

ISSN 1997-7298

ЖУРНАЛ НЕВРОЛОГИИ И ПСИХИАТРИИ

ИМЕНИ С.С. КОРСАКОВА

Том 111

8'2011



Выпуск 2

ИНСУЛЬТ



МедиаСфера

Экспериментальный геморрагический инсульт: влияние пептидного препарата кортексина на образование Hb-NO-комплексов и других парамагнитных центров в крови

В.П. РЕУТОВ*¹, Л.М. БАЙДЕР², З.В. КУРОПТЕВА², А.А. КРУШИНСКИЙ³, В.С. КУЗЕНКОВ³, Ж.Т. МОЛДАЛИЕВ³, О.К. ГРАНСТРЕМ⁴

Experimental hemorrhagic stroke: the effect of the peptide preparation cortexin in the formation of Hb-NO-complexes and other blood paramagnetic centers

V.P. REUTOV, L.M. BAIDER, Z.V. KUROPTEVA, A.L. KRUSHUNSKAYA, V.S. KUZENKOV, ZH.T. MOLDALIEV, O.K. GRANSTREM

¹Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва; ²Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, Москва; ³Биологический факультет Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова; ⁴Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова

Методом электронного парамагнитного резонанса (ЭПР) исследовали влияние пептидного препарата кортексина на содержание нитрозильных комплексов гемоглобина (Hb-NO-комплексов) и других парамагнитных центров (трансферрина, метгемоглобина) в крови крыс линии К-М (Крушинского—Молодкиной) при экспериментальном геморрагическом инсульте, вызванном действием акустического стресса. После акустического воздействия уровень Hb-NO-комплексов повышался более чем в 6 раз. При этом наблюдали возрастание почти в 1,5 раза интенсивности сигнала ЭПР плазменного белка трансферрина. Уровень метгемоглобина в крови при акустическом стрессе также увеличивался, но незначительно. Установлено, что кортексин существенно снижает образование Hb-NO-комплексов, а следовательно, и оксида азота в крови, практически не влияя на содержание трансферрина и метгемоглобина.

Ключевые слова: геморрагический инсульт, кортексин, нитрозильные комплексы гемоглобина, трансферрин, метгемоглобин.

Using electronic paramagnetic resonance (EPR), we studied the effect of the peptide cortexin on the content of hemoglobin nitrozyll complexes (Hb-NO-complexes) and other paramagnetic centers (transferrin, methemoglobin) in the blood of rats of Krushinsky-Molodkina line in the experimental hemorrhagic stroke induced by acoustic stress. After the acoustic exposure, the level of Hb-NO-complexes have increased by more than 6 times. The intensity of the EPR signal of the plasma peptide transferrin increased by 1,5 times. The level of blood methemoglobin was also elevated, though not significantly, after the acoustic stress. Cortexin substantially reduces the formation of Hb-NO-complexes and, therefore, the level of nitride oxide while the contents of transferrin and methemoglobin remain intact.

Key words: hemorrhagic stroke, cortexin, nitrozyll complexes of hemoglobin, transferrin, methemoglobin.

Актуальность проблемы нарушений мозгового кровообращения обусловлена тем, что церебральный инсульт является одной из основных причин инвалидизации населения [1–3], а связанные с недостаточностью церебрального кровообращения когнитивные расстройства представляют наиболее распространенную форму нервно-психических нарушений в пожилом и старческом возрасте [4]. В настоящее время инсульт занимает 2-е место в структуре общей смертности населения России [1].

При создании новых лекарственных препаратов для лечения нарушений мозгового кровообращения все чаще стали обращаться к использованию внутренних регуляторов организма человека. Именно к таким регуляторам относятся пептиды [5–7]. В на-

стоящее время широко используются 3 пептидных препарата — церебролизин, актовегин и кортексин [5]. Церебролизин является популярным нейропротектором с более чем полувекковой историей применения [8]; в его состав входят свободные аминокислоты и низкомолекулярные пептиды — всего около 2000 видов молекул. Пептиды в составе церебролизина составляют 15% от всего объема препарата. В состав актовегина — безбелкового диализата крови телят — входят различные олигопептиды, аминокислоты и олигосахариды [5, 8]. Отечественный пептидный препарат кортексин используется в клинической практике менее 10 лет. В его состав входит комплекс сбалансированных пептидов, аминокислот, витаминов и микроэлементов [9, 10], что обе-

спечивает оптимальное для нейронов соотношение этих соединений. Кортексин легко преодолевает гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и нормализует медиаторный обмен мозга при лечении болезней нервной системы различной этиологии: геморрагических и ишемических инсультов, травм головного мозга, инфекционных и дегенеративных заболеваний. Пептиды в составе кортексина составляют 46% от всего объема препарата, что в 3 раза выше по сравнению с церебролизин [9, 10].

Имеются многочисленные исследования, свидетельствующие о том, что кортексин способен оказывать положительное влияние на процессы адаптации организма в экстремальных стрессовых ситуациях [5, 6, 8, 11, 12]. Препарат обладает тканеспецифическим действием на кору головного мозга и оказывает церебропротекторное, противосудорожное и ноотропное действие [9, 10, 13, 14]. В связи с этим некоторые исследователи называют кортексин эффективным нейротрофическим фактором.

Однако многие механизмы действия пептидных препаратов и, в том числе, кортексина остаются еще непознанными. Считается, что основной мишенью пептидных препаратов является зона пенумбры — участок нервной ткани, окружающей очаг поражения, испытывающей кислородное и энергетическое голодание [15]. От эффективности терапевтических мероприятий в ближайшие 5—6 ч от момента повреждения головного мозга зависит дальнейшее развитие болезни [15, 16]. В одних случаях может иметь место подавление некроза и апоптоза нейронов, восстановление их жизнеспособности и остановка каскада патологических реакций [17], в других — происходит расширение очага поражения, замещение погибших нейронов глиальными клетками и, как следствие, возникает существенный неврологический дефицит и многочисленные сложности в реабилитации пациента [15, 17].

Известно, что NO и NO-генерирующие соединения (нитрит натрия и др.) могут оказывать защитное действие в относительно низких дозах при экспериментальном геморрагическом инсульте (ГИ), вызванном действием акустического стресса, у крыс линии К-М [12, 18, 19]. Такое защитное действие низких доз NO и NO-генерирующих соединений связывают со снижением артериального давления [18—20]. В связи с этим возник вопрос: как кортексин способен влиять на содержание NO и гемоглобин Hb-NO-комплексов и других парамагнитных центров в крови у крыс линии К-М при ГИ, вызванном акустическим стрессом, что и явилось целью настоящего исследования.

Материал и методы

Генетическая линия крыс К-М (Крушинского—Молодкиной), созданная на основе многолетней се-

лекции, и разработанные аудиогенные модели ГИ, судорожного припадка и сердечно-сосудистых нарушений являются удобными объектами для исследования различных факторов, препятствующих или способствующих развитию стрессорных нарушений [21, 22]. Эксперименты, проведенные на крысах этой линии, показали, что в результате длительного применения прерывистых звуковых раздражителей (аудиогенная модель) возникает резкое возбуждение мозга, которое сопровождается двигательными и вегетативными нарушениями, острыми нарушениями кровообращения и гибелью части животных от кровоизлияний в мозг [18, 21].

В экспериментах использовали 26 крыс-самцов линии К-М в возрасте 4,5 мес массой 260 ± 40 г. Стандартизацию животных осуществляли в результате отбора крыс линии К-М по возрасту, массе тела, полу. Крысы содержались в условиях вивария при свободном доступе к воде и пище, с естественной сменой дня и ночи, при температуре окружающей среды 20°C , по 6—7 животных в клетке. Животные были разделены на 2 группы по 13 крыс в каждой. Опытные животные получали нейропептид кортексин, растворенный в физиологическом растворе, в дозе 0,2 мг/1000 г внутривентриально за 60 мин до акустического стресса. Контрольные животные получали в это же время в виде внутривентриальных инъекций физиологический раствор в эквивалентном объеме. Кроме того, от каждой группы животных выделяли интактные подгруппы, у которых брали кровь для анализа содержания NO и других парамагнитных центров до акустического воздействия.

Моделирование острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) по геморрагическому типу проводили по стандартной схеме [20, 21]. Животное помещали в камеру и подвергали действию акустического раздражителя по схеме. Звуковое раздражение начинали с 1,5-минутного непрерывного воздействия сильного электрического звонка (110—115 дБ). Затем в течение 15 мин следовала серия чередующихся сильных и слабых (80—90 дБ) звуковых сигналов длительностью 10 с с 10-секундными интервалами между ними. Далее следовал 3-минутный перерыв, в течение которого звонок в экспериментальной камере был выключен. После перерыва в камере снова включали звонок, который непрерывно давал в течение 1 мин сильный звуковой сигнал (110—115 дБ).

Изменение содержания NO оценивали методом электронного парамагнитного резонанса (ЭПР) по интенсивности сигналов нитрозильных комплексов гемоглобина (Hb-NO-комплексов) в спектрах ЭПР образцов крови. Также оценивали спектры ЭПР трансферрина и метгемоглобина (сигналы с g-факторами 4,3 и 5,9 соответственно в низкочастотной области спектра). Образцы крови были приго-

товлены в виде столбиков высотой 30 мм и диаметром 3 мм и заморожены при 77°K. Спектры ЭПР приготовленных образцов регистрировали на спектрометре X-диапазона ESP-300 («Bruker-Analitishe-Messtechnik», Германия). Условия регистрации спектров: мощность СВЧ — 20 мВт, амплитуда модуляции магнитного поля — 4 Гц, температура измерения спектров — 77°K [23].

Результаты и обсуждение

Были исследованы парамагнитные центры крови крыс линии К-М как интактных, так и подвергнутых стрессорному акустическому воздействию. На рис. 1 представлены спектры ЭПР крови крыс линии К-М: контрольных крыс (рис. 1, А), контрольных крыс на фоне введения кортексина (рис.

1, Б), крыс после акустического стресса (рис. 1, В) и после акустического стресса на фоне введения кортексина (рис. 1, Г). В спектрах ЭПР крови контрольных животных наблюдались компоненты триплетного сигнала нитрозильных Hb-NO-комплексов при $g=2,01$. Сигнал Hb-NO-комплексов перекрывается сигналом ЭПР церулоплазмينا с g -фактором 2,05, поэтому сигнал ЭПР Hb-NO-комплексов нельзя было полностью наблюдать в этих условиях из-за перекрывания его более интенсивным широким сигналом церулоплазмينا [23]. Введение кортексина контрольным животным либо практически не влияло на форму и интенсивность сигнала ЭПР Hb-NO-комплексов, либо вызывало незначительное снижение интенсивности. После акустического стресса интенсивность сигнала нитрозильных Hb-NO-комплексов резко возрастала, и наблюдаемый спектр ЭПР практически полностью был обусловлен Hb-NO-комплексами, в которых Hb находился преимущественно в Т-конформации. В среднем уровень парамагнитных Hb-NO-комплексов повышался после акустического воздействия более чем в 6 раз (рис. 2).

После акустического воздействия наблюдали возрастание интенсивности сигнала ЭПР плазменного белка трансферрина почти в 1,5 раза (рис. 3). Это могло свидетельствовать о появлении в крови избыточного количества железа. Уровень метгемоглобина в крови при этом также увеличивался, однако это повышение было незначительным (см. рис. 3).

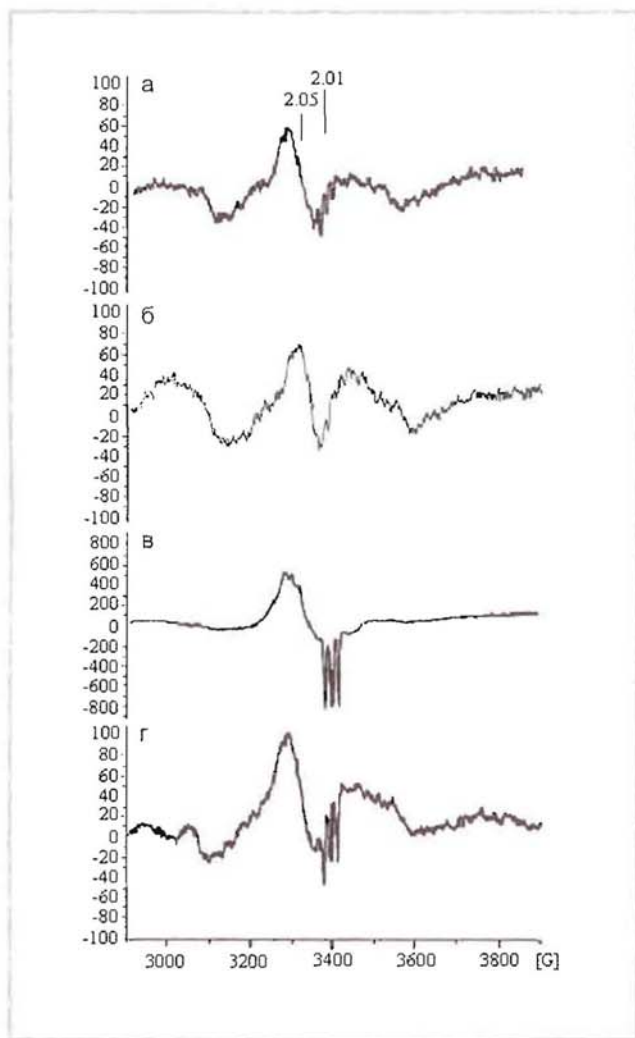


Рис. 1. Спектры ЭПР крови крыс линии К-М.

а — контроль+физиологический раствор; б — контроль+кортексин; в — после стрессорного акустического воздействия, приводящего к развитию геморрагического инсульта, + физиологический раствор; г — после стрессорного акустического воздействия, приводящего к развитию геморрагического инсульта+кортексин. Здесь и на других рисунках: по оси ординат — интенсивность сигнала ЭПР в отн. ед.

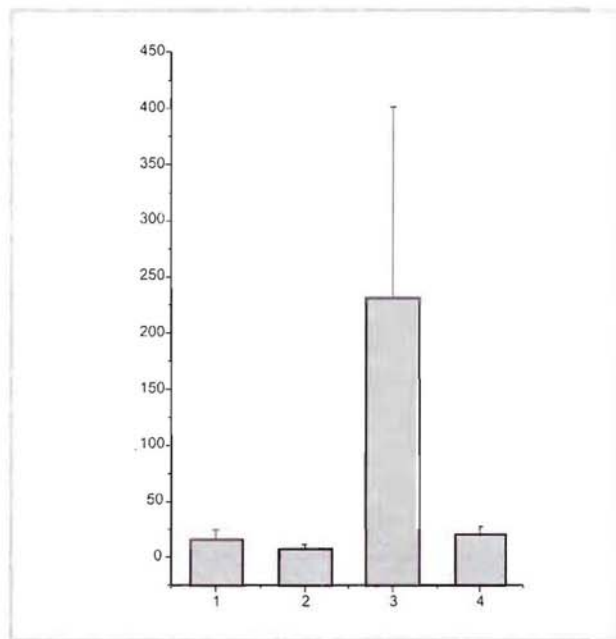


Рис. 2. Интенсивности сигналов ЭПР нитрозильных комплексов Hb-NO в крови животных.

1 — контроль+физиологический раствор; 2 — контроль+кортексин; 3 — акустический стресс+физиологический раствор; 4 — акустический стресс+кортексин.

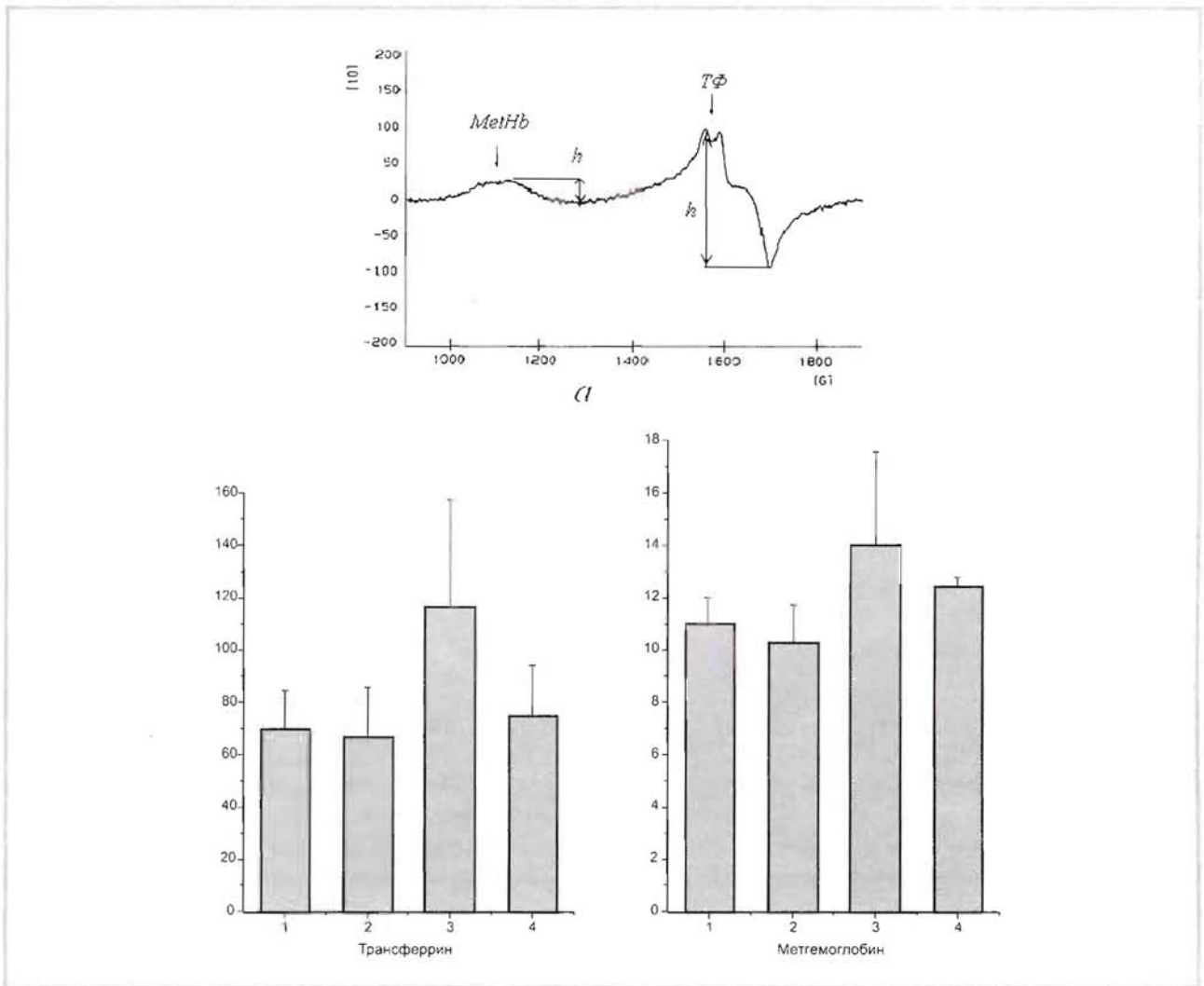


Рис. 3. Спектры ЭПР (а) и интенсивности (b) сигналов ЭПР трансферрина и метгемоглобина в крови животных.

1 — контроль+физиологический раствор; 2 — контроль+кортексин; 3 — акустический стресс+физиологический раствор; 4 — акустический стресс+кортексин.

В группе животных, которым вводили кортексин без акустического воздействия, было отмечено незначительное снижение исходного уровня Hb-NO-комплексов в крови — приблизительно на 20—30% (см. рис. 2). Интенсивность сигналов ЭПР трансферрина и метгемоглобина под воздействием кортексина практически не изменялась (см. рис. 3). В группе животных, которым вводили кортексин с последующим акустическим воздействием, наблюдали увеличение интенсивности сигнала ЭПР Hb-NO-комплексов, вызываемое акустическим стрессом, приблизительно в 3 раза (см. рис. 2). Однако эти изменения не были столь значительными, как в группе животных без введения кортексина. Уровни трансферрина и метгемоглобина при этом практически не изменялись (см. рис. 3). Таким образом, кортексин в значительной степени снижает образование нитрозильных Hb-NO-комплексов в крови, а следовательно, и образование NO.

Патогенез ГИ включает многочисленные механизмы. Основные из них — существенное снижение энергопродукции, стойкое повышение внутриклеточной концентрации ионов Ca^{2+} , нарушения активного транспорта различных ионов через мембраны, в том числе ионов Na^+ и Ca^{2+} [17, 24]. Повышение внутриклеточного содержания ионов Na^+ приводит к увеличению содержания внутриклеточной воды, что, в свою очередь, ведет к развитию отеков [17, 24]. Увеличение внутриклеточного содержания ионов Ca^{2+} запускает целый каскад реакций, в том числе и повышение активности нейрональной NO-синтазы, приводящее к нейротоксичности активных форм азота (NO, NO_2 , пероксинитриты) [17—20].

Следует отметить, что в механизмах развития ишемических и геморрагических инсультов принимают участие все изоформы NO-синтазы — нейрональная (nNOS), эндотелиальная (eNOS) и индуцибельная (iNOS) [17, 18, 20, 24]. Повышение содер-

жания NO в крови и тканях, как было показано в экспериментальных моделях инсульта, выполненных на животных [25—29], а также в клинических исследованиях при повреждениях мозга в результате черепно-мозговой травмы [30], может иметь как отрицательное, так и положительное влияние. Имеются основания полагать, что повышение активности eNOS до развития инсульта вызывает нейропротекторное действие, поскольку вазодилаторный эффект NO может приводить к улучшению кровообращения, ингибированию агрегации тромбоцитов и адгезии лейкоцитов [17, 24, 31, 32]. Возможно также ретроградное влияние NO на синаптические пузырьки [27] и ретроградная блокада NMDA-рецепторов [24]. Негативное влияние чаще всего связывают с повышенным образованием свободно-радикальных продуктов [17, 31—33]. В комбинации с супероксидными анион-радикалами NO образует токсический пероксинитрит (ONOO-), который после протонирования распадается с образованием еще более токсичных свободных радикалов NO₂ и OH-радикалов [31—33].

Вызванный акустическим стрессом ГИ привел к существенному повышению содержания Hb-NO-комплексов в крови — более чем в 6 раз по сравнению с интактными животными. Такое повышение может быть связано с глутаматной нейротоксичностью, которая запускает каскад реакций, сопровождающихся повышением внутриклеточной концентрации ионов Ca²⁺ и активацией конститутивных NO-синтаз (например, nNOS). Однако нельзя исключать также активации eNOS. В условиях акустического стресса животные находятся в постоянном движении. Поэтому сдвиговое напряжение на эндотелий сосудов, вызванное активацией кровообращения, может, в свою очередь, явиться причиной активации eNOS и повышения уровня NO в крови. Как же влияет на содержание NO пептидный препарат кортексин?

Как указывалось выше, в группе животных, которым вводили кортексин без акустического воздействия, было отмечено снижение исходного уровня Hb-NO-комплексов в крови. Однако наиболее сильное влияние на снижение содержания Hb-NO-комплексов кортексин оказывал в группе животных после акустического воздействия, в результате которого развивался ГИ. При этом содержание Hb-NO-

комплексов в крови в группе опытных животных приближалось к содержанию Hb-NO-комплексов в группе контрольных животных. Таким образом, кортексин в контроле или норме незначительно снижает содержание NO в крови. Однако при существенном превышении содержания NO в крови по сравнению с нормальными значениями кортексин оказывает сильное воздействие, направленное на нормализацию содержания этих высокореакционных молекул. Какие же механизмы могут лежать в основе столь существенного снижения содержания Hb-NO-комплексов?

Известно, что в состав указанных выше пептидных препаратов, широко применяемых в медицинской практике, входит аминокислота L-лизин, концентрация которой в значительной степени превосходит концентрацию L-аргинина, являющегося источником NO. L-лизин и L-аргинин часто находятся в реципрокных отношениях: когда активно утилизируется одна из них, например L-аргинин, другая — L-лизин, как правило, накапливается, и наоборот [33]. В связи с этим можно было бы предположить, что значительное преобладание L-лизина в препаратах кортексина над L-аргином может ингибировать синтез NO. Однако такое объяснение вряд ли можно считать исчерпывающим, поскольку ранее было установлено, что синтетический аналог АКТГ — препарат семакс, в составе которого нет существенного преобладания L-лизина над L-аргином, также способен ингибировать образование NO и продуктов его превращения (ионов NO₂⁻/NO₃⁻) при неполной и глобальной церебральной ишемии *in vivo* [34, 35]. Таким образом, в настоящее время можно считать установленным сам факт снижения содержания NO в крови под влиянием кортексина, как и под воздействием других пептидных препаратов [34, 35]. Однако требуется дальнейшее изучение механизмов, участвующих в снижении содержания NO или Hb-NO-комплексов под действием пептидных препаратов. Эти исследования могут в дальнейшем привести к созданию новых форм пептидных препаратов, действующих еще более эффективно при окислительном и нитрозитивном стрессах, вызванных активацией образования активных форм азота и кислорода в условиях развития ишемического и геморрагического инсульта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Скорцова В.И. Снижение заболеваемости, смертности и инвалидности от инсультов в Российской Федерации. Спецвыпуск Инсульт. Журн неврол и психиатр 2007; 25—29.
2. Суслина З.А. Ишемический инсульт: сосуды, сердце, кровь. Спецвыпуск Инсульт. Журн неврол и психиатр 2007; 36—38.
3. O'Collins V.E., Macleod M.R., Donnan G.A. et al. 1026 Experimental Treatments in Acute Stroke. Ann of Neurol 2006; 59: 467—477.
4. Яхно Н.Н. Сосудистые когнитивные расстройства. Спецвыпуск Инсульт. Журн неврол и психиатр 2007; 44—45.
5. Каменский А.А. Введение. Пептидная нейропротекция. Сб научн статей. Под ред. проф. А.А. Каменского и проф. М.М. Дьяконова 2009; 7—9.

6. Королева С.В. Взаимодействие кортексина с пептидной системой организма. Пептидная нейропротекция. Сб научн статей. Под ред. проф. А.А. Каменского и проф. М.М. Дьяконова 2009; 40—73.
7. Brain S.D., Cox H.M. Neuropeptides and their receptors: innovative science providing novel therapeutic targets. *Br J Pharmacol* 2006; 147: 1: 202—211.
8. Дьяконов М.М. Заключение. Пептидная нейропротекция. Сб научн. статей. Под ред. проф. А.А. Каменского и проф. М.М. Дьяконова 2009; 252—256.
9. Скоромец А.А., Стаховская Л.В., Белкин А.А. и др. Кортесин: новые возможности в лечении ишемического инсульта. Нейропротекция при острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения. Сб. научн. статей. Под ред проф. А.А. Скоромца и проф. М.М. Дьяконова. Ст.-Петербург: Наука 2007; 7—16.
10. Скороходов А.П. Опыт применения кортексина в лечении ишемического и геморрагического инсультов. Кортесин — пятилетний опыт отечественной неврологии. Сб. научн. статей. Под ред. проф. А.А. Скоромца и проф. М.М. Дьяконова. Ст.-Петербург: Наука 2006; 68—81.
11. Реутов В.П., Кузенков В.С., Крушинский А.Л. и др. Влияние кортексина на двигательную активность, площадь крововизляний и содержание аутоантител к рецепторам глутамата при экспериментальном геморрагическом инсульте. Пептидная нейропротекция. Сб. научн. статей. Под ред. проф. А.А. Каменского и проф. М.М. Дьяконова 2009; 21—39.
12. Реутов В.П., Самосудова Н.В., Филиппова Н.А. и др. Кортесин и нитрит в сочетании с кортексином уменьшают отек и разрушение нейронов мозжечка при геморрагическом инсульте. Доклады РАН 2009; 426: 3: 410—413.
13. Рыжак Г.А., Малинин В.В., Платонова Т.Н. Кортесин и регуляция функций головного мозга. Ст.-Петербург: ИКФ «Фолиант» 2003; 208.
14. Шрам С.И., Байбак А.В. Цитопротективное действие кортексина и ретиаламина на модели некротической гибели нейронов, вызванной окислительным стрессом. Пептидная нейропротекция. Сб. научн. статей. Под ред. проф. А.А. Каменского и проф. М.М. Дьяконова 2009; 10—20.
15. Гранстрем О.К., Сорокина Е.Г., Салыкина М.А. и др. Кортесин: нейропротекция на молекулярном уровне. *Нейроиммунология* 2010; 8: 1—2: 34—40.
16. Pinelis V.G., Storozhevyykh T.P., Surin A.M. et al. Neuroprotective effects of cortaxin, cortexin and semax on glutamate neurotoxicity. *J Peptide Science* 2008; 14: 8: 159—160.
17. Хама-Мурад А.Х., Павлинова Л.И., Мокрушин А.А. Геморрагический инсульт: молекулярные механизмы патогенеза и перспективные терапевтические мишени. *Усп физиол наук* 2008; 39: 3: 45—65.
18. Крушинский А.Л., Реутов В.П., Кузенков В.С. и др. Оксид азота участвует в защитном эффекте от акустического стресса при кратковременной адаптации крыс линии Крушинского—Молодкиной к гипоксии. *Изв РАН сер биол* 2007; 3: 329—335.
19. Реутов В.П., Кузенков В.С., Крушинский А.Л. и др. Развитие стрессорных повреждений у крыс линии Крушинского—Молодкиной, генетически предрасположенных к судорожным припадкам, при действии NO-генерирующего соединения и блокатора NO-синтазы. *Вести национальной академии наук Беларуси. Серия мед-биол наук* 2002; 1: 5—10.
20. Крушинский А.Л., Кузенков В.С., Дьяконова В.Е., Реутов В.П. Влияние ингибиторов индуцибельной и нейрональной NO-синтаз на развитие аудиогенных стрессорных повреждений у крыс линии Крушинского—Молодкиной. *Бюл эксп биол* 2010; 150: 7: 38—41.
21. Крушинский Л.В. Формирование поведения животных в норме и патологии. М: Наука 1960; 360.
22. Семюхина А.Ф., Федотова И.Б., Полетаева И.И. Крысы линии Крушинского—Молодкиной: Исследования аудиогенной эпилепсии, сосудистой патологии и поведения. *Журн высш нервн деят* 2006; 56: 3: 298—316.
23. Байдер Л.М., Реутов В.П., Крушинский А.Л. и др. Исследование методом ЭПР влияния гипоксии на образование оксида азота в крови крыс линии Крушинского—Молодкиной. *Биофизика* 2009; 54: 5: 894—900.
24. Нечипуренко Н.И. Роль оксида азота при ишемии головного мозга. *Мед новости* 2004; 1: 7—10.
25. Ларионова Н.П., Реутов В.П., Самосудова Н.В., Чайлахян Л.М. Сравнительный анализ пластичности нейро-нейронных и пироглиальных инкапсулирующих взаимодействий молекулярного слоя изолированного мозжечка лягушки в условиях избытка L-глутамата и NO-генерирующего соединения. *Доклады РАН* 2003; 393: 5: 698—702.
26. Ларионова Н.П., Самосудова Н.В., Реутов В.П., Чайлахян Л.М. Сравнительное исследование изменений структуры нейрон-нейронного взаимодействия в молекулярном слое мозжечка лягушки *Rana Temporaria* под влиянием L-глутамата и NO-генерирующего соединения. *Доклады РАН* 2001; 376: 5: 701—706.
27. Самосудова Н.В., Реутов В.П., Ларионова Н.П. Изменение ультраструктуры синаптических пузырьков глутаматергических синапсов под воздействием NO-генерирующего соединения NaNO_2 . *Бюл эксп биол* 2008; 146: 7: 13—17.
28. Самосудова Н.В., Реутов В.П., Ларионова Н.П., Чайлахян Л.М. Нейроглиальные контакты, образующиеся в мозжечке при электрической стимуляции в присутствии NO-генерирующего соединения. *Морфология* 2007; 131: 2: 53—58.
29. Фадюкова О.Е., Кузенков В.С., Реутов В.П. и др. Антистрессорное и ангиопротекторное влияние оксида азота на крыс линии Крушинского—Молодкиной, генетически предрасположенных к аудиогенной эпилепсии. *Рос физиол журн* 2005; 90: 1: 89—96.
30. Сорокина Е.Г., Семенова Ж.Б., Базарная Н.А. и др. Аутоантитела к рецепторам глутамата и продукты метаболизма оксида азота в сыворотке крови детей в остром периоде черепно-мозговой травмы. *Журн неврол и психиат* 2008; 108: 3: 67—72.
31. Зенков Н.К., Меньщикова Е.Б., Реутов В.П. NO-синтазы в норме и при патологии различного генеза. *Вестник РАМН* 2000; 4: 30—34.
32. Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Реутов В.П. Оксид азота и NO-синтазы в организме млекопитающих при различных функциональных состояниях. *Биохимия* 2000; 65: 4: 485—503.
33. Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Охотин В.Е., Косицын Н.С. Циклические превращения оксида азота в организме млекопитающих. М: Наука 1998; 156.
34. Яковлева Е.И., Кузенков В.С., Федоров В.Н. и др. Исследования эффективности семакса при глобальной церебральной ишемии in vivo. *Бюл эксп биол* 1999; 127: 8: 172—174.
35. Bashkatova V.G., Koshelev V.B., Fadyukova O.E. et al. Novel synthetic analogue of ACTG 4-10 (Semax) but not glycine prevents the enhanced nitric oxide generation in cerebral cortex of rats with incomplete global ischemia. *Brain Res* 2001; 864: 1: 145—149.

КОРТЕКСИН® ДЛЯ ДЕТЕЙ

*Восстановление
природных
возможностей!*



У.Х.КР-003190/09 от 27.04.2009

Показания к применению:

- сниженная способность к обучению
- когнитивные нарушения (расстройства памяти и мышления)
- задержка психомоторного и речевого развития у детей
- астенические состояния
- энцефалопатии различного генеза
- эпилепсия
- черепно-мозговая травма и ее последствия
- детский церебральный паралич
- нарушения мозгового кровообращения
- острые и хронические энцефалиты и энцефаломиелиты



ГЕРОФАРМ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ

Телефон горячей линии: 8-800-333-4376

(звонок по России бесплатный)

www.geropharm.ru