. — С. 231-232.
47. Максимович Н.Е., Зинчук В.В., Маслаков Д.А. Показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в плазме крови крыс с ишемией-реперфузией головного мозга при введении L-аргинина и различных ингибиторов NO-синтаз // *Белорусский медицинский журнал.* — 2004. — № 4. — С. 67-69.
48. Дубинина Е.Е., Гавровская С.В., Кузьмич Е.В. Окислительная модификация белков: окисление триптофана и образование битирозина в очищенных белках с использованием системы Фентона // *Биохимия.* — 2002. — Т. 67, № 3. — С. 413-421.
49. Дубинина Е.Е., Морозова М.Г., Леонова Н.В. Окислительная модификация белков в плазме крови больных с психическими нарушениями // *Вопр. мед. химии.* — 2000. — № 4. — С. 52-57.
50. Дубинина Е.Е., Ковругина С.В., Солитернова И.Б. и др. Окислительный стресс — одна из возможных причин развития сосудистой деменции у пожилых людей // *Успехи геронтол.* — 2000. — № 4. — С. 97-101.
51. Флеров М.А., Вьюшина А.В., Герасимова И.Г. Перекисное окисление белков новорожденных крыс, подвергшихся пренатальному стрессу // *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* — 2004. — Т. 13, № 7. — С. 42-45.
52. Вьюшина А.В., Вайдо А.И., Герасимова И.Г. и др. Различия в процессах перекисного окисления белков у беременных крыс, селектированных по порогу возбудимости нервной системы // *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* — 2002. — Т. 133, № 2. — С. 292-294.
53. Губский Ю.И. Токсическая гибель клетки: свободно-радикальное повреждение ДНК и апоптоз // *Лікування та діагн.* — 2001. — № 4. — С. 8-11.
54. Пескин А.В. Взаимодействие активного кислорода с ДНК (обзор) // *Биохимия.* — 1997. — Т. 62, вып. 12. — С. 1571-1578.
55. Губський Ю.І., Левицький Е.Л. Перекисно-антиоксидантний механізм регуляції активності хроматину // *Журн. АМН України.* — 1997. — Т. 3, № 2. — С. 275-281.
56. Хватова Е.М., Сидоркина А.Н. Нуклеотиды мозга. — М.: Медицина, 1987. — 260 с.
57. Vemuganti R., Dempsey R.I., Bowen K.K. Inhibition of intercellular adhesion molecule-1 protein expression by antisense oligonucleotides is neuroprotective after transient middle cerebral artery occlusion in rat // *Stroke.* — 2004. — V. 35, № 1. — P. 179-184.
58. Paul V.N., Chopra K., Kulkarni S.K. Prooxidant role of histidine in hypoxic stressed mice and Fe³⁺-induced lipid peroxidation // *Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol.* — 2000. — V. 22, № 7. — P. 551-555.
59. Самойлов М.О. Реакция нейронов мозга на гипоксию. — Л.: Наука, 1985. — 185 с.
60. Dhar-Mascareno M., Sacramo J.M. Hypoxia-reoxygenation-induced mitochondrial damage and apoptosis in human endothelial cells // *Free Radic. Biol. Med.* — 2005. — V. 38, № 10. — P. 1548-1554.

61. Buttini M., Sauter A. Induction of interleukin-1 beta mRNA after cerebral ischemia in the rat // *Mol. Brain Res.* — 2003. — V. 23, № 7. — P. 126-134.
62. Glenberg A.M. Component-level theory of effects of spacing of repetitions on recall and recognition // *Memory Cognition.* — 1999. — V. 15, № 12. — P. 92-112.
63. Cadenas E., Davies K.J.A. Mitochondrial Free Radical Generation Oxidative Stress and Aging // *Free Radic. Biol. Med.* — 2000. — V. 29, № 3-4. — P. 222-230.
64. Альбертс Б., Брей Д., Льюис Дж., Рэфф М., Робертс К., Уотсон Дж. Молекулярная биология клетки: В 3 т.: Пер. с англ. — 2-е изд. — М.: Мир, 1994. — Т. 1. — 517 с.
65. Buttke T.M., Sadstrom P.A. Oxidative stress as a mediator of apoptosis // *Immunol. Today.* — 1994. — 15. — P. 7-14.
66. Stoian I., Oros A., Moldoveanu E. Apoptosis and free radicals // *Biochem. Mol. Med.* — 1996. — 59. — P. 93-97.
67. Панасенко О.О., Ким М.В., Гусев Н.Б. Структура и свойства малых белков теплового шока // *Успехи биол. химии.* — 2003. — Т. 43. — С. 59-98.
68. Carmody R.J., Cotter T.G. Signalling apoptosis a radical approach // *Redox Rep.* — 2001. — 6. — P. 77-90.
69. Cornford P.A., Dodson A.R., Parsons K.F., Desmond A.D. et al. // *Cancer Res.* — 2000. — № 60. — P. 7099-7105.
70. De Jong W.W., Leunissen J.A., Voorter C.E // *Mol. Biol. Evol.* — 1993. — № 10. — P. 103-126.
71. Deretic D., Aebersold R.H., Morrison H.D., Papermaster D.S // *J. Biol. Chem.* — 1994. — № 269. — P. 16853-16861.
72. Feil I.K., Malfois M., Hendle J., van Der Zandt H. // *J. Biol. Chem.* — 2001. — № 276. — P. 12024-12029.
73. Онуфриев В.В., Степаничев М.Ю., Митрохина О.С. и др. Влияние окислительного стресса на активность синтазы оксида азота мозга *in vitro* и *in vivo* // *Рос. физиол. журн.* — 1999. — Т. 85, № 4. — С. 531-537.
74. Беленічев І.Ф., Дмитряков В.О., Беляєва О.О. та ін. Роль оксиду азоту в регулюванні фізіологічних функцій у нормі та при ішемічній патології // *Військова медицина України.* — 2002. — Т. 2, № 3. — С. 48-59.
75. Atlante A. Glutamate neurotoxicity in rat cerebellar granule cells: a major role for xanthine oxidase in oxygen radical formation // *J. Neurochem.* — 1997. — V. 68, № 4. — P. 2038-2045.
76. Dimatteo M.A., Loweth A.C., Thomas S. Superoxide, nitric oxide, peroxynitrite and cytokine combinations all cause functional impairment and morphological changes in rat islets of Langerhans and insulin secreting cell lines, but dictate cell death by different mechanisms // *Apoptosis.* — 1997. — № 2. — P. 164-169.
77. Lin K.T., Xue J.Y., Sun F.F. Reactive oxygen species participate in peroxynitrite-induced apoptosis in HL-60 cells // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1997. — № 230. — P. 115-121.

78. Kehrer J.P. Cause-effect of oxidative stress and apoptosis // *Teratology*. — 2000. — 62. — P. 235-246.
79. Strick A.T., Hogg N., Thomas J.P. Nitric oxide donor compounds inhibit the toxicity of oxidized low-density lipoprotein to endothelial cells // *FEBS Lett.* — 1995. — 361. — P. 291-294.
80. Escargueilbane I., Meilhac O., Pieraggi M.T. Oxidized LIOLS induced massive apoptosis of cultured human endothelial cells through a calcium-dependent pathway prevention by aurointricalboxylic acid // *Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol.* — 1997. — 17. — P. 331-339.
81. Richter C., Frei B. Ca^{2+} release from mitochondria induced by pro-oxidants // *Free Radic. Biol. Med.* — 1988. — 4. — P. 365-375.
82. Carmody R.J., Cotter T.G. Signalling apoptosis a radical approach // *Redox Rep.* — 2001. — 6. — P. 77-90.
83. Лю Б.Н. Кислородно-перекисная концепция апоптоза и возможные варианты его механизма // *Усп. совр. биологии.* — 2001. — Т. 121, № 5. — С. 488-501.
84. Estevez A.G., Spear N., Manuel S.M. Nitric oxide and superoxide contribute to motor neuron apoptosis induced by trophic factor deprivation // *J. Neurosci.* — 1998. — 18. — P. 923-931.
85. Sandstrom P.A., Tobbey P.W. Lipid hydroperoxides induce apoptosis in T cell displaying a HIV-associated glutathione peroxidase deficiency // *J. Biol. Chem.* — 1994. — 269. — P. 798-804.
86. Um H.D., Orenstein J.M., Wahl S.M. Fas mediated apoptosis in human monocytes by a reactive oxygen intermediate dependent pathway // *J. Immunol.* — 1996. — 156, № 9. — P. 3469-3477.
87. Gopalakrishna R., Jaken S. Protein kinase C signaling and oxidative stress // *Free Radic. Biol. Med.* — 2000. — 28. — P. 1349-1361.
88. Lo Y.Y., Cruz T.F. Involvement of reactive oxygen species in cytokine and growth factor induction of C-fos expression of chondrocytes // *J. Biol. Chem.* — 1995. — 270, № 2. — P. 11727-11730.
89. Kohno T., Yamada Y., Hata T. Relation of oxidative stress and glutathione to CD 95 (FAS/APO-1)-mediated apoptosis of adult T cell leukemia cells // *J. Immunol.* — 1996. — 156, № 12. — P. 4722-4728.
90. Bjorkerud B. Contrary effects of lighting and strongly oxidized LDL with potent promotion of growth versus apoptosis on arterial smooth muscle cells // *Arterioscl. Thrombosis Vasc. Biol.* — 1996. — 16. — P. 416-424.
91. Скулачев В.П. Феноптоз: запрограммированная смерть организма // *Биохимия.* — 1999. — Т. 64, № 12. — С. 1679-1688.
92. Maulik N., Yoshida T., Das D.K. Oxidative stress developed during the reperfusion of ischemic myocardium induces apoptosis // *Free Radic. Biol. Med.* — 1998. — 24. — P. 869-875.
93. Fulda S., Susin S.A., Kroemer G. Molecular aspects of apoptosis induced by anticancer drugs in neuroblastoma cells // *Cancer Res.* — 1998. — 58. — P. 4453-4460.
94. Xie Y.W., Wolin M.A. Role of nitric oxide and its interaction with superoxide in the suppression of cardiac muscle mitochondrial respiration. Involvement in response to hypoxia/reoxygenation // *Circulation.* — 1996. — 94. — P. 2580-2586.

95. Zoratti M., Szabo I. The mitochondrial permeability transition // *Biochem. Biophys. Acta.* — 1995. — 1241, № 2. — P. 139-176.
96. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Основы общей патологии. — СПб., 2000 — Часть 2: Основы патохимии. — 384 с.
97. Галкин М.А., Сыроешкин А.В. Кинетический механизм реакции синтеза АТФ, катализируемый митохондриальной F₀-F₁-АТФазой // *Биохимия.* — 1999 — Т. 64, вып. 10. — С. 1393-1403.
98. Марри Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл В. Биохимия человека: В 2 т.: Пер с англ.: — М.: Мир, 1993. — Т. 1. — 384 с.
99. Скулачев В.П. Эволюция биологических механизмов запасаения энергии // *Соросовский образовательный журнал.* — 1997. — № 5. — С. 11-19.
100. Лукьянова Л.Д., Дудченко А.М. Регуляторная роль митохондриальной дисфункции при гипоксии и ее взаимодействие с транскрипционной активностью // *Вестн. РАМН.* — 2007. — № 2. — С. 3-13.
101. Залесский В.Н., Великая Н.В. Методы ранней диагностики апоптоза in vitro, in vivo для оценки хронических токсикантов // *Совр. пробл. токсикол.* — 2006. — № 1. — С. 78-82.
102. Иванов И.В., Гроза Н.В., Мягкова Г.И. Методы диагностики апоптоз-зависимых состояний // *Биохимия.* — 1999. — № 64. — С. 869-882.
103. Herdegen F., Skene P., Bauhr M. The c-Jun transcription factor-bipotential mediator of neuronal death, survival and regeneration // *TINS.* — 1997. — V. 20. — P. 373-376.
104. Erdtmann-Vourliotis M., Mayer P., Linke R. et al. // *Mol. Brain Res.* — 1999. — V. 72, № 1. — P. 1-16.
105. Завалишин И.А., Захарова М.Н. Оксидантный стресс — общий механизм повреждения при заболеваниях центральной нервной системы // *Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова.* — 1996. — № 2. — С. 111-114.
106. Agrawal S., Agrawal A., Doughty B., Gerwitz A., Blenis J. Cutting Edge: different toll-like receptor agonists instruct dendritic cells to induce distinct Th responses via differential modulation of extracellular signal-regulated kinase-mitogen-activated protein kinase and c-Fos // *J. Immunol.* — 2003. — V. 171. — P. 4984-4989.
107. Janknecht R. Regulation of the c-fos promoter // *Immunobiology.* — 1995. — V. 193. — P. 137.
108. Беленичев И.Ф., Колесник Ю.М., Павлов С.В., Абрамов А.В., Бухтиярова Н.В. Митохондриальная дисфункция при церебральной патологии. Нейропротекция Цереброкурином // *Международный неврологический журнал.* — 2008. — № 4(20). — С. 23-29.
109. Okazaki K., Sagata N. The Mos/MAP kinase pathway stabilize c-Fos by phosphorylation and augments its transforming activity in NIH 3T3 cells // *EMBO J.* — 1995. — V. 14. — P. 5048.
110. Colotta F., Polentarutti N., Sironi M., Mantovani A. Expression and involvement of c-fos and c-jun protooncogenes in programmed cell death by growth factor deprivation in lymphoid cell lines // *J. Biol. Chem.* — 1992. — V. 267. — P. 18278-18283.

111. Tulchinsky E. Fos family members: regulation, structure and role in oncogenic transformation // *Histol. Histopathol.* — 2000. — V. 15. — № 3. — P. 921-928.
112. Wagner B., Hayes T., Hoban C., Cochran B. The SIF binding element confers sis/PDGF inducibility onto the c-fos promoter // *EMBO J.* — 1990. — V. 9. — № 13. — P. 4477-4484.
113. Roffler-Tarlov S., Gibson J., Tarlov E., Stolarov J., Chapman D., Alexiou M., Papaioannou V. Programmed cell death in the absence of c-Fos and c-Jun // *Development.* — 1996. — V. 122. — P. 1-9.
114. Schorpp-Kistner M., Herrlich P. The AP-1 family of transcription factors: structure, regulation and functional analysis in mice // *Oncogene.* — 2001. — V. 20. — P. 29-52.
115. Sheng M., Greenberg M.E. The regulation and function of c-fos and other immediate early genes in the nervous system // *Neuron.* — 1990. — 4(4). P. 477-485.
116. Анохин К.В. Молекулярные сценарии консолидации долговременной памяти // *ЖВНД.* — 1997. — Т. 47, вып. 2. — С. 262-286.
117. Александров Ю.И., Греченко Т.Н., Гаврилов В.В. и др. Закономерности формирования и реализации индивидуального опыта // *ЖВНД.* — 1997. — Т. 1, № 2. — С. 34-45.
118. Erdtmann-Vourliotis M., Mayer P., Riechert U. et al. // *Mol. Brain Res.* — 1998. — V. 61, № 1-2. — P. 51-61.
119. Hartbauer M., HutterPaier B., Skofitsch G., Windisch M. Antiapoptotic effects of the peptidergic drug Cerebrolysin on primary cultures of embryonic chick cortical neurons // *J. Neural. Transm.* — 2001. — 108. — P. 459-473.
120. Jariel-Encontre I., Salvat C., Steff A., Pariat M., Acquaviva C., Furstoss O., Piechaczyk M. Complex mechanisms for c-fos and c-jun degradation // *Mol. Biol. Rep.* — 1997. — V. 24. — P. 51.
121. Holtzman D.M., Deshmukh M. Caspases: a treatment target for neurogenerative disease // *Nature Medicine.* — 1997. — V. 3. — P. 954-955.
122. Беленичев И.Ф., Павлов С.В., Губский Ю.И., Левицкий Е.Л., Бабенко Л.П. Влияние производного хиназолина на экспрессию генов раннего реагирования, процессы свободнорадикального окисления в тканях головного мозга при хроническом иммобилизационном стрессе // *Современные проблемы токсикологии.* — 2007. — № 2. — С. 41-44.
123. Беленичев И.Ф., Горбачева С.В., Дунаев В.В., Бухтиярова Н.В. Фармакологическая коррекция поврежденных нейронов сенсомоторной зоны фронтальной коры в условиях экспериментального нарушения мозгового кровообращения // *Эксперим. и клинич. фармакол.* — 2007. — Т. 70, № 6. — С. 13-16.
124. Чекман І.С., Беленічев І.Ф., Горчакова Н.А. та ін. Магнієвмісні препарати: фармакологічні властивості, застосування. — Запоріжжя; Київ: Вид-во ЗДМУ, 2007. — 124 с.
125. Манухина Е.Б., Мальшев И.Ю. Стресс-лимитирующая система оксида азота // *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова.* — 2000. — Т. 86, № 10. — С. 1283-1291.

126. Бондаренко О.Н. Роль оксида азота в центральных дофаминергических механизмах эмоционального стресса: Автореф. дис... канд. биол. наук / НИИ общ. патол. и патофизиол. РАМН. — М., 2002. — 24 с.
127. Пшенникова М.Г., Бондаренко Н.А., Шимкович М.В. Оксид азота как фактор генетически детерминированной устойчивости к стрессовым повреждениям и адаптационной защиты // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 2001. — Т. 132, № 11. — С. 510-513.
128. Sinner C., Kaehler S.T., Philippu A., Singewald N. Nitric oxide is involved in the modulation of serotonin release in rat locus coeruleus in vivo // N. Pharmacol. — 2000. — V. 61, № 4. — P. 276.
129. Kishimoto J., Tsuchiya T., Emson P.C., Nakayama Y. Immobilization-induced stress activates neuronal nitric oxide synthase (nNOS) mRNA and protein in hypothalamic-pituitary-adrenal axis in rats // Brain Res. — 1996. — № 720. — P. 159-171.
130. Leza J.C., Salas E., Sawicki G. The effect of stress on homeostasis in JCR-*LA-cp* rats: the role of nitric oxide // Pharmacol. Exp. Ther. — 1998. — № 286. — P. 1397-1403.
131. Rivier C. Role of nitric oxide and carbon monoxide in modulating the ACTH response to immune and nonimmune signals // Neuroimmunomodulation. — 1998. — № 5. — P. 203-213.
132. Ignarro L.G. Endothelium-derived oxide: actions and properties // FASEB. — 1989. — № 3. — P. 31-36.
133. Rivier C., Shen G.H. In the rat, endogenous nitric oxide modulates the response of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis to interleukin-1 beta, vasopressin, and oxytocin // J. Neurosci. — 1994. — № 14. — P. 1985-1993.
134. Hu Shu-fang, Liu Guang-xiong, Wang Hui-li. Xibei guofang yixue zazhi // Med. J. Nat. Def. Forces Northwest China. — 2003. — № 2. — P. 127-128.
135. Wang Xiao-yin, Li Cai-lian, Liu Ping-fa. Xinxiang yixueyan xuebao // J. Xinxiang Med. Coll. — 2002. — V. 19, № 2. — P. 90-91.
136. Armstead W.M. Nitric oxide contributes to opioid release from glia during hypoxia // Brain Res. — 1998. — № 813. — P. 398-401.
137. Malyshev I.Yu., Malugin A.V., Golubeva L.Yu. et al. Nitric oxide donor induces HSP70 accumulation in the heart and in cultured cells // FEBS Letters. — 1996. — № 391. — P. 167-170.
138. Ховряков А.В., Кругляков П.П., Айрапетянц М.Г., Сосунов С.А. Влияние NO-синтазы на поведенческие и структурные изменения головного мозга при хроническом стрессе // Морфология. — 2002. — Т. 121, № 2-3. — С. 167.
139. Досенко В.Є., Загорій В.Ю., Мойбенко О.О. Патологічні аспекти генетичного поліморфізму ендотеліальної NO-синтази // Фізіол. журнал. — 2002. — Т. 48, № 6. — С. 86-101.
140. Dobashi K., Pahan K., Chahal A., Singh I. Modulation of endogenous antioxidant enzymes by nitric oxide in rat C-6 glial cells // J. Neurochem. — 1997. — № 68. — P. 1806-1903.

141. Pataki I., Telegdey G. Further evidence that nitric oxide modifies acute and chronic morphine actions in mice // *Eur. J. Pharmacol.* — 1998. — № 51. — P. 157-162.
142. Brann D.W., Bhat G.K., Lamar C.A., Mahesh V.B. Gaseous Transmitters and neuroendocrine regulation // *Neuroendocrinology.* — 1997. — № 65. — P. 385-395.
143. Маленюк Е.Б., Аймашев Н.П., Манухина Е.Б. и др. Вовлечен ли оксид азота в адаптационную защиту органов от стрессорных повреждений? // *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* — 1998. — Т. 126, № 9. — С. 274-277.
144. Paul V., Jayakumar A.R. A role of nitric oxide as an inhibitor of gamma-aminobutyric acid transaminase in rat brain // *Brain Res. Bull.* — 2000. — № 51. — P. 43-46.
145. Зозуля И.С., Мартынюк В.Ю., Майструк О.А. Нейропротекторы, ноотропы, нейрометаболиты в интенсивной терапии поражений нервной системы. — К., 2005. — 130 с.
146. Черний В.И., Ельский В.Н., Городник Г.А., Колесников А.Н. Острая церебральная недостаточность. — Донецк, 2007. — 511 с.
147. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. — М.: Медицина, 2001. — 328 с.
148. Беленичев И.Ф. Особенности патохимических изменений и активности свободно-радикальных процессов в тканях головного мозга при моделировании острых нарушений мозгового кровообращения // *Акт. питания фармац. та мед. науки і практ.* — 1998. — 2(2). — С. 16-19.
149. Воронина Т.А. Гипоксия и память. Особенности эффектов и применения ноотропных препаратов // *Вестн. РАМН.* — 2000. — № 9. — С. 531-537.
150. Пирадов М.А. Нейрореаниматология инсульта: состояние проблемы // *Вестник РАМН.* — 2003. — № 12. — С. 68-70.
151. Chapman C.A., Olanov C.W. Neuroprotective approaches to the treatment of neurodegenerative disorders. — London: Academic Press Limited, 2002. — 360 p.
152. Суслина З.А., Федорова Т.Н., Максимова М.Ю. Антиоксидантная терапия при ишемическом инсульте // *Журн. неврол. и психиатр.* — 2000. — Т. 100, № 10. — С. 34-38.
153. Скворцова В.И., Гудкова В.В., Иванова Г.Е. Принципы ранней реабилитации больных с инсультом // *Инсульт.* — 2002. — № 7. — С. 28-33.
154. Громова О.В., Никонов А.А. Роль и значение магния в патогенезе заболеваний нервной системы // *Журнал неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова.* — 2002. — Т. 102, № 12. — С. 62-66.
155. Беленічев І.Ф., Горбачова С.В., Головкін В.В., Бухтіярова Н.В. Вплив композиції «Магнелонг», гліцину, емоксипіну та пірацетаму на розвиток оксидативного стресу в мозку шурів з гострими порушеннями мозкового кровообігу (ішемічний інсульт) // *Мед. хімія.* — 2006. — Т. 8, № 3. — С. 107-110.

156. Горбачева С.В., Беленичев И.Ф., Кучеренко Л.И., Бухтиярова Н.В., Ткаченко Г.И. Сравнительная оценка нейропротективного действия глицина, солей магния, тиотриазолина в некоторых их комбинациях в условиях моделирования ишемического инсульта // Вісник Вінницького національного медичного університету. — 2007. — № 11. — С. 757-758.
157. Астахов А. Гліццид КМП: просто амінокислота чи універсальні ліки проти стресу? // Ліки України. — 2004. — № 1. — С. 35-36.
158. Гарибова Т.Л., Галаева И.П., Воронина Т.А. и др. Эффект нооглютилы у крыс с интрацеребральной посттравматической гематомой (гемморагическим инсультом) // Эксперим. и клинич. фармакол. — 2003. — № 3. — С. 18-22.
159. Губский Ю.И., Беленичев И.Ф., Левицкий Е.Л. и др. Влияние тиотриазолина, глицина, магния и их комбинаций на ответ генома и показатели антиоксидантной активности в коре головного мозга крыс с церебральной ишемией // Современные проблемы токсикологии. — 2007. — № 3. — С. 61-65.
160. Diener H.C., Cortens M., Ford G. et al. Lubeluzole in acute ischemic stroke treatment: A double-blind study with an 8-hour inclusion window comparing a 10-mg daily dose of lubeluzole with placebo // Stroke. — 2000. — № 31(11). — P. 2543-2551.
161. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Платонова И.А. Терапия ишемического инсульта // Consilium Medicum. — 2003. — Т. 5, № 8. — С. 21-29.
162. Ritola L., Malinen E. A double-blind comparison of carbamazepine and clomethiazole in the treatment of alcohol withdrawal syndrome // Acta Psychiat. Scand. — 1981. — № 64. — P. 254-259.
163. Boldyrev A.A. Carnosine as a modulator of endogenous Zn²⁺ effects // TRENDS in Pharmacological Sciences. — 2001. — V. 22, № 3. — P. 112-113.
164. Сергеев В.П., Шимановский Н.Л., Петров В.И. Рецепторы физиологически активных веществ. — Волгоград: Семь Ветров, 1999. — 640 с.
165. Григорова И.А. Патогенетические механизмы ишемического церебрального инсульта // Лік. справа. — 1998. — № 1. — С. 58-65.
166. Бельенский М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. — Л.: Гос. издательство мед. литературы, 1963. — 152 с.
167. Jinsferg M.D. New strategies to prevent neural damage from ischemic stroke. — New York: MA, 1996. — 440 p.
168. Kreglstein J., Oberpichler-Schwenk H. Pharmacology of cerebral ischemia. — Stuttgart, Germany: Wissenschaftliche Verlags gesellschaft, 2002. — 585 p.
169. Davenport R., Dennis M. Neurological emergencies: acute stroke // J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. — 2000. — V. 68, № 3. — P. 277-288.
170. Ciani E. Inhibition of free radical production or free radical scavenging protects from the excitotoxic cell death mediated by glutamate in cultures of cerebellar granule neurons // Brain Res. — 1996. — V. 728, № 11. — P. 1-6.

171. Von Lubitz D.K., Lin R.C., McKenzie R.J. et al. A novel treatment of global cerebral ischaemia with a glycine partial agonist // *Eur. J. of Pharmacol.* — 1992. — V. 219, № 1. — P. 153-158.
172. Corney J.M., Tatsuno T., Floyd R.A. The role of oxygen radicals in ischemic brain damage: Free radical production, protein oxidation, and tissue dysfunction // Kriglstein J., Oberprichler-Schwenk H. *Pharmacology of cerebral ischemia.* — Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1998. — P. 321-337.
173. Березин Б.Д., Ениколопян Н.С. *Металлопорфирины.* — М.: Наука, 1988. — 160 с.
174. Буров Ю.В., Косой М.Ю., Ганьшина Т.С. Изменение поведенческих и электрофизиологических показателей у крыс при нарушении мозгового кровообращения // *Бюл. эксперим. биол. и мед.* — 1987. — № 8. — С. 144-146.
175. Совченкова Л. В. Деякі аспекти енергетичного обміну в тканині мозку при гіпоксичному синдромі та фармакокорекції // *Ліки.* — 1999. — № 3-4. — С. 59-62.
176. Луценко Р.В. Пірацетам, мексидол та церебролізин у корекції порушень обміну глюкози за умов гострого стресу // *Ліки.* — 2001. — № 5-6. — С. 97-100.
177. Ярош О.К., Дудко О.Т. Комбінована дія аміналону та пірацетаму на процеси пам'яті й інші функції ЦНС // *Ліки.* — 2003. — № 1-2. — С. 59-65.
178. Середенин С.Б., Мелкумян Д.С., Вальдман Е.А. Влияние афобазола на содержание BDNF в структурах мозга инбредных мышей с различным фенотипом эмоционально-стрессовой реакции // *Эксперим. и клинич. фармакол.* — 2006. — Т. 69, № 3. — С. 3-6.
179. Ахапкина В.И. Экспериментальная и клиническая фармакология препарата фенотропил // *Тезисы докладов XI Российского национального конгресса «Человек и лекарство», 19-23 апреля 2004.* — Москва. — С. 70.
180. Ахапкина В.И., Воронина Т.А. Спектр фармакологических эффектов фенотропила // *Фарматека.* — 2005. — № 13. — С. 19-25.
181. Момолов С.Н. Современные тенденции развития психофармакологии // *Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова.* — 1998. — № 5. — С. 12-19.
182. Антонова М.И., Прокопов А.А., Берлянд А.С. Количественный анализ фенотропила в биологических объектах методом газожидкостной хроматографии // *Химико-фармацевт. журн.* — 2003. — Т. 11, № 37. — С. 7-8.
183. Ахапкина В.И. Адаптогенное действие ноотропных лекарственных средств в экспериментальном стрессе у животных // *Фарматека.* — 2005. — № 13. — С. 19-25.
184. Ахапкина В.И. Адаптогенное действие ноотропных препаратов // *Рос. мед. журн.* — 2005. — № 3. — С. 40-43.
185. Ахапкина В.И., Воронина Т.А. Сравнительная характеристика ноотропной активности препарата фенотропил // *Тезисы докладов XI*

- Российского национального конгресса «Человек и лекарство», 19–23 апреля 2004. — Москва. — С. 70.
186. Краснов В.Н., Коханов В.П., Ахапкина В.И. Фенотропил как адаптогенное и ноотропное средство // Тезисы докладов XI Российского национального конгресса «Человек и лекарство», 19–23 апреля 2004. — Москва. — С. 615.
187. Вахов В.П., Ахапкина В.И. Использование фенотропила у лиц, работающих в напряженных экстремальных условиях // Тезисы докладов XI Российского национального конгресса «Человек и лекарство», 19–23 апреля 2004. — Москва. — С. 603.
188. Малюгин В.Н., Черпанов Е.Г., Ахапкина В.И. Изучение влияния препарата фенотропил на функциональное состояние и работоспособность в процессе учебно-тренировочной деятельности // Тезисы докладов XI Российского национального конгресса «Человек и лекарство», 19–23 апреля 2004. — Москва. — С. 617.
189. Разолов Н.А., Чижов А.Я., Потиевский Б.Г., Потиевская В.И. Нормобарическая гипокситерапия. Методические рекомендации для авиационных врачей. — М., 2002.
190. Португалов С.Н., Ахапкина В.И. Результаты применения фенотропила в практике спортивной медицины // Тезисы докладов XI Российского национального конгресса «Человек и лекарство», 19–23 апреля 2004. — Москва. — С. 621.
191. Бельская Г.Н., Деревянных Е.А., Макарова Л.Д., Крылова Л.Г., Попов В.Д. Опыт применения фенотропила у больных в остром периоде инфаркта головного мозга // Атмосфера. Нервные болезни. — 2005. — № 1. — С. 25-28.
192. Герасимова О.А., Чичановская Л.В., Слезкина Л.А. Клинико-иммунологические аспекты влияния фенотропила на последствия церебрального инсульта // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. — 2005. — № 5. — С. 63-64.
193. Савченко А.Ю., Захарова Н.С., Степанов И.Н. Лечение последствий органического поражения головного мозга фенотропилом // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. — 2005. — № 12. — С. 22-26.
194. Густов А.В., Смирнов А.А., Коршунова Ю.А., Андриянова Е.В. Фенотропил в лечении дисциркуляторной энцефалопатии // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. — 2006. — № 5. — С. 34-38.
195. Спасенков Б.А., Ахапкина В.И., Спасенков М.Г. Применение ноотропного препарата фенотропил в комплексной дисциркуляторной энцефалопатии // Тезисы докладов XI Российского национального конгресса «Человек и лекарство», 19–23 апреля 2004. — Москва. — С. 349.
196. Калинин П.П., Соловьев А.П. Опыт применения фенотропила при лечении астенического синдрома и вегетативных нарушений острого периода закрытой черепно-мозговой травмы. Отчет об апробации препарата в Главном клиническом госпитале Тихоокеанского флота. — Владивосток, 2005.

197. Чикина Е.С., Левин В.В. Черепно-мозговые травмы: применение современных ноотропных препаратов в острый период и при лечении посттравматической энцефалопатии // *Врач.* — 2005. — № 11. — С. 53-58.
198. Одинак М.М., Емельянов А.Ю., Ахапкина В.И. Применение фенотропила при лечении последствий черепно-мозговых травм // *Тезисы докладов XI Российского национального конгресса «Человек и лекарство»*, 19–23 апреля 2004. — Москва. — С. 278.
199. Алешина Н.В., Степанов В.П., Филипова С.Ю. Применение препарата фенотропил для лечения астенодепрессивных синдромов при отдаленных последствиях черепно-мозговых травм // *Трудный пациент.* — 2005. — № 5. — С. 15-18.
200. Селянина Н.В., Шутов А.А. Опыт применения фенотропила у больных с начальными проявлениями недостаточности мозгового кровоснабжения мозга // *Атмосфера. Нервные болезни.* — 2005. — № 4. — С. 30-32.
201. Ахапкина В.Н., Федин А.И., Аведисова А.С., Ахапкин Р.В. Эффективность фенотропила при лечении астенического синдрома хронической усталости // *Атмосфера. Нервные болезни.* — 2004. — № 3. — С. 28-31.
202. Колосова С.А., Воробьева О.В., Ахапкина В.И. Результаты клинических исследований применения фенотропила при лечении астенических расстройств психогенного генеза // *Тезисы докладов XI Российского национального конгресса «Человек и лекарство»*, 19–23 апреля 2004. — Москва. — С. 194.
203. Волошин В.М., Ахапкина В.И. Эффективность малых доз фенотропила в общесоматической практике // *Тезисы докладов XI Российского национального конгресса «Человек и лекарство»*, 19–23 апреля 2004. — Москва. — С. 112.
204. Иванец Н.Н., Ахапкина В.И. Применение Фенотропила у больных хроническим алкоголизмом // *Тезисы докладов XI Российского национального конгресса «Человек и лекарство»*, 19–23 апреля 2004. — Москва. — С. 169.
205. Александровский Ю.А., Аведисова А.С., Ахапкина В.И. Клинико-физиологическая оценка эффективности ноотропного препарата фенотропил в психиатрической практике // *Тезисы докладов XI Российского национального конгресса «Человек и лекарство»*, 19–23 апреля 2004. — Москва. — С. 59.
206. Беленічев І.Ф., Коваленко С.І., Дунаєв В.В. Антиоксиданти: сучасне уявлення, перспективи створення // *Ліки.* — 2002. — № 1. — С. 25-29.
207. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. — М.: Наука, 1972. — 252 с.
208. Floyd R.A. Interaction of α -phenyl-N-tert-butyl nitron and alternative electron acceptors with complex I indicates a substrate reduction site upstream from the rotenone binding site // *J. Neurochem.* — 2000. — V. 71, № 11. — P. 2549-2557.

209. Allan S.M., Parker L.C., Collins B. Cortical cell death induced by IL-1 is mediated via actions in the hypothalamus of the rat // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2000. — V. 97. — P. 5580-5585.
210. Янишевский С.Н., Одинак М.М., Вознюк И.А., Онищенко Л.С. Клиническая и морфологическая оценка эффективности препаратов с метаболической активностью при острой церебральной ишемии // Современные подходы к диагностике и лечению нервных и психических заболеваний. — СПб., 2000. — 458 с.
211. Xue D., Slivka A., Vuchan A.M. // Stroke. — 1998. — № 29. — P. 12-17.
212. Полевик И. В. Церебропротективные эффекты эмоксипина при моделировании мозговых сосудистых расстройств // Фармакол. вісн. — 1999. — № 5. — С. 29-33.
213. Поварова О.В., Гаритова Т.Л., Каленикова Е.И. Влияние фенил-*t*-бутилнитрона, мексидола и нооглютилы на зону поражения мозга и память крыс после окклюзии средней мозговой артерии // Эксперим. и клинич. фармакол. — 2004. — Т. 67, № 1. — С. 3-6.
214. Веселинский И.Ш., Сонник А.В. Применение корректоров ПОЛ и гемостаза в комплексном лечении больных с цереброваскулярными расстройствами // Журнал неврологии и психиатрии. — 1997. — Т. 97, № 2. — С. 51-54.
215. Vemuganti R., Dempsey R.J., Bowen K.K. Inhibition of intercellular adhesion molecule-1 protein expression by antisense oligonucleotides is neuroprotective after transient middle cerebral artery occlusion in rat // Stroke. — 2004. — V. 35, № 1. — P. 179-184.
216. Лавлинский А.Д. Реамберин (пострегистрационные клинические исследования 1999–2005 гг.). — СПб., 2005. — 143 с.
217. Левицкий Е.Л. Пути и механизмы реализации антиоксидантного эффекта в клетке // Фармакол. вісн. — 1998. — № 2. — С. 68-71.
218. Floyd R.A. Free radicals damage to protein and DNA: Mechanisms involved and relevant observations on brain undergoing oxidative stress // Ann. Neurol. — 2002. — V. 32, № 2. — P. 22-37.
219. Островская Р.У., Гудашева А.В., Воронина Т.А. Стратегия создания дипептидных нейропсихотропных лекарственных препаратов // Эксперим. и клинич. фармакол. — 2003. — Т. 66, № 2. — С. 15-19.
220. Беленічев І.Ф. Дослідження антиоксидантної та протиішемічної активності похідних 1-алкіл(карбоксіалкіл)-4-бензиліденаміно-1,2,4-триазолію броміду в умовах експериментальної ішемії головного мозку // Вісн. Запорізького держ. ун-ту. — 2002. — № 3. — С. 88-94.
221. Беленічев І.Ф. Дослідження церебропротективних властивостей деяких похідних 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіокарбонових кислот за умов моделювання ішемічного пошкодження головного мозку // Одеський мед. журн. — 1998. — № 4(48). — С. 5-9.
222. Беленічев І.Ф. Фармакокоррекция патобиохимических нарушений мозговой ткани в период моделирования острой ишемии и реперфузии мозговой ткани некоторыми производными 1,2,4-триазола // Акт. питання фармац. та мед. науки і практ. — Запоріжжя. — 1998. — Т. 2, вип. 2. — С. 10-16.

223. Болгов Д.М., Савченкова Л.В. Вплив тіотріазоліну на перебіг вільнорадикальних реакцій у структурах мозку щурів з компресійною травмою // Ліки. — 2001. — № 5–6. — С. 18-24.
224. Беленичев И.Ф., Коваленко С.И., Мазур И.А. и др. Классификация, механизмы действия и перспективы создания антиоксидантных средств (обзор) // Акт. питання фармац. та мед. науки і практ. — Запоріжжя. — 1999. — Вип. 4. — С. 61-75.
225. Лукьянчук В.Д., Савченкова Л.В. Антигипоксантаы: состояние и перспективы // Эксперим. и клинич. фармакол. — 1998. — № 4. — С. 72-79.
226. Павлов С.В., Беленичев И.Ф., Шабельник К.П., Коваленко С.И. Сравнительная оценка антиоксидантного и церебропротективного действия производного хиनाзолина (ПК-37), тиотриазолина и эмоксипина в условиях моделирования иммобилизационного стресса // Эксперим. та клінічна фізіол. і біохімія. — 2006. — № 2. — С. 25-32.
227. Павлов С.В., Беленічев І.Ф., Шабельник К.П., Коваленко С.І. Церебропротективна активність похідних (4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл) алкіл (арил) карбонових кислот в умовах гострого іммобілізаційного стресу // Ліки. — 2005. — № 5–6. — С. 51-55.
228. Беленичев И.Ф., Мазур И.А., Коваленко С.И. Некоторые аспекты противоишемического действия тиотризолина в условиях экспериментального нарушения мозгового кровообращения // Акт. питання фармац. та мед. науки і практ. — Запоріжжя. — 2002. — Вип. 8. — С. 43-48.
229. Омелянчик Л.О., Беленічев І.Ф., Бражко О.А. Вивчення антиоксидантної та протиішемічної дії 4-тіо похідних хінальдину на моделі гострого порушення мозкового кровообігу // Ліки. — 2000. — № 1–2. — С. 36-40.
230. Беленичев И.Ф., Дунаев В.В., Мазур И.А. и др. Состояние гематоэнцефалического барьера при инсультах у больных с артериальной гипертензией в условиях фармакокоррекции // Врач. дело. — 1995. — № 5–6. — С. 124-126.
231. Шабельник К.П., Коваленко С.І., Беленічев І.Ф. та ін. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості амідів (6-R-4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)алкіл (арил) карбонових кислот // Фармац. журн. — 2005. — № 6. — С. 38-45.
232. Kolesnik Y.M., Abramov A.V. Image analysis system for quantitative immunofluorescence measurement // Microscopy and Analysis. — 2002. — № 5. — P. 12-16.
233. Беленичев И.Ф., Мазур И.А., Чекман И.С. Влияние тиотриазолина на развитие нейроиммуноэндокринных нарушений, вызванных гиперпродукцией активных форм кислорода при ишемии головного мозга // Аллергология и иммунология. — 2006. — Т. 7, № 33. — С. 272-274.
234. Мазур И.А., Беленичев И.Ф., Чекман И.С., Волошин Н.А. и др. Метаболитотропные препараты. — Запорожье, 2007. — 304 с.
235. Беленічев І.Ф., Мазур І.А. Порівняльна оцінка антиоксидантної і протиішемічної дії тіотріазоліну і пірацетаму та їх комбінації за умов

- експериментальної ішемії головного мозку // Експерим. фізіологія та біохімія. — 2001. — № 4. — С. 59-65.
236. Резніченко Г.І. Ефективність застосування тіотриазоліну та пірацетаму в терапії хронічної плацентарної недостатності // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2004. — № 1. — С. 110-116.
237. Сапегин И.Д. Влияние тиотриазолина на кровоснабжение и кислородный режим мозга при моделировании действия общей вибрации // Эксперим. и клинич. фармакол. — 2001. — № 2. — С. 35-37.
238. Черний В.И., Городник Г.А., Островая Т.А. Применение тиоцетама при острой церебральной недостаточности различной этиологии // Запорож. мед. журн. — 2006. — Т. 1, № 5. — С. 123-126.
239. Чекман І.С. Метаболічні препарати в сучасній експериментальній та клінічній фармакології // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики: Зб. наук. ст. — Запоріжжя, 2002. — Вип. 8. — С. 11-17.
240. Дзяк Л.А. и др. Отчет НИР: «О проведении открытого исследования по изучению переносимости и предварительной оценке эффективности препарата «Тиоцетам», раствор для инъекций по 5 мл в ампулах производства АО «Галичфарм» в лечении дисциркуляторной энцефалопатии II стадии на фоне атеросклероза сосудов головного мозга» (Представлен в Фармакологический центр МЗ Украины). — Днепропетровск, 2004. — 37 с.
241. Дзяк Л.А., Зорин Н.А., Анин Е.А., Серета Д.А. Результаты клинического применения антиоксиданта тиотриазолина в комплексном лечении больных с тяжелой черепно-мозговой травмой // Акт. питання фармац. та мед. науки і практ. — Запоріжжя, 2002. — Вип. 8. С. 146-152.
242. Дзяк Г.В. Антитромболітична терапія при пароксизмальних порушеннях серцевого ритму // Доказова медицина та огляд консенсусів у лікуванні хвороб органів кровообігу: Вибрані лекції Української кардіологічної школи ім. М.Д. Стражеска. — К.: Максимов, 2003. — С. 76-92.
243. Дзяк Л.А., Сирко А.Г. Дозозависимая эффективность тиоцетама в лечении дисциркуляторной энцефалопатии II стадии на фоне атеросклероза сосудов головного мозга // Новости медицины и фармации. — 2006. — № 1-3. — С. 13-14.
244. Куцик Р.В., Зузук Б.М., Дьячок В.В. Каштан конский (Аналитические обзоры) // Провизор. — 2002. — № 4-7.
245. Кузнецова С.М., Кузнецов В.В., Воробей М.В. Влияние тиоцетама на функциональное состояние ЦНС у больных, перенесших ишемический инсульт // Здоров'я України. — 2005. — № 6. — С. 1-7.
246. Спасиченко П.В., Чайка Л.А. Эсцинат лизина — новый отечественный препарат для лечения отека мозга при острой черепно-мозговой травме // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. Матеріали III Національного конгресу анестезіологів України. — 2000. — № 1(Д). — С. 147-149.

247. Спасіченко П.В. Клінічні аспекти застосування L-лізину есцинату при черепно-мозкових травмах // Ліки України. — 2001. — № 7–8. — С. 33–36.
248. Усенко Л.В., Слива В.И., Криштафор А.А., Воротилицев С.М. Применение L-лизина эсцината при купировании локальных отеков в церебральной и спинальной нейрохирургии и реаниматологии // Новости медицины и фармации. — 2002. — № 7–8. — С. 3.
249. Черний В.И. и др. Применение препарата L-лизина эсцинат в нейрохирургии, неврологии, травматологии и ортопедии. — К., 2004. — 33 с.
250. Кардаш А.М., Черний В.И., Городник Г.А., Островой Е.Л. Лечение отека и набухания головного мозга L-лизином эсцинатом у пациентов с опухолями головного мозга // Український нейрохірургічний журнал. — 2003. — № 3(23). — С. 37–41.
251. Егоров А.А. Эндотелиотропные свойства L-лизина эсцината при моделировании ОНМК // Тезисы докладов II Международного молодежного медицинского конгресса. Санкт-Петербург, 5–7 декабря 2007 г. — С. 180.
252. Черний В.И. Острая энцефалопатия: причины, механизмы развития, принципы лечения // Лікування та діагностика. — 2004. — № 2. — С. 10–17.
253. ОАО «Киевмедпрепарат», Корпорация «Артериум». Сборник информационных материалов по лекарственным препаратам промоционной группы. — К., 2005. — Т. 2. — 32 с.
254. Стефанишин В.М. Клинические аспекты применения L-лизина эсцината: Сборник статей. — Львов: Сполом, 2002. — 24 с.
255. Рыбачук О.И., Калашников А.В. Применение L-лизина эсцината для лечения больных в клинике травматологии и ортопедии // Вісник ортопедії, травматології та протезування. — 2001. — № 3. — С. 3.
256. Поворознюк В.В., Шеремет О.Б. Использование L-лизина эсцината в реабилитации больных с остеохондрозом пояснично-крестцового отдела позвоночника // Вісник ортопедії, травматології та протезування. — 2003. — № 3. — С. 25–29.
257. Никонов В.В. и др. Патогенетические аспекты комбинированного применения L-лизина эсцината и мексидола при травматическом отеке мозга // Медицина неотложных состояний. — 2006. — № 4(5). — С. 71–72.
258. Усенко Л.В., Слива В.И., Криштафор А.А., Плющенко Ю.А. Новые возможности лечения отечного синдрома в клинике интенсивной терапии // Біль, знеболення і інтенсивна терапія. — 2004. — № 2(Д). — С. 512–514.
259. Слива В.И., Твердохлеб И.В., Плющенко Ю.А. и др. Эндотелиотропный эффект L-лизина эсцината в интенсивной терапии черепно-мозговой травмы у детей // Біль, знеболення і інтенсивна терапія. — 2005. — № 2(Д). — С. 46–47.
260. Усенко Л.В. и др. Отечный синдром: современные возможности интенсивной терапии // Медицина неотложных состояний. — 2006. — № 1(2). — С. 21–26.

261. Горидова Л. Застосування L-лізину есцинату в гострій фазі пост-травматичного періоду при закритій травмі опорно-рухового апарату // Ваше здоров'я. — 2001. — № 51. — С. 4.
262. Усенко Л.В. Интенсивная терапия отеочного синдрома в клинике реаниматологии, нейрохирургии и травматологии (методические рекомендации). — Днепропетровск, 2006. — 46 с.
263. Подмедичев Д.А., Бондаренко Н.А., Малышев И.Ю. и др. Оценка возможности избирательного ингибирования индуцибельной NO-синтазы с помощью неселективного ингибитора // Рос. физиол. журн. — 1998. — Т. 84, № 12. — С. 220-228.
264. Поскрипко Ю.А. Антирадикальна та антиокислювальна активність структурно модифікованих аналогів α -токоферолу // Ліки. — 1998. — № 2. — С. 76-80.
265. Арушанян Э.Б. Участие эпифиза в антистрессовой защите мозга // Успехи физиол. наук — 1996. — Т. 27. — С. 31-50.
266. Слепушкин В.Д., Савина Е.В., Золоев Г.К. Эпифиз и резистентность организма к экстремальным воздействиям // Патол. физиол. — 1983. — Т. 8. — С. 15-19.
267. Arendt J. Melatonin and the mammalian pineal gland. — London: Chapman and Hall, 1994. — 214 p.
268. Reiter R.J. The pineal gland: An important link to the environment // Int. Union. Physiol. Sci. — 1986. — V. 1. — P. 202-205.
269. Reiter R.J., Tan D.X., Leon J. et al. When melatonin gets of your nerves: its beneficial actions in experimental models of stroke // Exp. Biol. Med. — 2005. — V. 230. — P. 104-117.
270. Kilic E., Ozdemir Y.G., Bolay H. Pinealectomy aggravates and melatonin administration attenuates brain damage in focal ischemia // J. Cereb. Blood Flow Metabol. — 1999. — V. 19. — P. 511-516.
271. Manev H., Uz T., Kharlamov A. Increased brain damage after stroke or excitotoxic seizures in melatonin-deficient rats // FASEB J. — 1996. — V. 10. — P. 1546-1551.
272. Fiorina P., Lattuada G., Silvestrini C. et al. Disruption of nocturnal melatonin rhythm and immunological involvement in ischemic stroke patients // Scand. J. Immunol. — 1999. — V. 50. — P. 228-231.
273. Арушанян Э.Б. Участие эпифиза в действии психотропных средств // Эксперим. и клинич. фармакол. — 1994. — Т. 57. — С. 3-7.
274. Pei Z., Pang S.F., Cheung T.F. Administration of melatonin after onset of ischemia reduces the volume of cerebral infarction in a rat middle cerebral artery occlusion stroke model // Stroke. — 2003. — V. 34. — P. 770-775.
275. Beni S.M., Kohen R., Reiter R.J. et al. Melatonin-induced neuroprotection after closed head injury is associated with increased brain antioxidant and attenuated late phase activation of NF-kappaB and AP-1 // FASEB J. — 2004. — V. 18. — P. 149-151.
276. Messenge C., Margaill I., Verrecchia C. et al. Protective effect of melatonin in a model of traumatic brain injury in mice // J. Pineal Res. — 1998. — V. 25. — P. 41-46.

277. Bordet R., Devos D., Brique S. et al. Study of circadian melatonin secretion pattern at different stages of Parkinson's disease // *Clin. Neuropharmacol.* — 2003. — V. 26. — P. 65-72.
278. Catala M.D., Canete-Nicolas C., Iradi A. et al. Melatonin levels in Parkinson's disease: drug therapy versus electrical stimulation of the internal globus pallidus // *Exp. Gerontol.* — 1997. — V. 32. — P. 553-558.
279. Vaughan G.M., Bell R.D., Bovar R.M. Melatonin rhythm in parkinsonism treated with a dopamine agonist // Matthew C.D., Seamark R.S. (eds.). *Pineal Function.* — Amsterdam, 1981. — P. 19-25.
280. Арушанян Э.Б., Ованесов К.Б. Роль эпифиза в патогенезе депрессий // *Журн. высш. нервн. деят.* — 1991. — Т. 41. — С. 822-827.
281. Bradbury A.J., Kelly M.E., Smith J.A. Melatonin action in the midbrain can regulate forebrain dopamine function behaviorally and biochemically // *J. Steroid. Biochem.* — 1984. — V. 20. — P. 2-6.
282. Lynch Y., Wang P., Wurtman R.J. Increase in rat pineal melatonin content following L-DOPA administration // *Life Sci.* — 1973. — V. 12. — P. 145-151.
283. Wetzel H., Szegedi A., Benkert O. et al. Effects of dopamine receptor inhibition on the nocturnal secretion of melatonin and prolactin in man // *Acta endocrinol.* — 1990. — V. 122 (Suppl.). — P. 46.
284. Jin B.K., Shin D.J., Jeong M.J. et al. Melatonin protects nigral dopaminergic neurons from 1-methyl-4-phenylpyridinium (MPP) neurotoxicity in rats // *Neurosci. Lett.* — 1998. — V. 245. — P. 61-64.
285. Kim Y.S., Joo W.S., Meang S.H. et al. Protective effect of melatonin on 6-hydroxydopamine-induced neurotoxicity in rat // *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* — 1998. — V. 358, Suppl. 1. — P. R45.
286. Willis G.F., Robertson A.D. Recovery of experimental Parkinson's disease with the melatonin analogues ML-23 and S-20928 in a chronic bilateral 6-OHDA model: a new mechanism involving antagonism of the melatonin receptor // *Pharmacol. Biochem. Behav.* — 2004. — V. 79. — P. 413-429.
287. Willis G.F., Armstrong S.M. A therapeutic role for melatonin antagonism in experimental models of Parkinson's disease // *Physiol. Behav.* — 1999. — V. 66. — P. 785-795.
288. Acuna-Castroviejo D., Coto-Montes A., Gaia Monti M. et al. Melatonin is protective against MPTP-induced striatal and hippocampal lesions // *Life Sci.* — 1997. — V. 60. — P. 23-29.
289. Bindoni M., Rizzo R. Hippocampal evoked potentials and convulsive activity after electrolytic lesions of the pineal body in chronic experiments in rabbits // *Arch. Sci. Biol.* — 1965. — V. 49. — P. 223-233.
290. Chen L.J., Gao Y.Q., Li X.Y. et al. Melatonin protects against MPTP/MPP-induced mitochondrial DNA oxidative damage in vivo and in vitro // *J. Pineal Res.* — 2005. — V. 39. — P. 34-42.
291. Alam Z.I., Daniel S.E., Lees A.J. et al. A generalized increase in protein carbonyls in the brain in Parkinson's but not incidental Lewy body disease // *J. Neurochem.* — 1997. — V. 69. — P. 1326-1329.
292. Izumi K., Donaldson J., Minnich J. Oubain-induced seizures in rats: modification by melatonin and melanocyte-stimulating hormone // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* — 1973. — V. 51. — P. 572-578.

293. Sugden D. Psychopharmacological effects of melatonin in mouse and rat // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 1983. — V. 207. — P. 387-391.
294. Borowicz K.K., Kaminski R., Gasior M. et al. Influence of melatonin upon the protective action of conventional antiepileptic drugs against maximal electroshock in mice // *Eur. Neuropsychopharmacol.* — 1999. — V. 9. — P. 185-190.
295. Lapin I.P., Mirzaev S.M., Ryzov I.V. Anticonvulsant activity of melatonin against seizures induced by quinolinate, glutamate, NMDA, and pentylentetrazole in mice // *J. Pineal Res.* — 1998. — V. 24. — P. 215-218.
296. Srivastava A.K., Gupta S.K., Gupta Y.K. Effect of melatonin and phenytoin on an intracortical ferric chloride model of posttraumatic seizures in rats // *Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol.* — 2002. — V. 24. — P. 145-149.
297. Giusti P., Lipartiti M., Franceschini D. et al. Neuroprotection by melatonin from kainite-induced excitotoxicity in rats // *FASEB J.* — 1996. — V. 10. — P. 891-896.
298. Hoyos A.M., Forte M.S., Corballo A. et al. Melatonin's role as an anticonvulsant and neuronal protector: experimental and clinical evidence // *Neurology.* — 1998. — V. 13. — P. 501-509.
299. Schapel G.J., Beran R.G., Kennaway D.L. et al. Melatonin response in active epilepsy // *Epilepsia.* — 1995. — V. 36. — P. 75-78.
300. Gupta M., Gupta Y.K., Agarwal S. et al. A randomized double-blind placebo controlled trial of melatonin add-on therapy in epileptic children on valproate monotherapy: effect of glutathione peroxidase and glutathione reductase enzymes // *Brit. J. Clin. Pharmacol.* — 2004. — V. 58. — P. 542-547.
301. Peled N., Shorer Z., Peled E. Melatonin effect on seizures in children with severe neurologic deficit disorders // *Epilepsia.* — 2001. — V. 42. — P. 1208-1210.
302. Olivieri G., Otten U., Meir F. et al. Beta-amyloid modulates tyrosine kinase B receptor expression in S11SY5Y neuroblastoma cells: influence of the antioxidant melatonin // *Neuroscience.* — 2003. — V. 120. — P. 659-665.
303. Clark W.M., Williams B.J., Selzer K.A. et al. A randomized efficacy trial of citicoline in patients with acute ischemic stroke // *Stroke.* — 1999. — V. 30(12). — P. 2592-2597.
304. Conant R., Schauss A.G. Therapeutic applications of citicoline for stroke and cognitive dysfunction in the elderly: a review of the literature // *Altern. Med. Rev.* — 2004. — V. 9(1). — P. 17-31.
305. Davalos A., Castillo J., Alvarez-Sabin J. et al. Oral citicoline in acute ischemic stroke: an individual patient data pooling analysis of clinical trials // *Stroke.* — 2002. — V. 33(12). — P. 2850-2857.
306. D'Orlando K.J., Sandage B.W. Jr. Citicoline (CDP-choline): mechanisms of action and effects in ischemic brain injury // *Neurol. Res.* — 1995. — V. 17(4). — P. 281-284.
307. Козловская М.М., Козловский И.И., Вальдман Е.А., Середенин С.Б. Селанк и короткие пептиды семейства тафтсина в регуляции адаптивного поведения при стрессе // *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова.* — 2002. — Т. 88, № 6. — С. 751-761.

308. Коплик Е.В., Мешеряков А.Ф., Перцов С.С. и др. Влияние дипептида вилона на устойчивость крыс к эмоциональному стрессу // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. — 2002. — Т. 88, № 11. — С. 1440-1452.
309. Гудашева Т.А., Сколдинов А.П. Стратегия создания дипептидных нейрорепродуктивных лекарственных препаратов // Эксперим. и клинич. фармакол. — 2003. — Т. 66, № 2. — С. 15-19.
310. Маньковский Н.Б., Бочинская Н.Ю. Современный подход к терапии когнитивных нарушений. Нейрометаболическая терапия. — К.: Библиотечка практикующего врача, 2005. — 47 с.
311. Черный В.И., Колесников А.Н., Городник Г.А., Островая Т.В., Чернявский Р.И. Ишемия головного мозга в медицине критических состояний. Нейропротекция (Патофизиология, терминология, характеристика препаратов). Метод. рек. — К., 2007. — 72 с.
312. Черный В.И., Островая Т.В., Андропова И.А. Оценка реактивности ЦНС при сочетанном применении актовегина и цераксона у пациентов с острой церебральной недостаточностью различного генеза // Український вісник психоневрології. — 2007. — Т. 15, вип. 1(50), додаток. — С. 133.
313. Губский Ю.И., Беленичев И.Ф., Павлов С.В. Роль активных форм кислорода в патогенезе синдрома пренатального стресса // Совр. пробл. токсикол. — 2006. — № 2. — С. 37-43.
314. Беленичев И.Ф., Павлов С.В., Бухтиярова Н.В., Абрамов А.В. Влияние производного хиназолина (ПК-66) на показатели энергетического метаболизма в головном мозге в условиях моделирования хронического иммобилизационного стресса // Загальна патологія та патологічна фізіологія. — 2006. — Т. 1, № 2. — С. 6-10.
315. Динзбург А.Л., Чирков А.М., Чиркова С.К. Стресс-протективный эффект нейропептидов у обезьян // Пат. физиол. и эксперим. терапия. — 1995. — Вып. 1. — С. 19-21.
316. Рыбников В.Ю., Зауцкий Н.Г. Пептидная регуляция функций мозга. — СПб.: Стела, 2000. — 24 с.
317. Шабалов Н.П., Скоромец А.А., Шумилина А.П., Платонова Т.Н. и др. Ноотропные и нейропротективные препараты в детской неврологической практике // Вестн. Рос. военно-мед. академ. — 2001. — № 1(5). — С. 24-29.
318. Залесский В.Н., Великая Н.В. Методы ранней диагностики апоптоза *in vitro*, *in vivo* для оценки хронических токсикантов // Совр. пробл. токсикол. — 2006. — № 1. — С. 78-82.
319. Залесский В.Н., Стаднюк Л.А., Великая Н.В. Апоптотический и аутофагический пути гибели клетки при гипертрофии и ремоделировании миокарда // Журнал АМН України. — 2003. — Т. 9, № 4. — С. 699-712.
320. Завалишин И.А., Захарова М.Н. Гибель нейрона — кардинальная проблема неврологии и психиатрии // Вестник РАМН. — 1999. — № 1. — С. 28-33.

321. Левин О.С., Сагова М.М. Влияние кортексина на нейрофизиологические и двигательные нарушения при дискуляторной энцефалопатии // *Terra Medica*. — 2004. — № 1. — С. 15-19.
322. Цыган В.Н., Богословский М.М. Влияние кортексина на память и внимание // *Военно-мед. журн.* — 2004. — № 9. — С. 46-48.
323. Чутко Л.С., Кропотов Ю.Д., Рыжак Г.А. и др. Применение кортексина в лечении синдрома нарушения внимания с гиперреактивностью у детей и подростков: Методические рекомендации. — СПб., 2003. — 40 с.
324. Сафарова Э.Р., Шрам С.И., Золотарев Ю.А., Мясоедов Н.Ф. Влияние пептида семакса на выживаемость культивируемых клеток феохромоцитомы крысы при окислительном стрессе // *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. — 2003. — Т. 135, № 3. — С. 309-313.
325. Долотов О.В., Середенина Т.С., Левицкая Н.Г. и др. Гектапептид семакс стимулирует экспрессию BDNF в различных отделах мозга крысы *in vivo* // *Докл. АН.* — 2003. — Т. 391, № 1. — С. 131-134.
326. Беленічев І.Ф., Павлов С.В., Коваленко С.І, Шабельник К.П. Корекція поведінкових реакцій шурів, які піддавались хронічному стресу, похідними хіназоліну (ПК-66), емоксипіном та семаксом // *Мед. хімія*. — 2006. — Т. 8, № 2. — С. 91-94.
327. Арефьева И.А. Изучение действия аналога АКТГ и тафтсина на клетки нервной системы млекопитающих: Дис... канд. биол. наук. — М., 1992.
328. Гусев Е.И., Бурд Г.С., Скворцова В.И. // *Вестн. РГМУ*. — 1995. — № 1(1). — С. 2128.
329. Фишер М., Шейбитц В. Обзор подходов к терапии острого инсульта: прошлое, настоящее и будущее // *Журн. неврол. и психиатр.* — 2000. — № 1. — С. 21-33.
330. Ена Л.М., Кузнецова С.М., Кузнецов В.Н. и др. Материалы экспериментальных и клинических испытаний препарата «Цереброкурин®». — К., 1997. — 115 с.
331. Сергиенко А.Н. Применение препарата «Цереброкурин®» при лечении дегенеративно-дистрофических заболеваний сетчатки // *Новости медицины и фармации*. — 2001. — № 12(97). — С. 8.
332. Евтушенко С.К., Дубовцева О.А. Диагностика и лечение речевых нарушений у детей с психической и неврологической патологией // *Журнал неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова*. — 2001. — № 7. — С. 62-65.
333. Волошин П.В., Міщенко Т.С. До питання про класифікацію судинних захворювань головного мозку // *Укр. вісник психоневрол.* — 2002. — Т. 10, вип. 2(31). — С. 12-17.
334. Євтушенко О.С. Антигени гістосумісності у взаємозв'язку з іншими факторами схильності в патогенезі розвитку дитячого церебрального паралічу: Автореф. дис... канд. мед. наук: 14.01.15. — К., 1998. — 16 с.
335. Євтушенко С.К., Дубовцева О.О., Омеляненко А.А. Спосіб лікування розладів мови у пацієнтів з органічним ураженням головного мозку / Патент на винахід № 99010498 від 24.05.2001 р. — Київ.

336. Анестезиология: В 5 т.: Авт. пер. с укр. / Под ред. чл.-корр. АМН Украины, д-ра мед. наук, проф. В.И. Черния, д-ра мед. наук, проф. Р.И. Новиковой. — К.: Здоров'я, 2004. — Т. 5: Перспективні напрями в анестезіології та інтенсивній терапії. — С. 335-252.
337. Ельский В.Н., Кардаш А.М., Городник Г.А. Патопфизиология, диагностика и интенсивная терапия тяжелой черепно-мозговой травмы / Под ред. В.И. Черния. — Донецк, 2004. — 200 с.
338. Adibhatla R.M., Hatcher J.F., Dempsey R.J. Citicoline: Neuroprotective mechanisms in cerebral ischemia // J. Neurochem. — 2002. — V. 80. — P. 12-23.
339. Евтушенко О.С. Результаты проведения клинической апробации препарата цереброкурин в Донецком областном клиническом центре нейрореабилитации детей с органическими заболеваниями ЦНС // Цереброкурин. — К., 2006. — С. 23-34.
340. Сиротюк М.В. Цереброкурин и гипербарическая оксигенация в лечении детского церебрального паралича // Новости медицины и фармации. — 2004. — № 18(158). — С. 13.

Наукове видання

*І.Ф. Бєленічев, В.І. Черній, Ю.М. Колесник, С.В. Павлов, І.А. Андропова,
А.В. Абрамов, Т.В. Острова, Н.В. Бухтіярова, Л.І. Кучеренко*

Рациональна нейропротекція

(Російською мовою)

У монографії викладені сучасні уявлення про патологічні зміни в нервовій тканині в умовах церебральної патології (нейроапоптоз, мітохондріальна дисфункція, оксидативний стрес, гіперпродукція NO, гіперекспресія ранніх генів); а також наведені основні сучасні препарати, що використовуються як для первинної, так і для вторинної нейропротекції. Крім того, авторами на підставі ряду власних експериментальних досліджень і клінічних спостережень продемонстровані механізми нейропротективної дії й терапевтична ефективність нових вітчизняних препаратів — тіоцетаму, гліциседу, L-лізину есцинату, цереброкуруну. Монографія буде корисна для клініцистів — неврологів, нейрохірургів, фармакологів, патофізіологів, патологоанатомів, біохіміків, молекулярних біологів.

Технічний редактор *С. Сінельников*

Верстка *О. Королєнко*

Коректори *С. Шнейдерович, О. Євдокімова, С. Захаренко,*

І. Гершун, О. Халаїмова, Т. Бережна, Л. Карбовська, С. Комісаренко

Підп. до друку 25.02.2009. Формат 60x84/16. Папір офсет.

Гарнітура «Newton». Друк офсет.

Ум. друк. арк. 15,29. Обл.-вид. арк. 16,38.

Тираж 10 000 пр. Зам. № 7082 від 25.02.2009.

Видавець Заславський О.Ю.

пр. Ленінський, 25/126, м. Донецьк, 83102

www.mif-ua.com, тел.: 8(062)338-21-11

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи

ДК № 2182 від 13.05.2005

Друкарня Приватне підприємство «Астро»

вул. Артема, 63а, м. Донецьк, 83000

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи

ДК № 2047 від 24.12.2004