

Н.В. Цыган¹, А.П. Трашков²

Функциональное состояние головного мозга и возможности цитопротекции на модели острой церебральной гипоксии (экспериментальное исследование)

¹ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Исследованы функциональное состояние головного мозга и возможности фармакологической цитопротекции после острой церебральной гипоксии. Работа выполнена на 186 самцах-альбиносах серых крыс. У животных экспериментальных групп выполняли острую тромбоэмболию в бассейне правой сонной артерии. Анализировали функциональное состояние головного мозга, а также эффективность и безопасность применения комплексного цитопротективного препарата цитофлавин в течение 10 сут. после тромбоэмболии. На 1-е, 3-и, 10-е сут. оценивали уровни биомаркеров нервной ткани в плазме крови (NSE, GFAP, S100β) и в цитоллизате головного мозга (NSE). Концентрация нейронспецифической енолазы повышалась в головном мозге на 1-е сут., в плазме крови — на 3-и сут. после тромбоэмболии, что может свидетельствовать об остром и отсроченном повреждении нейронов, а также о повышении проницаемости гематоэнцефалического барьера к 3-м сут. после острой тромбоэмболии в каротидном бассейне. Биомаркеры нейроглии в плазме крови повышались на 1-е (GFAP), 3-и и 10-е (S100β) сут. после тромбоэмболии, что характеризует острое и отсроченное повреждение клеток глии и/или ее активацию в ответ на повреждение нейронов. Таким образом, использованная экспериментальная модель сопровождается острым и отсроченным повреждением нейронов и нейроглии с ее возможной активацией. Применение цитофлавина оказывало цитопротективное влияние на нейроны, уменьшало степень повреждения и/или активации клеток глии в течение всего периода наблюдения после острой тромбоэмболии.

Ключевые слова: функциональное состояние головного мозга, острая церебральная гипоксия, биомаркеры нервной ткани, NSE, GFAP, S100β, цитопротекция, цитофлавин

N.V. Tsygan, A.P. Trashkov

Brain functional state and cytoprotective potential in model of acute cerebral hypoxia (experimental research)

¹ Russian Military Medical Academy

² Saint Petersburg State Pediatric Medical University

The functional state of the brain and the potential of pharmacologic cytoprotection after an acute cerebral hypoxia were studied. The experiment involved 186 adult male rats. The rats in experimental groups underwent acute thromboembolism of the right carotid artery. The functional state of the brain and the efficacy and safety of the Cytoflavin complex cytoprotective drug treatment had been analyzed over the 10 days following the thromboembolism. A neurological examination was accomplished daily, the serum levels of NSE, GFAP, S100β and brain cytolysate levels of NSE were measured on the 1st, 3rd, 10th day. The NSE brain cytolysate level went up on the 1st day and the NSE serum level was up on the 3rd day following the thromboembolism, which may have indicated an acute delayed alteration of neurons and an increase of the blood-brain barrier permeability on the 3rd day after the thromboembolism. Neuroglial biomarkers went up on the 1st (GFAP), 3rd and 10th (S100β) day, which indicated an acute delayed alteration and/or activation of glial cells. Therefore, the applied experimental model promotes acute delayed alteration of neurons and neuroglia with a possible activation of the latter. The Cytoflavin proved to have a cytoprotective effect on neurons and to diminish the alteration and/or activation of glial cells over the observed period after the acute thromboembolism of the carotid artery.

Key words: functional state of the brain, acute cerebral hypoxia, nerve tissue biomarkers, NSE, GFAP, S100β, cytoprotection, cytoflavin

Для корреспонденции: Цыган Николай Васильевич — канд. мед. наук, преподаватель кафедры нервных болезней ФГКБОУ ВПО Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации. E-mail: 77th77@gmail.com

Острое изменение церебральной перфузии встречается в клинической и хирургической практике, в том числе при выполнении операций в условиях искусственного кровообращения. Этот способ поддержания системной и церебральной гемодинамики широко применяется при хирургическом лечении патологии сердца и грудной аорты, позволяет увеличить продолжительность операции и упростить выполнение ряда манипуляций [2, 15]. К основным факторам, влияющим на состояние головного мозга в условиях искусственного кровообращения, относят гипоперфузию и церебральную эмболию, к дополнительным — непulsирующий характер мозгового кровотока и нарушение его ауторегуляции, изменение проницаемости гематоэнцефалического барьера, артериовенозный дисбаланс, системные проявления воспаления, ишемическое и реперфузионное повреждение, генетическую предрасположенность [3, 4, 13, 16].

Очевидная трудность получения полной картины состояния нервной ткани в условиях искусственного кровообращения делает актуальной для экспериментальной медицины задачу создания и описания адекватной, патогенетически обоснованной модели гипоксического повреждения головного мозга — одного из важных осложнений искусственного кровообращения. С позиций изучения состояния нервной ткани преимуществами такой модели является возможность ее выполнения на лабораторных животных, небольшой объем выполняемых манипуляций и, как следствие, высокая воспроизводимость, а также возможность комплексной оценки изменений на любом этапе исследования. Выбор каротидного бассейна для моделирования нарушений церебральной гемодинамики обусловлен следующими отличиями от вертебрально-базиллярного бассейна: доступностью для манипуляций, меньшим риском гибели животного в острейшем периоде гипоперфузии нервной ткани, большим объемом кровоснабжаемой ткани и, соответственно, более высокой вероятностью выявления периоперационных изменений.

В настоящее время для изучения состояния нервной ткани широко используют ряд биомаркеров, в том числе NSE (neuron specific enolase), белок GFAP (glial fibrillary acidic protein) и белок S100 β [9, 20, 31]. При этом экспериментальное изучение уровней маркеров нервной ткани в плазме крови, вероятно, обладает более высокой специфичностью, по сравнению с клиническими исследованиями, так как лабораторные животные не имеют сопутствующей соматической патологии, способной исказить результаты лабораторных анализов.

Для уменьшения гипоксического повреждения клеток и тканей широко используются комбинации инозина, янтарной кислоты, рибофлавина и никотина-

мида, которые входят в состав комплексного лекарственного препарата цитофлавин и улучшают энергетический обмен клетки на различных уровнях. Быстрое достижение антигипоксического, антиоксидантного и цитопротективного эффектов определяет его применение при кардиохирургических операциях для защиты сердца [5, 6] и головного мозга [14], в лечении черепно-мозговой травмы [1], острой и хронической ишемии головного мозга [7, 10, 12].

Цель исследования — изучение функционального состояния головного мозга и возможности фармакологической цитопротекции после острой церебральной гипоксии в эксперименте.

Методика

Исследование проведено на 186 самцах-альбиносах серых крыс массой тела 215—230 г, полученных в ФГУП ПЛЖ «Рапполово» РАМН (Ленинградская область). Перед проведением исследования все крысы в течение 14 сут. содержались в карантинном блоке вивария для исключения из эксперимента животных с соматической и инфекционной патологией.

Моделирование острой тромбоэмболии производили путем введения 0,3 мл 75% взвеси тромба в физиологическом растворе в правую сонную артерию. Тромб получали из крови крысы-донора. Цельную кровь без стабилизаторов оставляли на 40 мин в стеклянной пробирке. Образовавшийся тромб подвергали гомогенизированию и смешивали с физиологическим раствором. Под общим зоветиловым наркозом производили обнажение сонной артерии, мобилизовали ее и устанавливали катетер, через который вводили тромботические массы со скоростью 1,0 мл в мин. После этого производили перевязку сонной артерии и послойно ушивали рану.

Крысы были разделены на четыре группы путем рандомизации:

1. «Контроль» (n = 20) — интактные животные, у которых определяли показатели состояния нервной системы («норма»);
2. «Операция» (n = 16) — животные, которым выполняли катетеризацию правой сонной артерии с последующей перевязкой последней, без введения тромботической массы;
3. «Тромбоэмболия» (n = 75) — оперированные животные, которым производили интраартериальное введение тромботической массы;
4. «Лечение» (n = 75) — оперированные животные, которым производили интраартериальное введение тромботической массы. В течение 10 сут. от момента искусственной тромбоэмболии проводили терапию цитофлавином (ООО «НТФФ ПОЛИСАН», Россия). Раствор цитофлавина (0,2 мл цитофлавина

+ 0,1 мл 0,9%-ного раствора натрия хлорида) вводили ежедневно однократно в объеме 0,3 мл внутривенно в хвостовые вены крыс при помощи инфузионного насоса со скоростью 0,5 мл в мин.

Интенсивность структурно-функциональных нарушений работы нервной системы оценивали путем неврологического обследования животных и определения содержания биомаркеров нервной ткани в плазме крови и в цитолизате головного мозга крыс.

Неврологическое обследование интактных крыс проводили в день включения в исследование, в других группах его выполняли непосредственно перед манипуляциями и в последующем ежедневно до выведения из эксперимента. Неврологическое обследование не выполняли животным, находившимся в агональном состоянии, и при адинамии. Объем обследования включал оценку тонуса хвоста, туловищной атаксии при движении по горизонтальной плоскости, отставания конечностей при движении по горизонтальной плоскости, противодействия при поочередном разгибании конечностей. Каждый параметр оценивался по трехбалльной шкале:

- тонус хвоста: не изменен (2), снижен (1), атония (0);
- туловищная атаксия при движении по горизонтальной плоскости: отсутствует (2), умеренная (1), значительная (0);
- отставание левых или правых конечностей при движении по горизонтальной плоскости: отсутствует в обеих конечностях (2), умеренное в одной или двух конечностях (1), выраженное в одной или двух конечностях (0);
- противодействие при поочередном разгибании конечностей: сохранено в обеих конечностях (2), умеренно снижено в одной или двух конечностях (1), значительно снижено в одной или двух конечностях (0).

Взятие крови у животных производили путем транскутанной пункции сердца под эфирным наркозом в вакуумные системы Monovette (Sarstedt, Германия) с ЭДТА в качестве антикоагулянта. Кровь центрифугировали, полученную плазму переносили в криопробирки и хранили при температуре -20°C до проведения исследования.

После процедуры взятия крови животных подвергали эвтаназии путем дополнительной ингаляции паров эфира. Взятие образцов тканей головного мозга производили немедленно после эвтаназии и подвергали их обработке по методике для подготовки к иммуноферментному анализу [17]. Взятие биологического материала у крыс в группах «тромбоэмболия» и «лечение» осуществляли на 1-е ($n = 15$), 3-и ($n = 15$) и 10-е ($n = 15$) сут. после окклюзии в бассейне сонной

артерии, у животных групп «контроль» и «операция» — на 10-е сут. эксперимента.

Оценку содержания биомаркеров нервной ткани — NSE, GFAP, S100 β — в плазме крови и цитолизате тканей мозга осуществляли иммуноферментным методом при помощи коммерческих наборов в соответствии с инструкцией фирмы-производителя (Cusabio, Китай).

Статистический анализ результатов обследования проводили в математико-статистическом пакете Stat-Soft Statistica v.10. Случайные величины описывали с помощью медианы и квартилей, при оценке долей рассчитывали доверительный интервал (ДИ) для параметра биномиального распределения. Для статистического анализа использовали непараметрический критерий Mann—Whitney, критерий Pearson Chi-square (при его неустойчивости использовался двусторонний Fisher exact test), коэффициент ранговой корреляции Kendall Tau, непараметрический односторонний дисперсионный анализ Kruskal—Wallis ANOVA by ranks, многофакторный дисперсионный анализ Factorial ANOVA. Достоверным уровнем отличий считали вероятность не менее 95% ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Хирургические манипуляции на магистральной артерии шеи, тромбоэмболия и острая окклюзия в бассейне сонной артерии приводят к повреждению головного мозга животных. Следствием этого является высокий показатель летальности крыс в группах «тромбоэмболия» и «лечение», что отражает напряженность используемой модели острого повреждения головного мозга (табл. 1).

Статистически значимых отличий по уровню летальности между группами «тромбоэмболия» и «лечение» не было выявлено в течение всего времени проведения эксперимента, что свидетельствует о безопасности и хорошей переносимости цитофлавина.

Неврологическое обследование животных продемонстрировало очаговую неврологическую симптоматику у крыс в экспериментальных группах (табл. 2).

Результаты неврологического тестирования, наряду с анализом уровня летальности в экспериментальных группах, подтверждает обоснованность выбора и напряженность использованной модели поражения головного мозга. Качество выполнения эксперимента дополнительно зафиксировано отсутствием признаков нарушений функций нервной системы у крыс группы «контроль». Анализ уровня летальности и результатов неврологического обследования свидетельствуют о связи хирургических манипуляций и прекращения кровотока по сонной артерии в начале эксперимента с развитием преходящей мозговой дисфункции, значительно отягощаемой искусственной тромбоэмболией.

Таблица 1

Летальность крыс с острой окклюзией в бассейне сонной артерии

Период наблюдений		Группы животных			
		Контроль (N=20)	Операция (N=16)	Тромбоэмболия (N=75)	Лечение (N=75)
1 час	n; %; 95% [ДИ]	—	3; 18,8; [4,1-45,7]	17; 22,7; [13,8-33,8]	16; 21,3; [12,7-32,3]
1 сут.	n; %; 95% [ДИ]	—	1; 6,3; [0,2-30,2]	12; 16,0; [8,6-26,3]	12; 16,0; [8,6-26,3]
>1 сут.	n; %; 95% [ДИ]	—	—	1; 1,3; [0,0-7,2]	2; 2,7; [0,3-9,3]
0-10 сут.	n; %; 95% [ДИ]	—	4; 25,0; [7,3-52,4]	30; 40,0; [28,9-52,0]	30; 40,0; [28,9-52,0]

Примечание. N — общее количество животных в группе; n — количество погибших животных в группе; % — доля погибших животных в группе, %; 95% [ДИ] — доверительный интервал 95%.

Таблица 2

Результаты неврологического обследования крыс экспериментальных групп на 1—10 сут. после острой тромбоэмболии в каротидном бассейне

Группы животных		Количество животных с признаками нарушения функций нервной системы в течение периода наблюдения			
		Снижение тонуса хвоста	Туловищная атаксия	Отставание левых конечностей	Нарушение противодействия разгибанию левых конечностей
"Операция" (N=12)	n; %; 95% [ДИ]	8; 66,6; [34,9-90,1]	3; 25; [5,4-57,2]	3; 25; [5,4-57,2]	8; 66,6; [34,9-90,1]
"Тромбоэмболия" (N=46)	n; %; 95% [ДИ]	40; 87; [73,7-95,1]	38; 82,6; [68,6-92,2]	36; 78,3; [63,6-89,1]	42; 91,3; [79,2-97,6]
"Лечение" (N=47)	n; %; 95% [ДИ]	37; 78,7; [64,3-89,3]	34; 72,3; [57,4-84,4]	38; 80,9; [66,7-90,9]	41; 87,2; [74,3-95,2]

Примечание. N — общее количество животных в группе; n — количество животных с признаками нарушения функций нервной системы в группе; % — доля животных с признаками нарушения функций нервной системы в группе, %; 95% [ДИ] — доверительный интервал 95%

Существенных различий результатов неврологического тестирования в группах «тромбоэмболия» и «лечение» выявлено не было.

Результаты лабораторных исследований содержания биомаркеров нервной ткани представлены на рис. 1—4.

Результаты оценки уровней биомаркеров нервной ткани интерпретировали с учетом данных литературы. Нейронспецифическая енолаза экспрессируется преимущественно зрелыми нейронами и нейроэндокринными клетками, ее уровень повышается при повреждении нервных клеток [18, 20, 22, 26]. GFAP образует промежуточные филаменты в клетках глиального происхождения, прежде всего в астроцитах [29], однако также экспрессируется эпендимоцитами [28], клетками почек [21], кератиноцитами [33], остеоцитами и хондроцитами [24]. Повышение экспрессии GFAP отражает активацию астроцитов [25, 31], которая обычно сопровождается синтезом различных факторов роста нервной ткани, обеспечивающих сохранение нейронов [8]. Важно отметить, что быстрая и интенсивная гиперэкспрессия GFAP инициирует и усиливает воспаление, приводящее к гибели нейронов [19, 32]. S100β экспрессируется и секретируется в основном астроцитами и леммоцитами, присутствует в созревающих олигодендроцитах, предшественниках нейронов, а также в клетках вне нервной ткани [9].

Его внеклеточная концентрация может повышаться при активации, повреждении или гибели астроцитов [23, 25, 27]. После черепно-мозговой травмы GFAP и S100β экспрессируются астроцитами, нейронспецифическая енолаза — нейронами, что сопровождается повышением их уровней в плазме крови [25, 31].

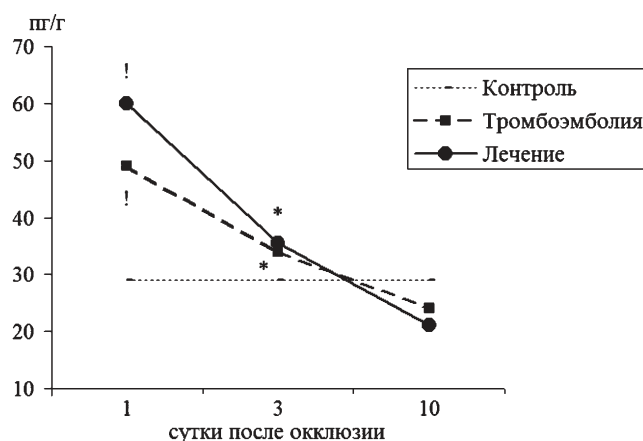


Рис. 1. Динамика концентрации NSE в цитозоле головного мозга (на рисунке отражены медианы; референсные значения — 29,0 [21,0; 39,5] пг/г). Достоверные отличия: ! — от контрольной группы; * — от предыдущего значения внутри группы; ** — группы «тромбоэмболия» от группы «лечение».

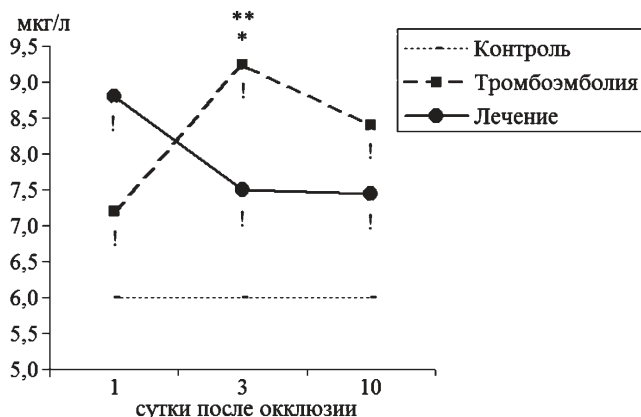


Рис. 2. Динамика концентрации NSE в плазме крови (на рисунке отражены медианы; референсные значения – 6,0 [5,65; 6,6] мкг/л). Достоверные отличия: ! – от контрольной группы; * – от предыдущего значения внутри группы; ** – группы «тромбоэмболия» от группы «лечение».



Рис. 3. Динамика концентрации GFAP в плазме крови (на рисунке отражены медианы; референсные значения – 19,0 [14,5; 22,0] пг/мл). Достоверные отличия: ! – от контрольной группы; * – от предыдущего значения внутри группы; ** – группы «тромбоэмболия» от группы «лечение».

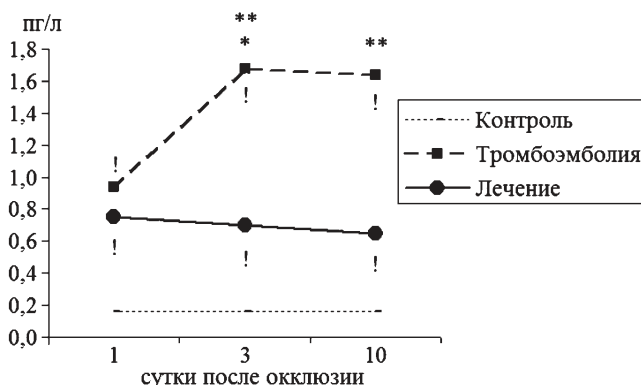


Рис. 4. Динамика концентрации S100β в плазме крови (на рисунке отражены медианы; референсные значения – 0,16 [0,12; 0,18] пг/л). Достоверные отличия: ! – от контрольной группы; * – от предыдущего значения внутри группы; ** – группы «тромбоэмболия» от группы «лечение».

В качестве референсных значений использовали показатели группы «контроль», сопоставимые с данными экспериментальных (в крови: NSE ~1,7 мкг/л, GFAP ~80 пг/мл, S100β ~0,4 пг/л) [30, 31] и клинических [11] исследований.

Хирургические манипуляции на правой сонной артерии с ее последующей перевязкой не оказывают влияние на уровни оцениваемых биомаркеров на 10-е сут. исследования, что подтверждает отсутствие значимых изменений функционального состояния головного мозга у крыс группы «операция».

Динамика уровня NSE в цитолизате головного мозга свидетельствует о его повышении только в первые сутки после тромбоэмболии в каротидном бассейне. В то время как достоверное превышение референсных значений концентрации NSE в плазме крови было достигнуто лишь на 3-и сут. и только в группе «тромбоэмболия». Это может характеризовать как острое, так и отсроченное повреждение нейронов, а также уменьшение тяжести отсроченного повреждения при лечении цитофлавином. Различия динамики NSE в цитолизате головного мозга и в плазме крови (рис. 1, 2) могут свидетельствовать о повышении проницаемости гематоэнцефалического барьера к 3-м сут. после каротидной окклюзии.

Повышение содержания GFAP в плазме крови на 1-е сут. после нарушения перфузии в каротидном бассейне оказалось значимым в группе крыс «тромбоэмболия» как по отношению к референсным значениям, так и в сравнении с группой «лечение». Аналогичная картина получена при анализе уровня s100β в плазме крови животных этой группы на 3-и и 10-е сут. после тромбоэмболии. Полученные данные позволяют предположить, что нарушение перфузии в каротидном бассейне сопровождается острой и отсроченной активацией клеток глии либо вследствие прямого повреждения, либо в ответ на повреждение нейронов. Различия в динамике биомаркеров могут быть связаны с различной вовлеченностью клеток нейроглии в патологический процесс: GFAP отражает состояние астроцитов [25], а S100β — преимущественно астроцитов, но также и других клеток нейроглии, включая олигодендроциты [9].

Достоверные различия между группами «тромбоэмболия» и «лечение» демонстрируют более низкий уровень биомаркеров повреждения нейронов и клеток глии в присутствии лекарственного препарата, что может указывать на мультимодальный цитопротективный эффект цитофлавина при острой каротидной окклюзии (рис. 1—4).

Статистический анализ результатов исследования показал сильную корреляционную связь ($\tau = 0,67$; $\rho < 0,001$) между сывороточными уровнями NSE и S100β, слабые корреляционные связи между уровня-

ми NSE в цитоллизате головного мозга и S100 β в плазме крови ($\tau = 0,17$; $\rho = 0,012$), NSE в цитоллизате головного мозга и GFAP в плазме крови ($\tau = 0,16$; $\rho = 0,018$), сывороточными уровнями GFAP и S100 β ($\tau = 0,17$; $\rho = 0,008$), что подтверждает повреждающее воздействие на нейроны, а также повреждение и/или реактивные изменения клеток глии. Слабая сила корреляционной связи между уровнями NSE в плазме крови и в цитоллизате головного мозга ($\tau = 0,21$; $\rho = 0,002$) может быть обусловлена относительной сохранностью функций гематоэнцефалического барьера.

Односторонний дисперсионный анализ продемонстрировал выраженную статистически достоверную взаимосвязь комплексного фактора (манипуляций, длительности патологического процесса, проводимого лечения) с динамикой исследуемых биомаркеров в плазме крови и в цитоллизате головного мозга ($\rho < 0,001$), что подтверждает возможность оценки состояния нервной ткани с применением использованных лабораторных показателей.

Многофакторный дисперсионный анализ показал достоверное влияние времени (14,2%, SS = 1211, $\rho < 0,002$) на динамику уровня GFAP в плазме крови (влияние лечения — 6,1%, SS = 524, $\rho = 0,018$; ошибка — 79%, SS = 6694), что подтверждает острый характер повреждения и/или активации нейроглии при нарушении церебральной перфузии (рис. 3).

Применение цитофлавина в качестве инфузионного метаболического средства, призванного уменьшить последствия острой гипоксии головного мозга, существенно снизило сывороточные уровни маркеров дисфункции нервной ткани в группе «лечение» по сравнению с показателями крыс группы «тромбоэмболия» (рис. 1—4). Показано, что применение цитофлавина оказало статистически значимое влияние на динамику уровня S100 β в плазме крови (30,7%, SS = 6,82, $\rho < 0,001$), связанное с длительностью лечения (влияние времени и лечения 11,4%, SS = 2,53, $\rho < 0,002$; влияние времени недостоверно ($\rho = 0,30$), ошибка — 56%, SS = 12,4), что напрямую свидетельствует о наличии нейропротективного эффекта цитофлавина на всех оцененных этапах после острой тромбоэмболии в каротидном бассейне.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют об информативности используемой модели острой тромбоэмболии в каротидном бассейне у крыс для изучения функционального состояния головного мозга при остром изменении церебральной перфузии. Модель характеризуется острым и отсроченным повреждением нейронов, а также острым и отсроченным повреждением и/или активацией нейроглии, что подтверждается результатами неврологи-

ческого осмотра и лабораторной диагностики. Анализ сывороточных уровней нейронспецифической енолазы, белков S100 β и GFAP достаточно точно позволяют оценить степень повреждения нейронов и клеток глии. Однако оценка этих биомаркеров в крови (на примере нейронспецифической енолазы) не продемонстрировала сильную корреляцию с динамикой их уровней в тканях головного мозга крыс, что может объясняться относительной сохранностью функций гематоэнцефалического барьера. Применение комплексного антигипоксического препарата цитофлавина для лечения последствий острой тромбоэмболии в каротидном бассейне оказало мультимодальное цитопротективное влияние — как на нейроны, так и на клетки глии — в течение всего периода наблюдения.

Список литературы

1. *Белкин А.А., Кондратьев А.Н., Царенко С.В.* и др. Медицинская помощь при тяжелой черепно-мозговой травме на догоспитальном этапе // Скорая мед. помощь. — 2009. — №4. — С. 4—12.
2. *Бокерия Л.А., Аракелян В.С.* Хирургия аневризм грудного и торакоабдоминального отделов аорты: руководство для врачей. — М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2010. — 394 с.
3. *Бокерия Л.А., Камчатнов П.Р., Ключников И.В.* и др. Цереброваскулярные расстройства у больных с коронарным шунтированием // Журн. неврологии и психиатрии. — 2008. — №3. — С. 90—94.
4. *Вознюк И.А., Арсенова Н.А., Хубулава Г.Г.* Церебральные осложнения при коронарном шунтировании // Медлайн. — 2009. — Т. 10. — С. 150—159.
5. *Надирадзе З.З., Бахарева Ю.А., Каретников И.А.* Цитофлавин как дополнительный метод защиты миокарда при операциях с искусственным кровообращением // Общ. реанимат. — 2006. — Т. 2, №3. — С. 28—32.
6. *Оболонский С.В., Николаев А.А., Аббясов И.Г., Сливин О.А.* Интраоперационная защита миокарда в коронарной хирургии на работающем сердце // Вестн. Санкт-Петербурга. Гос. мед. акад. — 2003. — №4. — С. 1114—1117.
7. *Одинак М.М., Скворцова В.И., Вознюк И.А.* и др. Оценка эффективности цитофлавина у больных в остром периоде ишемического инсульта // Журн. неврологии и психиатрии. — 2010. — №12. — С. 29—36.
8. *Одинак М.М., Цыган Н.В.* Факторы роста нервной ткани в центральной нервной системе. — СПб.: Наука, 2005. — 157 с.
9. *Одинак М.М., Цыган Н.В., Иванов А.М.* и др. Белок S100 β — биомаркер повреждения головного мозга // Вестн. Рос. Воен.-мед. акад. — 2011. — №1. — С. 210—214.
10. *Пиравдов М.А., Гулевская Т.С., Гнедовская Е.В.* и др. Синдром полиорганной недостаточности при тяжелых формах инсульта: клинко-морфологическое исследование // Невр. Журн. — 2006. — Т. 11, №5. — С. 9—13.
11. *Рогаткин С.О., Володин Н.Н., Дегтярева М.Г.* и др. Современные подходы к церебропротекторной терапии недоношенных новорожденных в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии // Журнал неврологии и психиатрии. — 2011. — №1. — С. 27—32.

12. *Румянцева С.А., Силина Е.В.* Энергокоррекция и качество жизни при хронической ишемии мозга. — М.: Медицинская книга, 2007. — 60 с.
13. *Светлова Н.Ю.* Патфизиология повреждения мозга при операциях с искусственным кровообращением // Анест. и реаним. — 2006. — №3. — С. 24–27.
14. *Суслина З.А., Бокерия Л.А., Пирадов М.А.* и др. Цитофлавин — как средство профилактики поражений мозга в кардиохирургии // Профилактическая и клиническая медицина. — 2010. — №1. — С. 69–74.
15. *Хубулава Г.Г., Белевитин А.Б., Шихвердиев Н.Н.* и др. Хирургическое лечение заболеваний грудной аорты // Мед. акад. журн. — 2010. — №3. — С. 45–51.
16. *Шевченко Ю.Л., Одинак М.М., Кузнецов А.Н., Ерофеев А.А.* Кардиогенный и ангиогенный церебральный инсульт (физиологические механизмы и клинические проявления). — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 272 с.
17. *Щербаков А.М.* и др. Фактор роста эндотелия сосудов, его рецепторы и антиапоптотические белки BCL-2 и АКТ при раке молочной железы // Опухоли женской репродуктивной системы. — 2006. — №3. — С. 63–68.
18. *Barone F.C., Clark R.K., Price W.J.* et al. Neuron-specific enolase increases in cerebral and systemic circulation following focal ischemia // Brain Res. — 1993. — Vol. 623. — P. 77–82.
19. *Brahmachari S., Fung Y.K., Pahan K.* Induction of glial fibrillary acidic protein expression in astrocytes by nitric oxide // J. Neurosci. — 2006. — Vol. 26, №18. — P. 4930–4939.
20. *Butterworth R.J., Wassif W.S., Sherwood R.A.* et al. Serum neuron-specific enolase, carnosinase, and their ratio in acute stroke // Stroke. — 1996. — Vol. 27. — P. 2064–2068.
21. *Buniatian G., Traub P., Albinus M.* et al. The immunoreactivity of glial fibrillary acidic protein in mesangial cells and podocytes of the glomeruli of rat kidney in vivo and in culture // Biol. Cell. — 1998. — Vol. 90, №1. — P. 53–61.
22. *Cunningham R.T., Watt M., Winder J.* et al. Serum neurone-specific enolase as an indicator of stroke volume // Eur. J. Clin. Invest. — 1996. — Vol. 26. — P. 298–303.
23. *Donato R., Sorci G., Riuzzi F.* et al. S100B's double life: intracellular regulator and extracellular signal // Biochim. Biophys. Acta. — 2009. — Vol. 1793, №6. — P. 1008–1022.
24. *Kasantikul V., Shuangshoti S.* Positivity to glial fibrillary acidic protein in bone, cartilage, and chordoma // J. Surg. Oncol. — 1989. — Vol. 41, №1. — P. 22–26.
25. *Kwon S.K.C., Kovessdi E., Gyorgy A.B.* et al. Stress and traumatic brain injury: a behavioral, proteomics, and histological study // Frontiers in neurology. — 2011. — Vol. 2, Art. 12. — P. 1–14.
26. *Marangos P.J.* Neuron specific enolase: a clinically useful marker of neurons and neuroendocrine cells // Annu. Rev. Neurosci. — 1987. — Vol. 10. — P. 269–295.
27. *Ostendorp T., Leclerc E., Galichet A.* Structural and functional insights into RAGE activation by multimeric S100B // EMBO J. — 2007. — Vol. 26, №16. — P. 3868–3878.
28. *Roessmann U., Velasco M.E., Sindely S.D., Gambetti P.* Glial fibrillary acidic protein (GFAP) in ependymal cells during development. An immunocytochemical study // Brain Res. — 1980. — Vol. 200, №1. — P. 13–21.
29. *Schachner M., Hedley-White E.T., Hsu D.W.* et al. Ultrastructural localization of glial fibrillary acidic protein in mouse cerebellum by immunoperoxidase labeling // J. Cell Biol. — 1997. — Vol. 75. — P. 67–73.
30. *Shahsavand S., Mohammadpour A.H., Rezaee R.* et al. Effect of Erythropoietin on Serum Brain-Derived Biomarkers after Carbon Monoxide Poisoning in Rats // Iran. J. Basic Med. Sci. — 2012. — Vol. 15, №2. — P. 752–758.
31. *Svetlov S.I., Prima V., Glushakova O.* et al. Neuro-glial and systemic mechanisms of pathological responses in rat models of primary blast overpressure compared to «composite» blast // Frontiers in neurology. — 2012. — Vol. 3, Art. 15. — P. 1–12.
32. *Tani M., Glabinski A.R., Tuohy V.K.* et al. In situ hybridization analysis of glial fibrillary acidic protein mRNA reveals evidence of biphasic astrocyte activation during acute experimental autoimmune encephalomyelitis // Am. J. Pathol. — 1996. — Vol. 148, №3. — P. 889–896.
33. *Von Koskull H.* Rapid identification of glial cells in human amniotic fluid with indirect immunofluorescence // Acta Cytol. — 1984. — Vol. 28, №4. — P. 393–400.

Поступила 11.06.13

Сведения об авторах:

Трашков Александр Петрович, канд. мед. наук, доцент, зав. лабораторией экспериментальной медицины, НИЦ ГБОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет Минздрава России