

**ХАРАКТЕРИСТИКА НЕЙРОТРОФИНОВ И ИХ ЛОКАЛИЗАЦИЯ В НЕОКОРТЕКСЕ КРЫС
ПРИ ОСТРОЙ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ИШЕМИИ**

А.В. КОРОБЦОВ, С.Г. КАЛИНИЧЕНКО, Н.Ю. МАТВЕЕВА

*Тихоокеанский государственный медицинский университет,
пр-т Острякова, 2, Владивосток, 690002, Россия, e-mail: korobtsov@inbox.ru*

Аннотация. Нейротрофины регулируют жизнеспособность, рост и дифференцировку нейронов и оказывают цитопротективное действие при гипоксии и ишемии. Нейротрофины предотвращают гибель нейронов и обеспечивают восстановление функций мозга через механизмы синаптической пластичности и модификации медиаторного обмена. В настоящем обзоре представлен критический анализ данных о механизмах нейротропного действия мозгового нейротрофического фактора, глиального нейротрофического фактора и нейротрофина 3 и их состояния при экспериментальной фокальной ишемии в неокортексе крыс. Описанные типы нейротрофинов имеют гетерогенную локализацию. Все нейротрофины экспрессируются в пирамидных и глиальных клетках, а также в небольшой популяции непиримидных нейронов в слое III и слое VI. В области пенумбры отмечается увеличение количества *BDNF*-позитивных клеток и снижение нейротрофина 3 и *GDNF*-позитивных клеток. На основе данных литературы и собственных исследований авторов по иммулолокализации нейротрофинов обосновывается положение о протективной функции нейротрофинов как факторов, поддерживающих баланс между тормозными и возбуждающими нейронами коры. Реализация этого механизма противостоит распространению постишемической эксайтотоксичности и оптимизирует локальный кровоток, снижая степень гибели нейронов в фокусе ишемического инсульта.

Ключевые слова: нейротрофины, ишемия мозга, *BDNF*, *NT3*, *GDNF*.

**CHARACTERIZATION OF NEUROTROPHINS AND THEIR LOCALIZATION
IN THE NEOCORTEX OF RATS WITH ACUTE EXPERIMENTAL ISCHEMIA**

A.V. KOROBTSOV, S.G. KALINICHENKO, N.YU. MATVEEVA

Pacific State Medical University, Ostryakov Ave., 2, Vladivostok, 690002, Russia, e-mail: korobtsov@inbox.ru

Abstract. Neurotrophins (NT) regulate the viability, growth and differentiation of neurons and have a cytoprotective effect in hypoxia and ischemia. Neurotrophins prevent the death of neurons and ensure the restoration of brain functions through the mechanisms of synaptic plasticity and modification of the mediator exchange. In this review, a critical analysis of data on the mechanisms of neurotrophic action of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF), glial neurotrophic factor (GDNF) and neurotrophin 3 (NT-3) and their states in experimental focal ischemia in the neocortex of rats is presented. The described types of NTs have heterogeneous localization. All NT are expressed in pyramidal and glial cells, as well as in a small population of non-pyramidal neurons in layer I II and layer VI. In the penumbra region there is an increase in the number of BDNF-positive cells and a decrease in NT-3- and GDNF-positive cells. Based on literature data and authors' own research on the immunolocalization of NT, a position on the protective function of NT as a factor supporting the balance between inhibitory and excitatory neurons of the cortex is justified. The implementation of this mechanism resists the spread of post-ischemic excitotoxicity and optimizes local blood flow, reducing the death rate of neurons in the focus of ischemic stroke.

Key words: neurotrophins, cerebral ischemia, *BDNF*, *NT3*, *GDNF*

Механизмы повреждения нейронов при гипоксии и ишемии инициируются глутаматной гипервозбудимостью и накоплением токсических свободных радикалов на фоне дисфункции эндогенных цитопротективных факторов [3]. Эффективным способом коррекции этих нарушений является экспрессия различных *нейротрофинов* (НТ). Последние регулируют экзоцитоз медиаторов, рецепторную эффективность пре- и постсинаптических нейронов и цитопротективные механизмы при нарушении мозговой гемодинамики.

В центральной нервной системе наибольшую активность проявляют фактор *роста нервов* (*NGF*), *мозговой нейротрофический фактор* (*BDNF*), *глиальный нейротрофический фактор* (*GDNF*), нейротрофические факторы *нейротрофина 3* (*NT-3*) и *NT-4/5*. НТ функционируют как нековалентно связанные гомодимеры и секретируются в ничтожно малых количествах по паракринному или аутокринному механизму. В глиальных клетках и нейронах НТ синтезируются сначала как малоактивные про-формы и

только затем созревают в аппарате Гольджи под действием фурина и других проконвертаз. Последние активируют НТ, расщепляя их молекулы по локусу цепочки основных аминокислот аргинина и лизина. Достаточно ограниченный реестр НТ и чрезвычайное многообразие их функций определяются полиморфизмом их основных мишеней и реализуются через высокоаффинные рецепторы внутриклеточных тирозин-киназ (*Trk*) *A*-, *B*- и *C*-подтипов, катализирующие фосфорилирование остатков тирозина в определенных белках [1, 14]. Рецепторы *TrkA* и *TrkC* имеют сродство для молекул *NGF* и *NT-3*, соответственно, а рецептор *TrkB* связывается с *BDNF* и *NT-4*.

Trk-рецепторы локализируются в пре- и постсинаптических мембранах. Сумма влияний НТ на нейроны-мишени обеспечивает либо выживание, пролиферацию и дифференцировку клеток, либо регулирует синаптическую трансмиссию и различного рода синапсомодификации [22]. НТ активируют выработку белков постсинаптических уплотнений и ключевых ферментов медиаторного обмена, а также напрямую управляют активностью потенциал-зависимых ионных каналов. Имеются данные о том, что специфика этих эффектов определяется активацией сигнального механизма, сцепленного с определенным типом *Trk*-рецептора. Один из них опосредуется фосфолипазой *C-γ* (*PLC-γ*), другой – митоген-активируемой протеинкиназой (*MAPK*), а третий реализуется через экспрессию фосфоинозитид 3-киназы/протеинкиназы *B* (*PI3K/Akt*). Данные мессенджеры регулируют множество цитоплазматических белков в самом широком диапазоне нейропротективного действия [6, 18]. Анализ большого потока современной литературы показывает ведущую роль функциональной системы *PI3K/Akt – mTOR* в трансдукции трофического сигнала [12, 14]. *mTOR* (*mammalian target of rapamycin*) представляет собой протеинкиназу серинтреониновой специфичности, которая в клетке существует как субъединица мультимолекулярных сигнальных комплексов *mTORC1* и *mTORC2*. В составе этих комплексов *mTOR* регулирует рост, дифференцировку и выживание клеток.

Активация *Trk*-рецептора, а также рецепторов интегринов, цитокинов и *G*-белков, вызывает экспрессию фосфоинозитид-3-киназы (*PI3K*) и последующую выработку фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфатов. Эти липиды, в свою очередь, стимулируют цитоплазматический фактор *PDK1* (*3-phosphoinositide-dependent protein kinase 1*), который в конечном итоге фосфорилирует *Akt* – протеинкиназу *B* и ключевой фермент сигнального пути. Фосфорилированная форма *Akt* покидает мембрану и перемещается в цитоплазму и ядро клетки, где фосфорилирует белки-мишени, обеспечивающие основной регуляторный спектр нейротрофинов и других модуляторов (рис.). Действие *Akt* лимитируется уровнем аффинитета НТ к своему рецептору и рекуррентно – уровнем экспрессии своих основных субстратов в цитоплазме клетки. Инактивация киназы осуществляется за счёт её дефосфорилирования под влиянием специфических фосфатаз [4, 14].

В результате работы описанной системы мессенджеров отмечается активация нейроростковых факторов и торможение проапоптотических белков *BAD*, гликоген-синтазы киназы 3 (*GSK-3*) и внутриклеточных каспаз. Нейротрофины и сигнальный каскад реакций *PI3K/Akt – mTOR* регулирует рост и пролиферацию клеток через прямое действие на *p21* и *p27* – специфические ингибиторы циклинзависимой киназы, и косвенно – на циклин *D1* и *p53* [6, 11]. Кроме того, *Akt* является важным звеном в передаче сигнала от инсулиновых рецепторов и регуляции метаболизма глюкозы.

Биохимические и нейрофармакологические исследования [11] показали непосредственную заинтересованность сигнальной системы *Akt* и *mTORC1* в модуляции активности *NMDA*- и ГАМК-рецепторов, атаксина-1 и белка гентингина (*Huntingtin*). Последний локализуется во многих нейронах ЦНС, необходим для их нормального развития и выживания. При массивном апоптозе его концентрация значительно снижается, что рассматривается как патогенетическое звено хореи Гентингтона [17].

Мобилизация системы мессенджеров *PI3K/Akt – mTOR* является центральным регулятором эндотенной цитопротекции при ишемическом инсульте у человека и крыс [26]. Было отмечено, что нейроны зоны пенумбры способны быстро увеличивать выработку молекулы *Akt* в течение нескольких часов от редукции кровотока. В эксперименте это явление синхронизировано с увеличением экспрессии *BDNF* и эндотелиального фактора роста, а также прогестерона и других нейроэстрогенов; эффекты сохраняются до двух недель от начала инсульта [7, 8, 18].

Принципиально иной механизм эффекторного действия НТ возникает при взаимодействии с низкоаффинным рецептором *p75NTR*, который вступает в тесную ассоциацию с *Trk*, образуя с ней корцепторные комплексы. Если вместо *Trk* здесь возникает связь с рецептором *Nogo* или *Lingo-1*, действие НТ меняется на противоположное и затормаживает регенераторные процессы. Корцепторная взаимосвязь *p75NTR* с сортилином (*Sortilin*) запускает активность металлопротеиназ, каспазы-3, каспазы-9 и сфингомиелиназы, что приводит к фрагментации ДНК, протеолизу субклеточных органелл и накоплению сфинголипидного церамида. По этой причине *p75NTR* часто называют «рецептором смерти» [12, 16, 20].

BDNF выделяется в центральной, а также в периферической нервной системе и скелетной мускулатуре [1, 25]. Эффекты *BDNF* наиболее разнообразны и проявляются в улучшении выживания нейронов при повреждении, повышает синаптическую пластичность, влияет на аксональный рост, обладает антидепрессивными свойствами. Таким образом, индукция синаптической пластичности в онтогенезе

открывает новые каналы связей между афферентными волокнами, нейронами коры и нейронами подкорковой пластинки, а звеном, интегрирующим развитие этих событий, выступает *BDNF*. Последний стимулирует спраутинг аксо-дендритных ветвлений и длительную потенциацию в межнейронных синапсах развивающихся клеток коры, однако неясным остается вопрос, до какой степени необходима выработка нейротрофинов, чтобы вызвать эти изменения.

Воздействуя на пре- и постсинаптические мембраны, НТ в значительном диапазоне усиливают и/или ослабляют передачу импульса в связях возбуждающих и тормозных нейронов. В гиппокампе и неокортексе *BDNF* синтезируется, главным образом, в постсинаптических глутаматергических нейронах и способен одновременно потенцировать активность пресинаптических глутаматергических терминалей, то есть селективно действовать на связи, участвующие в неоднократной возбуждающей медиации. Показано, что в этот момент постсинаптический нейрон высвобождает *BDNF*, который как ретроградный сигнал потенцирует активность пресинаптической терминали [22]. В этом смысле молекула нейротрофина функционирует как ретроградный мессенджер индукции и поддержания длительной потенциации [6].

Описанные феномены дополняются влиянием НТ на тормозную нейротрансмиссию. Снижение ГАМК-зависимых тормозных постсинаптических потенциалов в корковых нейронах наблюдается при аппликации экзогенного *BDNF*; этот эффект также снимается одновременной блокадой постсинаптических *Trk*-рецепторов. *Matsumoto* с соавторами (2006) показали, что в культуре корковых нейронов предъядвление *BDNF* в сочетании с деполяризацией одинаковым образом потенцирует высвобождение глутамата и ГАМК, которое, однако, реализуется по разным механизмам внутриклеточной сигнализации. По данным авторов, длительная экспозиция *BDNF* (до 12-72 часов) стимулирует значимое увеличение синаптических везикул и экспрессии пресинаптических белков синапсина I, синаптоагмина, синаптофизина, а в ГАМК-ергических нейронах повышает валовую активность глутаматдекарбоксилазы. В глутаматергическом нейроне эти эффекты развиваются через активацию фосфолипазы *C-γ* и *MAPK*, а стимуляция высвобождения ГАМК зависит только от внутриклеточной экспрессии *MAPK* [5, 24].

NT3 экспрессируется почти во всех нейронах и необходим для выживания клеток в период их развития и дифференцировки [22]. *NT-3* также стимулирует ангиогенез и нейрогенез стволовых клеток через *PI3K/Akt* путь в эндотелии при моделировании ишемии конечности у мышей [13, 27].

Семейство *GDNF* включает четыре молекулы: глиальный нейротрофический фактор, нейротурин, артемин и перзефин. Эффекты всех членов семейства опосредуются через экстраклеточные рецепторы (*GFRα1-4*), регулируя концентрацию внутриклеточного кальция и передавая сигнал через трансмембранный *Ret*-рецептор, способствуют выживанию, росту нейронов и синаптогенезу.

GDNF экспрессируется во всей центральной нервной системе во время ее развития, а также в мозге взрослого человека, хотя и в более ограниченных областях. Высокие уровни *GDNF* встречаются в полосатом теле (дорсальный стриатум и ядро *accumbens*), таламусе, коре и гиппокампе. Данный НТ специфичен для дофаминовых нейронов и способствует выживанию нескольких других групп нейронов, включая мотонейроны, норадренергические и серотонинергические нейроны, периферические сенсорные и вегетативные нейроны. Основным источником *GDNF* для среднего мозга является стриатум, где *GDNF* ретроградно переносится дофаминергическими нейронами черной субстанции *pars compacta* и вентральной тегментальной области [2, 4, 20].

Нейропротективные свойства *GDNF* при ишемии мозга реализуются в уменьшении цитотоксических эффектов глутамата, продукции оксида азота, апоптоза клеток. Эти данные подтверждены исследованиями трансферных систем (в частности, доставки *GDNF* при помощи *PEP-1* протеина), а также использования вирусного вектора, несущего ген *GDNF* и трансплантации *GDNF*-экспрессирующих клеток.

Мы исследовали локализацию иммунореактивных *BDNF*, *NT-3* и *GDNF* в теменной коре крыс на модели ишемического инсульта. Последний вызывали введением монофиламента во внутреннюю сонную артерию и окклюзией средней мозговой артерии по методике Коидзумы [19] в собственной модификации [2].

Видимые изменения структуры нейронов выявляются уже через 30 мин после индукции ишемии. На срезах коры определяется гемостаз в капиллярах и отек нейропиля. Нейроны имеют сморщенные контуры, конденсированную базофильную цитоплазму с пикнозом ядра. Через 1 час изменения в очаге инсульта характеризуются нарастанием отека и числа поврежденных нейронов. В период от 6 до 12 часов появляются эозинофильные нейроны с вакуолизированной цитоплазмой. Локус тотального некроза распространяется обычно на слои I-IV. В слоях V-VI имеются редкие бледно окрашенные клетки, количество которых постепенно нарастает в зоне пенумбры. Полный коагуляционный некроз в фокусе ишемии формируется к 24 часам после редукции кровотока, а примерно через сутки по краю очага повреждения начинается нейтрофильная инфильтрация, продолжающаяся до 2 суток.

Локализация *BDNF*-, *NT-3*- и *GDNF*-иммунореактивных нейронов дифференцирована по слоям коры, зависит от экспозиции ишемии и удаленности от фокуса инсульта (рис.).

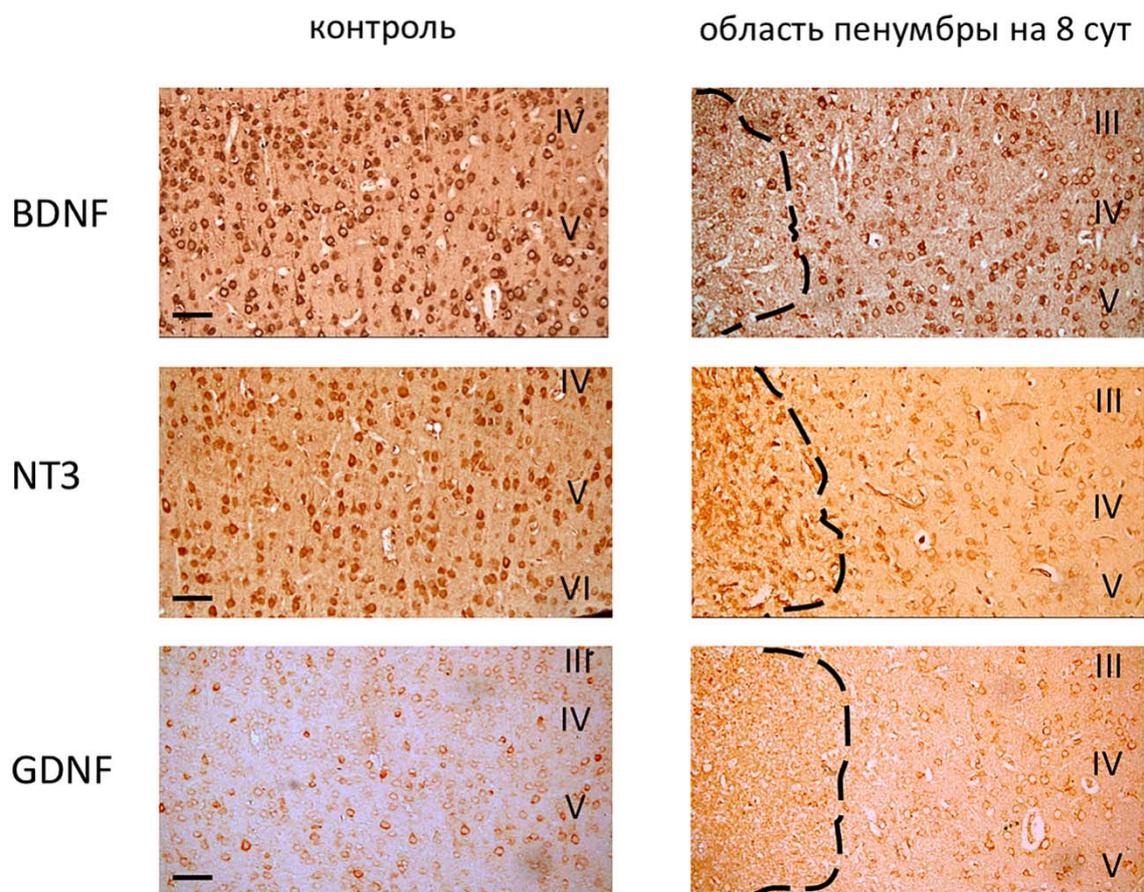


Рис. Распределение *BDNF*-, *NT-3*- и *GDNF*-иммунореактивных нейронов в теменной коре крыс в контроле и на 8 сутки после индукции ишемии. Пунктирной линией выделена область фокуса ишемии. Масштаб 150 мкм

В первые сутки после индукции инсульта в очаге выявляются редкие диффузно расположенные астроцитоподобные клетки, сопровождающие микрососуды. В слое III и V обнаруживаются пирамидные нейроны с высокой иммунореактивностью к *BDNF*, а также отдельные *GDNF*-позитивные клетки с низким и умеренным уровне окрашивания. В слое VI маркируются полиморфные нейроны, содержащие в основном *NT-3*. Начиная с 3 суток экспрессия *NT-3* в клетках редуцируется, очевидно ввиду нейронального опустошения. К 21 суткам происходит формирование глиоза и участков резорбции некротизированной мозговой ткани.

В зоне пенумбры количество *BDNF*-иммунопозитивных нейронов нарастает с увеличением срока постишемического периода, сохраняя основной топографический паттерн ядра инсульта. Обратная картина наблюдается среди *NT-3* и *GDNF*-экспрессирующих клеток. Так, на 1 сутки в слоях IV, V и слое VI, а также в подкорковом белом веществе превалируют *BDNF*- и *NT-3*-иммунореактивные клетки, нейроны поверхностных слоев экспрессируют преимущественно *BDNF*. Количество таких клеток возрастает примерно на $3,2 \pm 1,1\%$ на каждые 300-350 мкм от ядра инсульта. Экспрессия *GDNF* прогрессивно снижается уже начиная с 1-2 суток по сравнению с контролем и остается низкой в течение всего периода исследования (до 21 суток). Экспрессия *NT-3* в области пенумбры к 8 суткам отчетливо снижается, восстанавливаясь только к концу 3 недели.

Различная динамика распределения *NT* по слоям указывает на различное вовлечение молекул в процесс альтерации и репарации ткани мозга. Очевидно каждый *NT* имеет специфические молекулярные механизмы, которые до конца не выявлены. Предполагается, что часть из них функционирует через воздействие на медиаторику нейронов. *BDNF* быстро повышает частоту и амплитуду возбуждающих постсинаптических токов с участием *NMDA*-рецепторов. Однако на фоне блокады *NMDA* регистрируется уже скрытое депрессивное влияние *BDNF*, вероятно, за счет активации не-*NMDA*-рецепторов. Некоторые

авторы [18] не исключают и постсинаптический механизм действия *BDNF*: введение ингибитора *TrkB*-рецептора в постсинаптическую клетку блокирует повышение амплитуды возбуждающего тока.

Можно полагать, что НТ могут сдерживать распространение эксайтотоксичности от фокуса инсульта на окружающую ткань мозга через альтерацию ГАМК-ергических нейронов, а также стимулируя глиальные клетки на утилизацию избыточного синаптического глутамата.

Следует отметить, что цитопротективные эффекты НТ до сих пор не нашли своего надежного применения в клинической практике. Эта проблема осложняется отсутствием избирательного способа доставки экзогенного НТ к поврежденному участку мозга. Крупные молекулы НТ не проникают через гематоэнцефалический барьер и быстро инактивируются ферментами крови, а попытки создания их трансферных систем в большинстве своем оказались не перспективными. Решение проблемы некоторые исследователи пытаются найти путем создания химерных молекул *NGF/BDNF* и минипептидов – соединений, способных связываться с рецепторами НТ. Данные вещества имеют участок взаимодействия с рецептором тирозинкиназы и способны стимулировать экскрецию других нейроактивных факторов [19]. Усиление выработки эндогенного НТ обеспечивает также генотерапия с различными факторами роста и антиапоптотическими генами [26]. *Zhang* и соавт. (2012) интегрировали нуклеотиды, кодирующие экспрессию *NT-3*, в геном ретровируса и ввели полученный рекомбинантный вектор в мозг. В результате этой манипуляции было достигнуто значительное сужение области пенумбры и увеличение количества жизнеспособных клеток [27]. Однако чрезмерная экспрессия экзогенных синтетических генов НТ сопряжено с риском опухолевой трансформацией клеток-реципиентов [5]. Перспективным представляется метод непосредственной аппликации НТ в ишемизированную ткань мозга.

Таким образом, различные молекулы НТ снижают глутаматергическую нагрузку в фокусе ишемии, затормаживают запуск эксайтотоксичности и оказывают на поврежденные клетки антиапоптотическое действие. Дальнейший прогресс в разработке эффективной терапии острого инсульта состоит в создании технологий избирательного применения эффектов НТ в различные сроки постишемического периода.

Литература

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001. 328с.
2. Калинин С.Г., Коробцов А.В. Цитопротективные эффекты нейротрофинов и перспективы фармакологической коррекции нарушений при фокальной церебральной ишемии // Тихоокеанский медицинский журнал. 2013. №4 (Приложение). С. 17–18.
3. Коробцов А.В., Калинин С.Г. Экспериментальные стратегии исследования ишемического инсульта // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017. Т. 117, №12-2. С. 38–44.
4. Калинин С.Г., Мотавкин П.А. Кора мозжечка. М.: Наука. 2005. 319 с.
5. Терехов И.В., Гук О.В., Бондарь С.С. Факторный анализ экспрессии паттерн-распознающих рецепторов и терминальных протеинкиназ MAPK/SAPK сигнального пути у реконвалесцентов внебольничной пневмонии // Вестник новых медицинских технологий. 2017. №3. С. 156–162.
6. Терехов И.В., Воеводин А.А., Бондарь С.С., Терминальные компоненты IL1/TOLL и NF- κ B сигнальных путей в мононуклеарах цельной крови у реконвалесцентов пневмонии и возможность их коррекции низкоинтенсивным излучением частотой 1 ГГц // Вестник новых медицинских технологий. 2016. Т. 23, № 3. С. 122–129. DOI:10.12737/21757
7. Хадарцев А.А., Терехов И.В., Никифоров В.С., Бондарь С.С. Продукция цитокинов клетками цельной крови реконвалесцентов внебольничной пневмонии под влиянием низкоинтенсивного СВЧ-облучения // Вестник новых медицинских технологий (электронный журнал). 2014. Публикация 2-57. URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4815.pdf> (дата обращения 30.06.2014).
8. Хадарцев А.А., Терехов И.В., Никифоров В.С., Бондарь С.С. Функциональное состояние клеток цельной крови при внебольничной пневмонии и его коррекция СВЧ-излучением // Фундаментальные исследования. 2014. № 10 (4). С. 737–741.
9. Beenken A., Mohammandi M. The FGF family, biology, pathophysiology and therapy // Nat. Rev. Drug. Discov. 2009. Vol.8, №3. P. 235–253.
10. Bronfman F., Lazo O., Flores C., Escudero C. Spatiotemporal Intracellular dynamics of neurotrophin and its receptors. Implications for neurotrophin signaling and neuronal function // Handb. Exp. Pharmacol. 2014. Vol. 220. P. 33–65.
11. Burket J., Benson A., Tang A., Deutsch S. NMDA receptor activation regulates sociability by its effect on mTOR signaling activity // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2015. Vol. 60. P. 60–65.
12. Ceni C., Unsain N., Zeinieh M., Barker P. Neurotrophins in the regulation of cellular survival and death // Handb. Exp. Pharmacol. 2014. Vol. 220. P. 193–221.

13. Cristofaro B., Stone O., Caporali A., Dawbarn D., Ieronimakis N., Reyes M., Madeddu P., Bates D., Emanuelli C. Neurotrophin-3 is a novel angiogenic factor capable of therapeutic neovascularization in a mouse model of limb ischemia // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2010. Vol. 30. P. 1143–1150.
14. Deinhardt K., Chao M. V. Trk Receptors. // *Handb. Exp. Pharmacol.* 2014. Vol. 220. P. 103–119.
15. Frade J.M., Ovejero-Benito M. Neuronal cell cycle: the neuron itself and its circumstances // *Cell Cycle.* 2015. Vol. 14. P. 712–720.
16. Glerup S., Nykjaer A., Vaegter C.B. Sortilins in Neurotrophic Factor Signaling // *Handb. Exp. Pharmacol.* 2014. Vol. 220. P. 165–189.
17. Huang B., Wei W., Wang G., Gaertig M.A., Feng Y., Wang W., Li X.J., Li S. Mutant huntingtin downregulates myelin regulatory factor-mediated myelin gene expression and affects mature oligodendrocytes // *Neuron.* 2015. Vol. 85. P. 1212–1226.
18. Ishrat T., Sayeed I., Atif F., Hua F., Stein D.G. Progesterone is neuroprotective against ischemic brain injury through its effects on the phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B signaling pathway // *Neuroscience.* 2012. Vol. 210. P. 442–450.
19. Koizumi J., Yoshida Y., Nakazawa T., Ooneda G. Experimental studies of ischemic brain edema // *Nosotchu.* 1986. Vol. 8, №1. P. 1–8.
20. Kraemer B., Yoon S., Carter B. The biological functions and signaling mechanisms of the p75 neurotrophin receptor // *Handb. Exp. Pharmacol.* 2014. Vol. 220. P. 121–164.
21. Li M., Inoue K., Si H., Xiong Z. Calcium-permeable ion channels involved in glutamate receptor-independent ischemic brain injury // *Acta Pharmacol Sin.* 2011. Vol. 32, №6. P. 734–740.
22. Lu H., Lu H., Hao Z., Jiao Q., Xie W., Zhang J., Lu Y., Cai M., Wang Y., Yang Z., Parker T., Liu Y. Neurotrophin-3 gene transduction of mouse neural stem cells promotes proliferation and neuronal differentiation in organotypic hippocampal slice cultures // *Med. Sci. Monit.* 2011. Vol. 17. P. 305–311.
23. Massa S., Yang T., Xie Y., Shi J., Bilgen M., Joyce J., Nehama D., Rajadas J., Longo F. Small molecule BDNF mimetics that activate TrkB signaling and prevent neuronal degeneration in rodents // *J. Clinical Investigation.* 2010. Vol. 120. P.1774–1785.
24. Matsumoto T., Numakawa T., Yokomaku D. Adachi N., Yamagishi S., Numakawa Y., Kunugi H., Taguchi T. Brain-derived neurotrophic factor-induced potentiation of glutamate and GABA release: different dependency on signaling pathways and neuronal activity // *Molecular and Cellular Neuroscience.* 2006. Vol. 31, №1. P. 70–84.
25. Verhovshek T., Cai Y., Osborne M., Sengelaub D. Androgen regulates brain-derived neurotrophic factor in spinal motoneurons and their target musculature // *Endocrinology.* 2010. Vol. 151. P. 253–261.
26. Wang H., Keiser J., Olszewski B., Rosebury W., Robertson A., Kovesdi I., Gordon D. Delayed angiogenesis in aging rats and therapeutic effect of adenoviral gene transfer of VEGF // *Int. J. Mol. Med.* 2004. Vol. 13, №4. P. 581–587.
27. Zhang J., Shi Q., Chen X., Yang P., Qi C., Zhang J., Lu H., Zhao L., Zhao B, Zheng P, Liu Y Retroviral vector-mediated hypoxia-regulated neurotrophin-3 gene transfer reduces apoptosis induced by hypoxia in PC12 cells // *Molecular Neurodegeneration.* 2012. Vol. 7, Suppl 1. P. 17.

References

1. Gusev EI, Skvorcova VI. Ishemiya golovnogo mozga [cerebral Ischemia]. Moscow: Medicina; 2001. Russian.
2. Kalinichenko SG, Korobcov AV. Citoprotektivnye ehffekty nejrotrofinov i perspekti-vy farmakologicheskoy korrekcii narushenij pri fokal'noj cerebral'noj ishemii [Cytoprotective effects of neurotrophins and the prospects for pharmacological correction of disorders in focal cerebral ischemia]. *Tihookeanskij medicinskij zhurnal.* 2013;4 (Prilozhenie);17-8. Russian.
3. Korobcov AV, Kalinichenko SG. EHksperimental'nye strategii issledovaniya ishemicheko-go insul'ta [Experimental strategies of investigation of ischemic stroke]. *ZHurnal nevrologii i psihiatrii im. SS. Korsakova.* 2017;117(12-2):38-44. Russian.
4. Kalinichenko SG, Motavkin PA. Kora mozzhechka [the cerebral Cortex]. Moscow: Nauka; 2005. Russian.
5. Terekhov IV, Guk OV, Bondar' SS. Faktornyj analiz ehkspressii pattern-raspoznayushchih receptorov i terminal'nyh proteinkinaz MAPK/SAPK signal'nogo puti u rekonvalescentov vnebol'nichnoj pnevmonii [Factor analysis of the expression of pattern-recognizing receptors and terminal protein kinases MAPK/SAPK signaling pathway from community-acquired pneumonia patients]. *Vestnik novyh medicinskih tekhnologij.* 2017;3:156-62. Russian.
6. Terekhov IV, Voevodin AA, Bondar' SS. Terminal'nye komponenty IL1/TOLL i NF-B signal'nyh putej v mononuklearah cel'noj krovi u rekonvalescentov pnevmonii i vozmozhnost' ih korrekcii nizkointensivnym izlucheniem chastotoj 1 Ggc [Terminal components of the IL1/TOLL and NF-B signaling pathway in mononuclear cells of whole blood of convalescents from pneumonia and the possibility of their correction by low-intensity radiation of 1 GHz]. *Vestnik novyh medicinskih tekhnologij.* 2016;23(3):122-9. DOI:10.12737/21757 Russian.

7. Hadarcev AA, Terekhov IV, Nikiforov VS, Bondar' SS. Produkcija citokinov kletka-mi cel'noj krovi rekonvalescentov vnebol'nichnoj pnevmonii pod vliyaniem nizkointensivnogo SVCH-oblucheniya [Production of cytokines cell-mi of whole blood of patients community-acquired pneumonia under the influence of low-intensity microwave irradiation]. Vestnik novyh medicinskih tekhnologij (ehlektronnyj zhurnal). 2014 [cited 2014 Jun 30]. Russian. Available from: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4815.pdf>.
8. Hadarcev AA, Terekhov IV, Nikiforov VS, Bondar' SS. Funkcional'noe sostoyanie kletok cel'noj krovi pri vnebol'nichnoj pnevmonii i ego korrekciya SVCH-izlucheniem [the Functional state of whole blood cells with community-acquired pneumonia and its correction of microwave radiation]. Fundamen-tal'nye issle-dovaniya. 2014;10 (4):737-41. Russian.
9. Beenken A, Mohammadi M. The FGF family, biology, pathophysiology and therapy. Nat. Rev. Drug. Discov. 2009;8(3):235-53.
10. Bronfman F, Lazo O, Flores C, Escudero C. Spatiotemporal Intracellular dynamics of neurotro-phin and its receptors. Implications for neurotrophin signaling and neuronal function. Handb. Exp. Pharmacol. 2014;220:33-65.
11. Burket J, Benson A, Tang A, Deutsch S. NMDA receptor activation regulates sociability by its effect on mTOR signaling activity. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2015;60:60-5.
12. Ceni C, Unsain N, Zeinieh M, Barker P. Neurotrophins in the regulation of cellular survival and death. Handb. Exp. Pharmacol. 2014;220:193-221.
13. Cristofaro B, Stone O, Caporali A, Dawbarn D, Ieronimakis N, Reyes M, Madeddu P, Bates D, Emanu-eli C. Neurotrophin-3 is a novel angiogenic factor capable of therapeutic neovascularization in a mouse model of limb ischemia. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2010;30:1143-50.
14. Deinhardt K, Chao MV. Trk Receptors. Handb. Exp. Pharmacol. 2014;220:103-19.
15. Frade JM, Ovejero-Benito M. Neuronal cell cycle: the neuron itself and its circumstances. Cell Cycle. 2015;14:712-20.
16. Glerup S, Nykjaer A, Vaegter CB. Sortilins in Neurotrophic Factor Signaling. Handb. Exp. Pharma-col. 2014;220:165-89.
17. Huang B, Wei W, Wang G, Gaertig MA, Feng Y, Wang W, Li XJ, Li S. Mutant huntingtin downregu-lates myelin regulatory factor-mediated myelin gene expression and affects mature oligodendro-cytes. Neuron. 2015;85:1212-26.
18. Ishrat T, Sayeed I, Atif F, Hua F, Stein DG. Progesterone is neuroprotective against ischemic brain in-jury through its effects on the phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B signaling pathway. Neuroscience. 2012;210:442-50.
19. Koizumi J, Yoshida Y, Nakazawa T, Ooneda G. Experimental studies of ischemic brain edema. No-sotchu. 1986;8(1):1-8.
20. Kraemer B, Yoon S, Carter B. The biological functions and signaling mechanisms of the p75 neuro-trophin receptor. Handb. Exp. Pharmacol. 2014;220:121-64.
21. Li M, Inoue K, Si H, Xiong Z. Calcium-permeable ion channels involved in glutamate receptor-independent ischemic brain injury. Acta Pharmacol Sin. 2011;32(6):734-40.
22. Lu H, Lu H, Hao Z, Jiao Q, Xie W, Zhang J, Lu Y, Cai M, Wang Y, Yang Z, Parker T, Liu Y. Neuro-trophin-3 gene transduction of mouse neural stem cells promotes proliferation and neuronal differentiation in organotypic hippocampal slice cultures. Med. Sci. Monit. 2011;17:305-11.
23. Massa S, Yang T, Xie Y, Shi J, Bilgen M, Joyce J, Nehama D, Rajadas J, Longo F. Small molecule BDNF mimetics that activate TrkB signaling and prevent neuronal degeneration in rodents. J. Clinical Investiga-tion. 2010;120:1774-85.
24. Matsumoto T, Numakawa T, Yokomaku D Adachi N, Yamagishi S, Numakawa Y, Kunugi H, Tagu-chi T. Brain-derived neurotrophic factor-induced potentiation of glutamate and GABA release: different depen-dency on signaling pathways and neuronal activity. Molecular and Cellular Neuroscience. 2006;31(1):70-84.
25. Verhovshek T, Cai Y, Osborne M, Sengelaub D. Androgen regulates brain-derived neurotrophic fac-tor in spinal motoneurons and their target musculature. Endocrinology. 2010;151:253-61.
26. Wang H, Keiser J, Olszewski B, Rosebury W, Robertson A, Kovesdi I, Gordon D. Delayed angioge-nesis in aging rats and therapeutic effect of adenoviral gene transfer of VEGF. Int. J. Mol. Med. 2004;13(4): 581-7.
27. Zhang J, Shi Q, Chen X, Yang P, Qi C, Zhang J, Lu H, Zhao L, Zhao B, Zheng P, Liu Y Retro-viral vector-mediated hypoxia-regulated neurotrophin-3 gene transfer reduces apoptosis induced by hypoxia in PC12 cells. Molecular Neurodegeneration. 2012;7(1):17.

Библиографическая ссылка:

Коробцов А.В., Калиниченко С.Г., Матвеева Н.Ю. Характеристика нейротрофинов и их локализация в неокортексе крыс при острой экспериментальной ишемии // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №4. Публикация 3-11. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/3-11.pdf> (дата обращения: 11.07.2018). DOI: 10.24411/2075-4094-2018-16130. *

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/e2018-4.pdf>