

С.І. Савосько, Ю.Б. Чайковський, Н.Х. Погорела, О.М. Макаренко

Особливості гістоструктурних змін кори головного мозку щурів в умовах моделювання геморагічного інсульту

Досліджено особливості патологічних змін при моделюванні первинного та повторного гострого геморагічного інсульту у щурів. Встановлено різну фармакологічну активність лікарських засобів в умовах гострого інсульту. Дія препаратів підвищувала виживання нейронів обох півкуль головного мозку при правобічному первинному та повторному інсульті. При повторному інсульті кількість дегенерованих нейронів становила $(25,5 \pm 0,8)$ клітин/мм², при дії церебраліну – $(17,6 \pm 1,7)$ клітин/мм², кортексину – $(18,0 \pm 0,9)$ клітин/мм², а церебралу – $(10,7 \pm 0,4)$ клітин/мм², а у контрольних тварин не перевищувала 2 % – $(1,5 \pm 0,1)$ клітин/мм². Аналіз морфологічних і статистичних результатів показав, що найбільш ефективними засобами при первинному та повторному геморагічному інсульті є кортексин і церебрал, при цьому останній характеризувався більш вираженою дією.

Ключові слова: модель повторного інсульту, церебрал, церебралізін, кортексин.

ВСТУП

Інсульт є однією з головних причин смертності населення світу. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) нині він посідає третє місце (в деяких країнах – навіть друге). Число ішемічних інсультів за останні 10 років і в Україні постійно зросло, збільшившись у 1,5 раза [5]. Велика кількість пацієнтів, що перенесли інсульт, залишаються інвалідами, а у 25–30 % спостерігаються важкі наслідки у вигляді вираженого неврологічного дефіциту, інвалідизації внаслідок стійкої втрати працездатності [2, 3]. Летальність хворих, які перенесли гострий ішемічний інсульт упродовж першого місяця захворювання, становить від 20 до 40 %. Повторний інсульт у них протягом першого року (після первинного) з'являється лише у 2 % пацієнтів, але в наступні 5 років зростає до 25–30 %, причому більшість хворих (60–70 %) залишаються інвалідами. При гострому геморагічному інсульті порушення та наслідки бувають набагато тяжчими: про-

тягом першого місяця розвитку захворювання сумарна кількість летальних випадків становить 40–80 %, а повторний інсульт реєструється у 20 % хворих протягом 6 міс після первинного гострого цереброваскулярного захворювання [1, 7].

Таким чином, гостра недостатність мозкового кровообігу (ГНМК) різної етіології, є надзвичайно актуальною проблемою. За останні два десятиліття суттєво змінилася наукова парадигма нейробіологічного дослідження мозку, особливо після розробки і впровадження сучасних моделей патології ЦНС. Водночас структурно-функціональні основи діяльності окремих клітинних утворень мозку при експериментальному відтворенні повторного інсульту майже не вивчаються [4]. Відсутність адекватних експериментальних моделей патології, що відповідають патогенезу повторної ГНМК суттєво гальмує вивчення фундаментальних питань системної діяльності мозку, розробку і впровадження інноваційних лікарських засобів.

Мета нашого дослідження – вивчення структурних порушень, що розвиваються в цереброкортексі щурів за умов відтворення первинного та повторного інсульту, а також визначення порівняльної цитопротекторної дії низки сучасних нейрофармакологічних лікарських засобів.

МЕТОДИКА

Досліди проведено на 100 щурах-самицях (середня маса $205,3 \text{ г} \pm 6,6 \text{ г}$), що були розділені на дві групи (залежно від типу інсульту, що відтворювався). Першу групу склали тварини, яким моделювали первинний геморагічний інсульт ($n=40$), в другу групу ввійшли тварини із повторним інсультом ($n=40$). Кожну із цих груп було розділено на 4 підгрупи: тварини з інсультом, тварини із інсультом та введенням протягом 10 діб кортексину ($0,1 \text{ мг/добу}$, внутрішньом'язово, «Герофарм», Росія), церебралізіну (100 мг/кг , інтраперитоніально, «Ebeve», Австрія) або церебралу ($0,1 \text{ мг/кг}$, інтраназально, «Дніпрофарм», Україна). Таким чином, дослідження проведені на 8 дослідних підгрупах і двох контрольних групах (інтактних, і псевдооперованих). Псевдооперованим тваринам здійснювали операційний доступ до мозкового черепа та робили отвір у правій тим'яній кістці щурів відповідно до діаметра канюлі. Проте на відміну від оперованих тварин їм не вводили канюлі з мандреном у тканину мозку.

У дослідженні використано розроблені нами дві авторські моделі інсульту. Перша з них (модель гострого геморагічного інсульту) полягала у відтворенні локальної посттравматичної гематоми в ділянці внутрішньої капсули правої півкулі головного мозку щурів [6].

Моделювання інтрацеребральної гематоми аутокров'ю у наркотизованих тварин (1% -й розчин тіопенталу натрію, 60 мг/кг , внутрішньоочеревинно) здійснювали в результаті механічного руйнування тканини внутрішньої капсули (*capsula interna dextra*, $L=3,5-4,0$; $H=6,0$; $AP=0,6-1,0$) [14]. У ділянку

внутрішньої капсули за допомогою стереотаксичного приладу (СТМ-3, Росія) вводили підготовлений мандрен-ніж. Безпосередній процес моделювання здійснювався 4–6 обертовими рухами відхиленого мандрена-ножа і наступним введенням в зону деструкції $0,15-0,2 \text{ мл}$ аутокрові тварин [6].

Спосіб моделювання повторного інсульту виконували в результаті послідовної реалізації декількох операцій. Перший етап включав проведення оклюзії правої загальної сонної артерії щура (*a. carotis communis dextra*). Тварин наркотизували (1% -й розчин тіопенталу натрію, 60 мг/кг , внутрішньоочеревинно), а потім фіксували в положенні “на спині”, і в ділянці середньої частини ший зробили хірургічний розтин довжиною $1,5-2 \text{ см}$. Відділивши підшкірно-жирову тканину та м'язи, здійснювали доступ до правої загальної сонної артерії (*a. carotis communis dextra*) і підводили під неї дві лігатури. Остаточну перев'язку (оклюзію) загальної сонної артерії проводили на рівні $18-20 \text{ мм}$ до її біфуркації на зовнішню та внутрішню гілки, використовуючи шовкові нитки $6/0$ («EthiconLtd.», Великобританія).

Другий (відтермінований) етап моделювання повторного інсульту полягав у відтворенні локальної гематоми аутокров'ю в ділянці *capsula interna* правої півкулі головного мозку щурів. Через 10 діб після оклюзії правої загальної сонної артерії тварин наркотизували (1% -й розчин тіопенталу натрію, 60 мг/кг , внутрішньоочеревинно). Гематому моделювали як наведено вище [8]. Після проведення всіх оперативних втручань рану в ділянці мозкового черепа і сонних артерій зашивали наглухо поліамідними нитками 2 USP («Олімп», Україна) і обробляли 5% -м спиртовим розчином йоду.

Через 10 діб після моделювання локального гострого геморагічного інсульту в ділянці *capsula interna dextra* (моделювання повторного інсульту) і відповідно через 20 діб після оклюзії правої загальної сонної артерії дослідним щурам вводили летальну

дозу тіопенталу натрію (1%-й розчин, 200 мг/кг, внутрішньоочеревино) і здійснювали забір головного мозку для подальшого гістологічного дослідження. Після виконання стандартних підготовчих методик отримували зрізи головного мозку товщиною 10 мкм, які фарбували стандартними розчинами гематоксиліну та еозину [8]. Морфометричні дослідження проводили з використанням мікроскопа Olympus BX51 (Японія). Кількісний аналіз структурних змін, що відбуваються в соматосенсорному цереброкортексі головного мозку шурів полягав у вимірюванні середньої площі ядер, тіл нейронів, підрахуванні загальної кількості нейронів на одиницю площі (1 мм²) і кількості загинувших нейронів. Відміни між групами тварин оцінювали із використанням критерію t Стьюдента та Вілкоксона, у програмах MS Excel 2007 та Statistica 6.0. Достовірними результатами вважали такі, що за рівнем значимості дорівнювали або були більше ніж 95 % (P<0,05).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

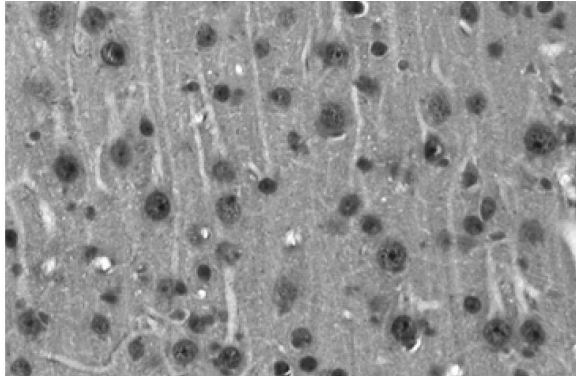
Після проведеного експерименту було досліджено фронтальні зрізи головного мозку шурів, застосовуючи сучасні гістологічні та статистичні методи. Згідно з загальноприйнятими уявленнями [2], інсультом називають гостре порушення мозкового кровообігу, що триває понад 24 год і супроводжується неврологічною симптоматикою. При цьому в головного мозку розвиваються значні структурні порушення у вигляді інфаркту мозку, крововиливу в тканину мозку, шлуночки або субарахноїдальний простір [1, 3, 5, 7]. У нашому експериментальному дослідженні при вивченні фронтальних зрізів головного мозку дослідних шурів було виявлено оформлену інтрацеребральну гематому в ділянці правої внутрішньої капсули, згідно зі стереотаксичними координатами. Проникнення крові в бічні шлуночки не відмічено. При детальному морфологічному вивченні ділянок сенсомоторної кори великих півкуль

головного мозку виявлено значні порушення, особливо в ділянці локалізації гематом. У тканині навколо інтрацеребральної гематоми реєструвалася картина формування гліального рубця (виражений гліоз), відзначалася значна інфільтрація ділянки моделювання геморагічного інсульту лейкоцитами.

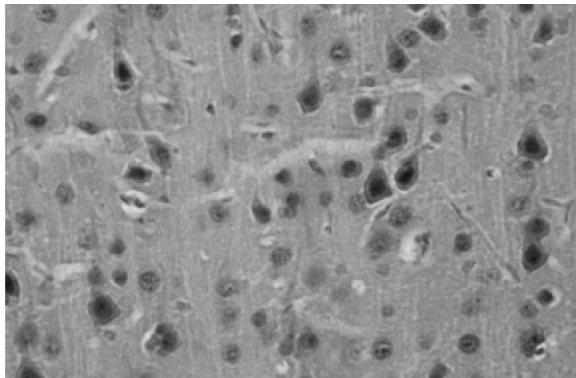
Морфологічні порушення, що виникали в нейронах різних шарів цереброкортексу при моделюванні гострого геморагічного інсульту (первинного) суттєво відрізнялися між собою. В глибоких шарах (наприклад, V) відзначалася велика кількість різко деформованих і дифузно профарбованих нейронів, а їх цитоплазма була інтенсивно зафарбована, в інших випадках – залишалась оптично прозорою (рисунок, б). На значній відстані від тіл нейронів прослідковувалися гідропічно змінені апікальні, значно меншою мірою – базальні дендрити. Виявлені пірамідальні нейрони в стані набряку (гострий гідропс) та інші клітини – із ацидофільно профарбованою цитоплазмою та ядром. Це свідчить про розвиток некротичних змін у відповідних нервових клітинах. Для нейронів, локалізованих у поверхневих шарах цереброкортексу (наприклад, III) гістологічна картина була подібною, при цьому найбільша кількість дегенерованих клітин спостерігалась у зоні, прилеглої до ділянки некрозу, що виникала внаслідок ушкодження тканини цереброкортексу мандреном. Кількість нейронів у цереброкортексі іпсилатеральної вогнищу ГНМК півкулі становила (606,4±4,5) клітин/мм², що достовірно менше значень показників, визначених у псевдооперованих і контрольних тварин (P<0,05; табл. 1). У сенсомоторному цереброкортексі контралатеральної півкулі кількість нейронів суттєво не відрізнялася від контрольних. Морфометричні дослідження також підкреслили існування різких гідропічних змін у нейронах дослідних тварин. Про це свідчить суттєве збільшення площ тіл та ядер нейронів, локалізованих в обох півкулях головного мозку. При цьому особливо різко зазначені порушення спостерігалися в

іпсилатеральній, тобто «інсультній» півкулі головного мозку щурів (табл. 2).

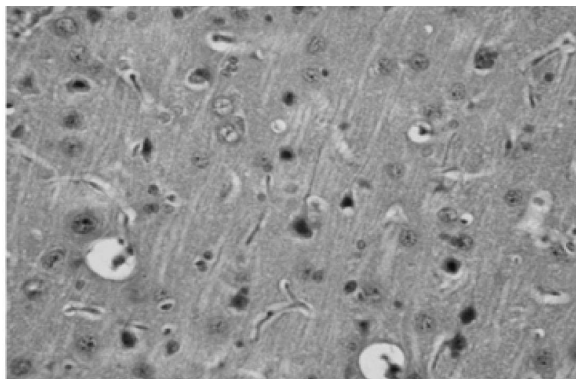
При моделюванні повторного інсульту в сенсомоторному цереброкортексі морфологічні порушення були набагато більш вираженими. Головними ознаками цього була значна кількість загиблих клітин, численні гідропі-



а



б



в

Сенсомоторний цереброкортекс щурів при моделюванні гострого інсульту: а – контроль, б – первинний геморагічний інсульт, в – повторний інсульт. Гематоксилін і еозин. Об. 40, ок. 12

ні зміни дендритів пірамідальних нейронів, наявність у полях зору перичелюлярних і периваскулярних набряків (див. рисунок, в). Кількість нервових клітин у гістологічних препаратах виявилася значно меншою, ніж у тварин із первинним геморагічним інсультом. Навколо гематоми в ділянці *capsula interna dextra* відмічені розвиток гліозу та інфільтрації цієї ділянки лейкоцитами. В сенсомоторному цереброкортексі встановлено істотне зменшення кількості нейронів, що свідчить про інтенсивний розвиток нейродегенеративних змін при моделюванні повторного інсульту. Досліджуючи відповідну ділянку цереброкортексу іпсилатеральної півкулі було встановлено достовірне зменшення кількості нейронів, тобто загибель нейронів на 11,9 % більше порівняно з тваринам, у яких відтворювали первинну посттравматичну локальну гематому. В контралатеральній півкулі процеси нейродегенерації розвивалися значно меншою мірою, ніж в іпсилатеральній, але отримані результати також достовірно відрізнялися від показників, що спостерігались у тварин із первинним геморагічним інсультом.

Так, при повторній ГНМК кількість нейронів становила $(582,0 \pm 22,8)$ клітин/ мм^2 ($P < 0,05$), а загиблих клітин – $(16,2 \pm 0,9)$ клітин/ мм^2 ($P < 0,05$), що на 8,9 % більше, ніж у тварин із первинним геморагічним інсультом (див. табл. 1).

При застосуванні антиінсультних лікарських засобів удалося суттєво попередити та зменшити процеси розвитку патологічних порушень у пірамідальних нейронах цереброкортексу у тварин окремих груп. Застосування кортексину та церебралу супроводжувалося найбільш суттєвим зменшенням активності перебігу нейродегенеративних процесів у пірамідальних нейронах цереброкортексу обох півкуль головного мозку щурів, що відобразилося на таких показниках, як загальна кількість клітин, кількість загиблих клітин (див. табл. 1). При введенні тваринам церебролізину спостерігали несуттєве зменшення числа втрачених нейронів у іпсилатеральній

Таблиця 1. Зміни кількості нейронів сенсомоторного церебрального кортексу щурів при моделюванні гострого інсульту

| Група тварин | Загальна кількість нейронів | Відсоток загинувших нейронів | Загальна кількість нейронів | Відсоток загинувших нейронів |
|---------------------------------|-----------------------------|------------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| | Іпсилатеральна півкуля | | Контралатеральна півкуля | |
| Контроль | 703,1±9,0 | 1,5±0,1 | 707,7±4,4 | 1,5±0,1 |
| Псевдооперовані | 650,3±6,9* | 5,2±0,2* | 705,8±6,2 | 2,3±0,2* |
| Геморагічний інсульт | 606,4±4,5* | 14,5±0,6* | 615,3±7,1* | 7,3±1,0* |
| Геморагічний інсульт і введення | | | | |
| кортексину | 615,4±9,0* | 7,0±0,5*,** | 638,1±3,5*,** | 4,5±0,2*,** |
| церебралізіну | 602,1±7,9* | 11,0±0,5*,** | 607,1±5,0* | 7,9±0,3* |
| церебралу | 623,5±6,9*,** | 7,6±0,7*,** | 626,3±3,3*,** | 5,7±0,1*,** |
| Повторний інсульт | 571,2±5,3*,*** | 25,5±0,8*,**,* | 584,2±9,4*,**,* | 16,2±0,9*,**,* |
| Повторний інсульт і введення | | | | |
| кортексину | 554,6±12,4*,** | 18,0±0,9*,**,* | 578,2±10,8*,** | 13,4±0,8*,**,* |
| церебралізіну | 560,4±19,4*,** | 17,6±1,7*,**,* | 578,2±21,7*,** | 16,9±0,6*,** |
| церебралу | 578,0±6,8*,** | 10,7±0,4*,**,* | 582,7±17,8*,** | 9,4±0,9*,**,* |

Примітка. Тут і в табл. 2: *P<0,05 порівняно із контролем; **P<0,05 порівняно із первинним геморагічним інсультом; ***P<0,05 порівняно із повторним інсультом.

вогнищу інсульту півкулі, проте загальна кількість нейронів у церебральному кортексі зменшувалась аналогічно до показників тварин, яким лікарські засоби не застосовувались.

Більш виражений захисний вплив досліджуваних препаратів на нейрони церебрального кортексу було встановлено при експериментальному відтворенні повторного інсульту. За таких умов кількість нейронів при застосуванні лікарських засобів достовірно не змінювалась, водночас кількість загинувших нейронів у ЦНС тварин дослідних груп суттєво відрізнялася (див. табл. 1). У дослідних щурів, яким вводили церебралізин, встановлено достовірне зменшення загинувших нейронів у сенсомоторному церебральному кортексі іпсилатеральної півкулі майже на 8 %. При застосуванні кортексину значення цього показника становило 7,5 та 3 % відповідно для іпси- та контралатеральної півкуль. Водночас при введенні церебралу воно зростало до 14,8 і 6,8 % відповідно. Тобто цитопротекторний вплив церебралу суттєво перевищує фармакологічну дію церебралізи-

ну та дещо менше кортексину.

Аналізуючи результати морфометричних показників пірамідальних нейронів у тварин різних груп, ми дійшли висновку, що використання лікарських засобів при інсульті не завжди супроводжується попередженням, або зменшенням патологічних змін в мозку щурів (див. табл. 2). Достовірний вплив на гідропічні прояви патологічного процесу, що спостерігаються в ядрах нейронів, реєстрували лише при використанні церебралу та церебралізіну, причому в нейронах обох півкуль головного мозку, а при застосуванні кортексину – лише в нейронах контралатеральної півкулі. При цьому середні морфометричні показники, що характеризують лінійні і об'ємні розміри тіл нейронів достовірно не змінювались. Це свідчить про розвиток значних, некурабельних структурно-морфологічних порушень у клітинних утвореннях мозку при розвитку повторного інсульту (див. табл. 2).

Особливо слід відмітити порушення в контралатеральній півкулі, оскільки в працях інших дослідників [4, 6, 11] їм не приділено

Таблиця 2. Зміни морфометричних показників площ тіл і ядер нейронів сенсомоторного цереброкортексу при моделюванні гострого інсульту

| Група тварин | Площа | | Площа | |
|----------------------------------|------------------------|-------------------|--------------------------|-------------------|
| | тіла нейрона | ядра | тіла нейрона | ядра |
| | Іпсилатеральна півкуля | | Контралатеральна півкуля | |
| Контроль | 244,8±3,5 | 156,5±5,4 | 243,1±4,1 | 157,2±5,1 |
| Псевдооперовані | 299,9±7,4 | 173,1±6,0 | 233,2±7,1 | 137,3±4,2 |
| Геморагічний інсульт | 364,3±7,4* | 196,4±4,2* | 295,4±6,6* | 153,8±3,6 |
| Геморагічний інсульт та введення | | | | |
| Кортексину | 249,3±3,8*,** | 177,5±9,3*,** | 250,1±4,3*,** | 166,8±8,0** |
| Церебролізину | 296,9±6,3*,** | 182,6±9,8*,** | 252,2±7,2*,** | 159,2±7,3*,** |
| Церебралу | 257,4±4,7*,** | 141,2±4,9*,** | 243,2±5,4** | 126,4±2,8*,** |
| Повторний інсульт | 321,1±12,7*,** | 226,0±12,6*,** | 314,9±11,8* | 239,3±15,4*,** |
| Повторний інсульт та введення | | | | |
| Кортексину | 328,5±10,0*,** | 225,0±17,2*,** | 315,5±9,5*,** | 205,7±10,7*,**,** |
| Церебролізину | 328,2±15,9*,** | 209,6±12,5*,**,** | 324,7±15,0*,** | 221,1±9,4*,**,** |
| Церебралу | 298,3±13,8*,** | 189,7±7,3*,** | 293,0±10,7*,** | 215,6±7,1*,**,** |

достатньої уваги. В нашому дослідженні встановлено суттєві морфологічні зміни в контралатеральній півкулі, що характеризуються гідропічним ураженням нейронів, їх загибеллю та набряком тканини мозку. Ці зміни свідчать про генералізований характер патологічного процесу при інсульті, особливо повторному, внаслідок гострого порушення мозкового кровообігу, і є надзвичайно важливим для розуміння патогенезу цієї патології. Застосування фармакологічних засобів не завжди дає змогу зменшити розвиток патологічних змін, зокрема бажаного результату вдалося досягти при застосуванні кортексину і церебралу. При геморагічному інсульті показники ефективності їх дії суттєво не відрізнялися, проте при повторному інсульті дещо кращі результати були отримані при введенні церебралу.

Описані морфологічні зміни в пірамідальних нейронах цереброкортексу при гострому інсульті та за умов використання нейрофармакологічних лікарських засобів можна пояснити результатами численних

досліджень. Відомо, що травматичне або ішемічне пошкодження тканини головного мозку супроводжується активним синтезом і виділенням нервовими клітинами нейропептидів. Деякі з них за нормальних умов майже не утворюються, наприклад, молекули ADNP (Activity-Dependent Neuroprotective Protein) [10]. На відміну від загальновідомих і ґрунтовно досліджених нейротрофічних факторів (NGF, BDNF, NT-3, NT-4/5) перші синтезуються переважно у віддалені періоди посттравматичного відновлення (наприклад, через 4 міс після ушкодження) і регулюють виділення інших пептидів в т.ч. факторів гострої фази. Ці пептиди і протеїни можна віднести до групи трофінотропінів, тобто речовин, що регулюють дію (активність) інших трофічних факторів [12]. Особливо важливими є дані, що вказують на високу захисну та дозозалежну активність фрагментів деяких пептидів (наприклад, NAP-пептиду, що в свою чергу являє собою фрагмент ADNP) [17]. Доведено явище взаємозалежного син-

тезу NGF та ADNP [10] та їх суттєвий, регулювальний вплив на дію медіаторів апоптозу (наприклад, Вім, Вах, каспаз) [9, 11, 13, 15, 16]. Враховуючи дані клінічних та експериментальних досліджень, можна вважати отримані результати дії лікарських препаратів пептидної природи в умовах різних форм ГНМК важливими, оскільки вони дають змогу вивчати аспекти розвитку цих патологічних процесів, а також об'єктивно оцінювати суттєві переваги та значну нейропротекторну і нейровідновлювальну активність використання трофінотропного засобу церебралу в цих умовах. Цей напрямок є перспективним, і планується подальше його дослідження.

**С.И. Савосько, Ю.Б. Чайковский,
Н.Х. Погореля, А.Н. Макаренко**

ОСОБЕННОСТИ ГИСТОСТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ЦЕРЕБРОКОРТЕКСА КРЫС В УСЛОВИЯХ МОДЕЛИРОВАНИЯ ГЕМОМРАГИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Исследованы особенности патологических изменений при моделировании первичного и повторного острого геморрагического инсульта у крыс. Выявлены различия активности фармакологического действия лекарственных средств в условиях острого инсульта. Действие препаратов вызывали повышение выживаемости нейронов обоих полушарий головного мозга крыс при правостороннем первичном и повторном геморрагическом инсульте. При повторном инсульте количество дегенеративных нейронов составило $(25,5 \pm 0,8)$ клеток/мм², при действии церебролизина – $(17,6 \pm 1,7)$ клеток/мм², кортексина – $(18,0 \pm 0,9)$ клеток/мм², церебрала – $(10,7 \pm 0,4)$ клеток/мм², в то время как у контрольных животных не превышало 2% ($1,5 \pm 0,1$) клеток/мм². Анализ морфологических и статистических результатов показал, что наиболее эффективными средствами при первичном и повторном геморрагическом инсульте оказались кортексин и церебрал, причем последний характеризировался более выраженным влиянием.
Ключевые слова: модель повторного инсульта, церебрал, церебролизин, кортексин.

**S.I. Savosko, Yu.B. Chaikovsky, N.K. Pogorela,
A.N. Makarenko**

HISTOSTRUCTURAL CHANGES OF RAT CEREBRAL CORTEX DURING HEMORRHAGIC STROKE MODELING

Pathological changes during modeling of primary and

secondary acute hemorrhagic stroke were studied in rats. We revealed differences in the activity of pharmacological action of medications under condition of acute stroke. The action of medications increased viability of neurons in both hemispheres of rat cerebrum at a right-side primary and secondary hemorrhagic stroke. Following secondary stroke, the amount of degenerative neurons amounted $25,5 \pm 0,8$ cells/mm², following the action of cerebrolysin this value was $17,6 \pm 1,7$ cells/mm² and after the action of cortexine and cerebral this value amounted $18,0 \pm 0,9$ cells/mm² and $10,7 \pm 0,4$ cells/mm², respectively. In control animals the number of degenerative neurons did not exceed 2% and averaged $1,5 \pm 0,1$ cells/mm². Analysis of the morphological and statistical data showed that the most effective remedies under the primary and secondary hemorrhagic insult are cortexine and cerebral. Cerebral was found to be more effective.

Key words: secondary stroke modeling, cerebral, cerebrolysin, cortexin.

*O.O. Bogomoletz National Medical University, Kyiv;
O.O. Bogomoletz Institute of Physiology, National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv;
Taras Shevchenko National University, Kyiv*

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Виленский Б.С. Инсульт: профилактика, диагностика и лечение. 2-е изд., доп. – С.-Пб.: Фолиант, 2002. – 397 с.
2. Виленский Б.С. Инсульт. – С.-Пб.: Мед.информ.агентство, 1995. – 288 с.
3. Полішук М.Є., Данацко В.В., Зозуля І.С., Камінський А.О., Лешко М.М., Сомик К.І. Внутрішньошлуночкові крововиливи в структурі геморагічних інсультів // Пробл. екол. та мед. генетики і клін. імунології. – 2002. – Вип.1 (40). – С.69–74.
4. Крайнева В.А., Середенин С.Б. Нейропротективные свойства афобазола при повторном моделировании геморрагического инсульта у старых крыс // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2010. – **149**, №2. – С.165–168.
5. Зозуля А.І. Лікування оклюзивно-стенотичних процесів внутрішньої сонної артерії // Зб. наук. праць співробітників КМАПО ім. П.Л. Шупика. – 2004. – Кн. 1, Вип. **13**. – С.194–197.
6. Макаренко А.Н., Косицын Н.С., Пасикова Н.В., Свинов М.М. Метод моделирования локального кровоизлияния в различных структурах головного мозга у экспериментальных животных // Журн. высш. нерв. деятельности. – 2002. – **52**, №6. – С. 765–768.
7. Ромоданов А.П., Педаченко Г.А. Мозговой геморрагический инсульт. – К.: Здоров'я, 1971. – 228 с.
8. Савосько С.І., Чайковский Ю.Б., Макаренко О.М. Пат.на корисну модель України №64193. Спосіб мо-

- делювання повторного інсульту у щурів. Бюл.№20, 25.10.2011. – С.5.143.
9. Naarasalo A., Sipola I., Larsson K., Akerman K. E. O., Stoilov P., Stamm S., Wong G., Castre'n E. Regulation of TrkB Surface Expression by Brain-derived Neurotrophic Factor and Truncated TrkB Isoforms // J. Biol. Chem. – 2002. – **277**, №45. – P. 43160–43167.
 10. Korhonen L. Anti-apoptotic proteins in nerve cell survival and neurodegeneration. – In.: Acta Univ. Upsaliensis. – 2002. – 65 p.
 11. Leker R.R., Teichner A., Grigoriadis N., Ovardia H., Breneman D.E., Fridkin M., Giladi E., Romano J., Gozes I. NAP, a femtomolar-acting peptide, protects the brain against ischemic injury by reducing apoptotic death // Stroke. – 2002. – **33**, №4. – P. 1085–1092.
 12. Makarenko A.N., Vasil'eva I.G. Neuroactivating mechanism of action of the new trophicotropic drug cerebral // Eksp. Klin. Farmakol. – 2004. – **67**, №4. – P. 12–15.
 13. Matsuzaki H., Daitoku H., Hatta M., Tanaka K., Fukamizu A. Insulin-induced phosphorylation of FKHR (Foxo1) targets to proteosomal degradation // PNAS. – 2003. – **100**, №20. – P. 11285–11290.
 14. Paxinos G., Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates, 2nd ed. Acad. Press, San Diego, 1986. – 920 p.
 15. Tak P.P., Firestein G.S. NF- κ B: a key role in inflammatory diseases // J. Clin. Invest. – 2001. – 107, №1. – P. 7–11.
 16. Thippeswamy T., Howard M.R., Cosgrave A.S., Arora D.K., McKay J.S., Quinn J.P. Nitric oxide-NGF mediated PPTA/SP, ADNP, and VIP expression in the peripheral nervous system // J. Mol. Neurosc. – 2007. – **33**, №3. – P. 268–277.
 17. Quintana F.J., Zaltzman R., Fernandez-Montesinos R., Herrera J.L., Gozes I., Cohen I.R., Pozo D. NAP, a peptide derived from the activity-dependent neuroprotective protein, modulates Macrophage Function // Ann. N.Y. Acad. Sci. J. – 2006. – **1070**. – P. 500–506.

*Нац. мед. ун-т ім. О.О. Богомольця, Київ;
Ін-т фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України,
Київ;
Київ. нац. ун-т ім. Тараса Шевченка
E-mail: gidrops@meta.ua*

*Матеріал надійшов
до редакції 23.01.2012*