

### Часть 1. НЕЙРОНАУКИ: ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

“Мозг - это чудесный ткацкий станок, на котором миллионы сверкающих челноков ткут мимолетный узор, непрестанно меняющийся, но всегда полный значения”.

*Ч. Шеррингтон*

При любом уровне развития физиологии два обстоятельства будут потрясать фантазию исследователей даже с самым богатым воображением. Конструкция мозга, системы его вертикальных и горизонтальных связей, автономия и зависимость, взаимопроникновение и специализация, свобода выбора и детерминированность - по мере углубления в понимание этих процессов исследователь всегда остается прихожанином, впервые переступившим порог храма.

Второе обстоятельство потрясает наше сознание не менее: мозг человека при всей его сложности и такой разной деятельности нуждается в генерации лишь одной десятой вольта! Все, из чего мы состоим - из мыслей, желаний, надежд, горя и радостей, тревоги и счастья, из тысяч одновременно протекающих процессов – "работает", по сути, от микроаккумулятора для ручных часов [8].

Если начало XX века было эпохой физики, а его конец - эпохой биологии, то начало XXI века стало эрой расцвета науки о мозге и психике.

В XX столетии наука о мозге претерпела радикальные изменения. В последние десятилетия XX века в области нейронаук завершился цикл научных исследований, в основу которых были положены концептуальный принцип, системный подход и принципы доказательной медицины.

Последние годы были посвящены углубленному изучению структурно-функциональной организации нервной системы и, особенно, ее высшего отдела - головного мозга. Комплекс нейронаук, включающих нейроанатомию, нейрофизиологию,

нейрохимию, нейроиммунологию и нейропсихологию, приобрел специальное название - нейробиология. Это одна из наиболее стремительно развивающихся областей науки. За последние 15 лет ученые опровергли многие краеугольные догмы, на которых она строилась на протяжении столетий.

Наиболее радикальные изменения нейронаука претерпела за последние 50 лет. В течение этого периода произошел полный пересмотр общепринятых фундаментальных принципов нейробиологии и на основании получения новых экспериментальных данных возникли новые концепции о функционировании мозга и новые экспериментальные подходы к его исследованию. Эти достижения нейронаук внесли большой вклад в развитие клинической медицины, в частности, в лечение тяжелейших заболеваний нервной системы.

Изменилось представление о нейроне как единственном активном элементе нервной системы со строго поляризованным проведением возбуждения, распространяющегося от пассивного дендрита к активно проводящему аксону, синтезирующем и выделяющем во всех своих терминалях единственный медиатор. О нейроне, неспособном к регенерации, быстро и необратимо погибающем при воздействии ишемии и аноксии. Не столь неизбежной оказалась гибель дифференцированных нейронов при повреждении их аксонов [26, 30, 37].

Установлено, что мозг содержит самовосстанавливающиеся стволовые клетки, из которых могут формироваться предшественники нейронов, астроцитов и олигодендроцитов, способные мигрировать, дифференцироваться во взрослом мозге и интегрироваться в нейронные сети [33, 36, 39, 48, 49].

Нейроны оказались значительно более устойчивыми к таким воздействиям как ишемия и аноксия. Особенно, если воздействие осуществлялось на фоне нейропротекции (гипотермия, блокада эксайтотоксических рецепторов). Повреждению и гибели нейронов противостоят процессы пролиферации и репарации нервной ткани [34, 35, 52].

Установлено, что в постаноксическом периоде реализуются два типа клеточной смерти – некроз и запрограммированная клеточная гибель (апоптоз). Соотношение этих типов гибели нейронов и объем повреждения клеток зависят от типа и продолжительности аноксии [25, 42, 43].

Некроз развивается под действием экстремальной аноксии, когда не успевают включаться адаптационные механизмы и механизмы апоптозной гибели клеток. Основными элементами сходства между двумя вариантами смерти нервных клеток (апоптоз и некроз) являются: оксидативный стресс, повышенное содержание свободных ионов кальция в цитоплазме, активация протеаз [12, 17, 32, 41, 50, 51]. При совместимой с жизнью продолжительности аноксии в раннем постаноксическом периоде некрозу подвержены только наиболее чувствительные и незащищенные нейротрофическими факторами нейроны, остальные нейроны функционируют или подвергаются апоптозу в более отдаленном постаноксическом периоде.

На модели переживающих индивидуальных нейронов с помощью флуоресцентных зондов продемонстрировано каинат-зависимое увеличение продукции активных форм кислорода внутри нейронов, приводящее к гибели последних, и описаны условия, определяющие вид гибели клеток - апоптоз или некроз. Показана корреляция между уровнем образующихся активных форм кислорода и долей гибнущих клеток. Продолжается разработка различных экспериментальных моделей окислительного повреждения мозга и сердца и оценка протективного действия новых природных антиоксидантов [2, 11, 17].

В нейронах ЦНС имеются активно функционирующие системы репарации ДНК, поддерживающие целостность и эффективность генетического аппарата в условиях нормального и патологического функционирования. Деятельность мозга сопровождается экспрессией нескольких десятков тысяч уникальных генов, из которых не менее половины имеют мозгоспецифический характер активации. Существует ярко выраженная специфичность экспрессии генов в нейронах, глиальных клетках и в различных отделах мозга. Аноксия (гипоксия) мозга, оказывая экстремальное воздействие на нервную ткань, одновременно активировать генетические программы клеточной гибели (апоптоз) и репарации, которые существуют параллельно, имеют общие биохимические звенья реализации, энергозависимы и находятся в антагонистических взаимоотношениях. В итоге развивается либо гибель клетки, либо реорганизация всех субклеточных систем, межклеточных взаимоотношений с переходом нейрона на иной уровень

функционирования. Процессы репарации могут быть усилены применением нейротрофических и иных факторов, трансплантацией нейронов, использованием методов генной инженерии [11, 13, 16].

Изменилось представление о работе нейронов. Выяснилось, что они могут конвергировать импульсы, приходящие от различных структур, изолированно проводить их дендритной системой и дифференцированно передавать по коллатералам аксонов в зависимости от источника сигналов, их уровня и степени синхронности. Это связано с возможностью синтеза и высвобождения одним нейроном как «классических» нейромедиаторов, так и нейропептидов, а также взаимодействием с многочисленными пресинаптическими рецепторами разнообразной природы и обратным захватом этих веществ аксонной терминалью. Влияние на постсинаптические элементы определяется свойствами десятков рецепторов к каждому из нейротрансмиттеров и эффектами взаимодействия между ними [10, 27, 31, 46, 47].

Установлено, что нейроны, помимо трансммиттеров, могут синтезировать нейротрофические факторы, которые антероградно и ретроградно транспортируются аксонами и влияют на синтез, высвобождение и эффективность действия трансммиттеров. Нейротрофические вещества изменяют функциональную активность нейронов, имеющих рецепторы для этих классов соединений [15].

Изучаются пути коммуникаций между нейронами: «объемная передача» путем воздействия молекул нейротрансмиттеров на внесинаптические рецепторы, а также щелевые контакты, состояние которых модулируется нейротрансмиттерами [14, 23, 24].

Получены новые сведения о функционировании нейроглии. Установлено, что астроциты через соответствующие рецепторы постоянно получают информацию о состоянии нейронов, участвуют в синтезе и инактивации нейротрансмиттеров, синтезируют нейротрофины и цитокины, защищают нервные клетки от гибели [28, 38].

Говоря об общей тенденции достижений нейронауки конца второго тысячелетия, О.С.Виноградова [4] отмечает функциональное слияние нейротрансмиттерной, нейротрофической и нейроиммунной регуляции в единую систему, где

нейротрансмиттеры могут действовать как трофические вещества и иммунорегуляторы и, наоборот, нейротрофины и цитокины могут либо непосредственно влиять на активность нейронов, либо модулировать действие нейротрансмиттеров. В результате один и тот же сигнал может радикально менять характер своего действия в зависимости от массы дополнительных влияний: пресинаптических воздействий, объемной передачи, параллельного действия нейротрофинов, цитокинов и нейрогормонов. Теперь очевидно, что конечный выходной сигнал нейрона зависит от такого множества условий, что надежность наших гипотетических теоретических построений о функционировании мозга становится все меньше. Достигнутый уровень аналитической детализации работы нейронов делает практически невозможным когерентный синтез этих деталей в единое функциональное представление. На этом основании О.С.Виноградова говорит о кризисе современной нейронауки. Однако нет сомнений в том, что наблюдающийся кризис нейронауки, выражающийся в нарушении равновесия между анализом и синтезом в изучении мозга, будет преодолен в третьем тысячелетии.

Характеризуя некоторые теоретические аспекты нейронаук, необходимо отметить приоритетные результаты, полученные по разделу экспериментальной патофизиологии кровообращения мозга.

В XX столетии произошла эволюция концепций механизмов повреждения ишемизированной ткани мозга и взглядов на лечение острого ишемического инсульта и постгипоксической (постаноксической) энцефалопатии вообще [3, 7, 20].

Современная концепция патогенеза острой ишемии мозга рассматривает гемодинамические изменения, связанные с редуцией мозгового кровотока, реперфузией и формированием зоны “ишемической полутени” [7]. И хотя эта идеология “пенумбры” была разработана преимущественно для объяснения патогенеза ишемического инсульта, полагаем, что любая острая церебральная недостаточность, сопровождающаяся аноксией, в свой патогенез в том или ином виде включает эти механизмы. По-видимому, постгипоксическую энцефалопатию необходимо рассматривать как огромное количество участков ишемии и “ишемических полутеней”, мозаично разбросанных по всему

мозгу [19, 20].

Функциональная активность нейронов была изучена при различных критических уровнях снижения мозгового кровотока, что дало возможность сформулировать положение о критическом пороге мозгового кровотока, когда практически полностью прекращается метаболизм [3,7].

В середине 80-х годов была открыта  $Ca^{2+}$ -индуцированная эксайтотоксичность и разработана теория “эксайтотоксической гибели нейронов” [45].

Было установлено, что снижение энергетического потенциала нервной ткани является триггерным механизмом, обуславливающим постаноксические нарушения метаболизма и ионного гомеостаза, а также активацию трех основных механизмов аноксического повреждения клеток мозга: свободнорадикальное, кальцийзависимое и фосфолипазное. Последовательность включения и интенсивность механизмов аноксического разрушения клеток мозга на различных этапах постаноксического периода в настоящее время изучены достаточно подробно [7, 45].

Значительным вкладом в теоретическую ангионеврологию является установление неизвестной ранее функции ДНК плазмы крови как фактора, воздействующего на биомеханику потока крови, что имеет важное значение для разработки методов коррекции нарушений мозгового кровообращения [2].

Клинические научные исследования проводятся по четырем основным направлениям: критические состояния в неврологии, ангионеврология, нейроинфекции, нейрогенетика. Отметим только некоторые из них.

Важным достижением стала разработка концепции структурно-функциональных уровней сосудистой системы. Показано, что при патологии в ней на каждом структурно-функциональном уровне закономерно формируется своеобразный и сложный комплекс адаптивных, деструктивных и репаративных изменений с присущими каждому заболеванию особенностями ответной реакции сосудов, ткани мозга и соответствующими клиническими эквивалентами. Сосудистое русло мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии реагирует на повреждение как единое целое, хотя реакция его уровней различна и зависит не только от анатомо-физиологических

особенностей системы, но и от редукции кровотока при атеросклерозе, а также повышенного внутрисосудистого давления при артериальной гипертензии [3, 7].

Получили обоснование и развитие новые направления в нейронауках - ангионеврология и кардионеврология.

Определяющую роль в ангионеврологии стала играть современная концепция гетерогенности ишемических инсультов, сформулированная в самом начале 90-х годов в крупнейшем неврологическом центре России - НИИ неврологии РАМН. В основе этой концепции лежат представления о многообразии причин и механизмов развития острого очагового ишемического повреждения мозга. Принято выделять атеротромботический, гемодинамический, кардиоэмболический, лакунарный инфаркт, инфаркт по типу гемореологической микроокклюзии, а также острую гипертоническую энцефалопатию [18]. Установлены основные причины кардиоэмболического инсульта: пароксизмальная форма мерцательной аритмии, кальциноз митрального кольца, миксоматозная дегенерация створок митрального клапана в сочетании с его пролапсом.

Интересны работы по изучению значения структурных особенностей атеросклеротических бляшек и степени стеноза внутренних сонных артерий в патогенезе ишемических нарушений мозгового кровообращения. Показано, что функциональный цереброваскулярный резерв является полифакторной и динамической величиной, изменяющейся с течением времени и зависящей от темпа прогрессирования атеросклеротического поражения. Показана роль ангиокоагулопатии в развитии ишемических инсультов, например, коагулопатия при антифосфолипидном синдроме [2, 18].

Полученные результаты расширяют возможности ранней диагностики инсульта и обеспечивают выбор патогенетически обоснованной терапии с целью профилактики церебральных осложнений.

Определены и обоснованы организационная структура и принципы оказания неотложной помощи больным с нарушениями мозгового кровообращения. Сформулированы основные показания к их хирургическому лечению. Разработан оригинальный метод стереотаксического удаления нетравмати-

ческих внутримозговых гематом, позволивший в 2,5 раза снизить послеоперационную летальность при кровоизлияниях в мозг. Проводятся исследования по интравентрикулярному введению тромболитиков при геморрагическом инсульте для ускорения санации желудочковой системы. Значительно возросла роль нейрохирургии как инструмента для лечения умственных расстройств - развиваются новые методы имплантации аппаратов и тканей [18].

В последнее десятилетие уходящего века и в начале нынешнего продолжена разработка нового направления клинической нейрогенетики - анализа молекулярных основ развития наследственных заболеваний нервной системы. Разработана целостная система медико-генетического консультирования при наследственных нейродегенеративных заболеваниях, основанная на использовании методов ДНК-анализа, включая раннюю пренатальную диагностику носительства мутантного гена.

При изучении нейроинфекций завершены исследования по изучению механизмов формирования спастических парезов при рассеянном склерозе и боковом амиотрофическом склерозе. Установлена роль эксайтотоксических механизмов в патогенезе центральных двигательных нарушений. В настоящее время продолжается изучение роли нейротрансмиттеров и их взаимодействие с цитокинами в патогенезе этих заболеваний. Взаимосвязанные изменения ряда цитокинов и нейротрансмиттеров на всех стадиях патологического процесса свидетельствуют об участии центральных механизмов в регуляции иммунного ответа и важной роли нейроиммунных взаимоотношений в патогенезе рассеянного склероза. При этом ведущую роль в развитии демиелинизирующего процесса играют иммунопатологические реакции, причем последние характерны для активных стадий болезни. В стадии ремиссии иммунные реакции отходят на второй план, а на первый выходят метаболические нарушения, в частности, реакции окислительного стресса. Подтверждено участие свободнорадикальных механизмов в гибели мотонейронов при боковом амиотрофическом склерозе [2].

Продолжаются исследования дифтерийной полинейропатии. Установлено, что морфологической основой ее является



токсическая миелинопатия. Причем процесс демиелинизации нервных волокон при тяжелых формах дифтерийной полинейропатии не сопровождается появлением морфологических признаков аутоиммунных процессов. Разработан метод гистохимической диагностики степени репаративных процессов в периферических нервах при дифтерийной полинейропатии.

Разработаны принципы применения программного плазмафереза при тяжелых аутоиммунных заболеваниях нервной системы. Так, при синдроме Гийена-Барре применение программного плазмафереза вдвое сокращает сроки пребывания больных на искусственной вентиляции легких.

Продолжаются исследования по такой социально значимой проблеме как прионовые болезни. За последние 25 лет проведен анализ клинических и патологоанатомических проявлений болезни Крейтцфельдта-Якоба и синдрома Герстманна-Штреусслера-Шейнкера [9].

В настоящее время исследуется патогенетическая концепция раннего восстановительного периода после тяжелого ишемическо-гипоксического и токсического поражения организма с реоксигенацией и рециркуляцией [3, 7, 19, 20].

Изучена роль сосудистого эндотелия в патогенезе постгипоксической энцефалопатии. Развитие постаноксических повреждений гематоэнцефалического барьера и отека мозга в значительной степени инициировано биологически активными веществами самой сосудистой стенки. Ишемизированные эндотелиальные клетки экспрессируют и выделяют биологически активные воспалительные цитокины и хемокины, адгезивные молекулы и лейкоцитарные хемоаттрактанты в зоне гематоэнцефалического барьера, стимулируют мобилизацию периферийных воспалительных клеток и их инфильтрацию в мозг. Эти метаболиты активируют тромбоциты и нейтрофилы, усиливают их адгезию к эндотелию, снижают уровень локального мозгового кровотока, ухудшают реологические свойства крови и увеличивают проницаемость гематоэнцефалического барьера [51].

При тотальной аноксии преобладают механизмы цитотоксического отека, а при локальной аноксии - вазогенного. Важным звеном в патогенезе отека-набухания головного мозга является повышение проницаемости сосудистых и клеточных

мембран за счет увеличения содержания эндогенных катехоламинов, серотонина, гистамина, активации калликреин-кининовой системы, простагландин-тромбоксановой системы, перекисного окисления липидов, реализации аутоиммунных процессов [44].

Установлено, что при аноксии мозга и в постаноксическом периоде важнейшим звеном комплекса повреждающих механизмов является свободнорадикальное окисление и фосфолипазный гидролиз фосфолипидов клеточных мембран. В совокупности с распадом АТФ, входом кальция в клетку, эксцитотоксическим действием возбуждающих аминокислот, протеолитическими механизмами повреждения цитоскелета клеток мозга вышеназванные повреждающие факторы в момент аноксии мозга и на ранних этапах постаноксического периода существенно изменяют структурную базу организации всех функций одних клеток и необратимо повреждают другие более чувствительные клетки мозга. В отдаленном постаноксическом периоде степень активации данных повреждающих факторов зависит от активности мозга и адекватности снабжения нейронов кислородом [15, 16].

Различная чувствительность нейронов к аноксии может быть объяснена на основе принципа перемежающейся активности функционирующих структур, определяющей неодинаковую реактивность и разную резистентность нейронов одной и той же популяции к одному и тому же патогенному воздействию [11]. Функциональные изменения ЦНС при аноксии связаны с более ранним и выраженным повреждением тормозных механизмов, чем возбуждающих. Поэтому происходит растормаживание структур ЦНС, находившихся под тормозным контролем. По мнению Г.Н. Крыжановского [11] именно формирование генераторов патологически усиленного возбуждения является ключевым звеном в процессе образования устойчивых патологических систем мозга.

В постаноксическом периоде создаются структурно-метаболические предпосылки изменения условий интегративно-пусковой деятельности нейронов. Авторы рассматривают постаноксическую энцефалопатию как своеобразный долговременный памятный след, как внешнее проявление деятельности устойчивых патологических систем мозга, сформировавшихся на фоне реперфузии мозга после достаточно

продолжительной ишемии. В формировании патологических систем мозга участвуют все уровни его организации и молекулярные механизмы, способные осуществлять фиксацию любой патологической информации достаточно продолжительное время с последующей её реализацией в виде того или иного синдрома постаноксической энцефалопатии [16].

По данным современных исследований образование любого памятного следа в мозгу осуществляется посредством активации кратко- (секунды, минуты) и длительнодействующих (часы, сутки, годы) механизмов коммуникации активно функционирующих нейронов. Наиболее продолжительна память, в основе формирования которой лежит перестройка межнейронных взаимоотношений и организации нейронных сетей мозга в результате реализации его пластических потенций. В формировании нейрологической памяти в норме и при образовании патологических детерминантных систем мозга задействованы различные нейронные сети, связанные с нейронами глиальные клетки и все быстро- и медленнодействующие гуморальные регуляторы мозга от простых нейромедиаторных систем до систем иммунитета [1].

Продолжается исследование апаллического синдрома (персистирующего вегетативного состояния) нетравматического генеза. Установлена четкая стадийность в его развитии и формировании и однотипность клинической картины апаллического синдрома вне зависимости от вызвавших ее причин. Проведен анализ наиболее информативных методов инструментальной электрофизиологической диагностики данного состояния. Разработаны диагностические и прогностические нейрофизиологические критерии нетравматического апаллического синдрома. Важным событием в диагностике и интенсивной терапии коматозных состояний стали разработка и выявление учеными нашей страны критериев смерти мозга. Это состояние характеризуется формированием «прижизненного» тотального инфаркта мозга, включая ствол и первые шейные сегменты, и приравнивается к биологической смерти человека, несмотря на бьющееся сердце и поддерживаемое с помощью респиратора дыхание. Диагностика смерти мозга имеет важнейшее значение для дальнейшего развития трансплантологии как в Украине, так и за ее пределами [19, 21].

В конце XX века и начале XXI века стремительно развиваются различные нейротехнологии. Взаимодействие двух факторов - мозга (нервной ткани) и трансдуктора - является многообещающим направлением исследований. Неинвазивная транскраниальная магнитная стимуляция определенных участков мозга является основой перспективных методов лечения депрессий и других психопатологий [29].

Одной из областей нейротехнологии остается психонейрофармакология - получение специфических психологических изменений через прицельное нейрохимическое вмешательство для улучшения нейрокогнитивных функций фармакологическими средствами. Многие психологические функции являются мишенями для фармакологического вмешательства – это память, исполнительские функции, настроение, аппетит, либидо, сон. Стремление управлять памятью предполагает стирание нежелательных воспоминаний и сохранение желаемых. Человеческий мозг контролирует как различные физиологические процессы, протекающие в организме, так и сознание, способность к обучению и самосовершенствованию. Психофармакология используется не только для лечения неврологических и психиатрических заболеваний, но и для улучшения психологических функций у лиц, не страдающих психоневрологическими расстройствами [29].

Для изучения динамических аспектов взаимосвязи процессов, происходящих в мозгу, и поведения используются методы функциональной визуализации, основанные на новейших технологиях. Такие методы как функциональное магнитно-резонансное сканирование, позитронно-эмиссионная томография и компьютерная однофотонная томография позволяют наблюдать многообразные формы активности в разных областях человеческого мозга во время решения всевозможных когнитивных задач. Внедрение в практику метода функциональной нейровизуализации впервые в истории позволило непосредственно наблюдать мыслительный процесс [5].

Сочетание новых методов с традиционными (позитронно-эмиссионная томография, функциональная магнитно-резонансная томография, сканирование и магнитная энцефалография) дает возможность исследовать процессы, происходящие в человеческом мозге, на макроскопическом уровне. Познание

микроскопической структуры будет со временем осуществлено интегральными, высокотехнологичными методами, такими как моделирование работы мозга с помощью виртуальных нейронных сетей, которые используются для глубокого изучения процессов, протекающих в мозгу. Соединение дедуктивных и экспериментальных методов может стать оптимальным способом проникновения в микроструктуру мозга [5].

Из всех новых направлений когнитивной нейронауки развитие вычислительных методов является наиболее перспективным, но особо пристальное внимание ученых привлекают формальные нейронные сети [29]. Математические модели стали неотъемлемой составляющей теоретической нейронауки, подкрепленной расширяющимися возможностями экспериментальных исследований, базирующихся, в свою очередь, на высокотехнологичном оборудовании и точнейшей аппаратуре [5].

Подводя итог, необходимо отметить, что, несмотря на стремительное развитие нейронауки, вряд ли мы скоро получим исчерпывающий ответ на все интересующие нас вопросы. Однако помочь в этом могут два основных фактора: техническая оснащенность высокоточными приборами лабораторий и клиник, работающих в области нейронаук, и наличие квалифицированных кадров, проводящих исследования в этой отрасли науки.

**Строение нервной системы.** Центральная нервная система (ЦНС) включает головной и спинной мозг. Нервы, лежащие вне черепа и позвоночника являются периферической нервной системой. Некоторые компоненты периферической нервной системы работают самостоятельно, составляя автономную (вегетативную) нервную систему, регулирующую функции внутренних органов, и диффузную нервную систему кишечника, управляющую деятельностью пищеварительного тракта [21].

Основные данные о том, как организован мозг и как он функционирует, составляют фундамент науки о нервной системе. Нервная система действует в пределах всего организма и отвечает за возможность воспринимать окружающий мир и реагировать на него, за координацию функций других органов от которых зависит существование организма, за хранение, упорядочение и извлечение информации о прошлом опыте [21].

Структурной единицей нервной системы является нейрон. Регуляция нейронной активности связана со способностью нейрона генерировать электрические потенциалы.

В числе других не нейронных элементов нервной системы следует назвать клетки артерий, вен и капилляров, вносящие важный вклад в жизнеспособность мозга. Эти клетки являются частью защитного механизма, обеспечивающего стабильность функционирования мозга даже в условиях агрессивных воздействий на организм. Речь идет о гематоэнцефалическом барьере (ГЭБ). Под этим термином условно объединяют совокупность анатомических и физиологических систем, которые поддерживают внутричерепной гомеостаз. Следует говорить не об одном барьере, а о системе барьеров: мозг-ликвор, ликвор-кровь, ликвор-мозг и т.д.

Важнейшее значение имеет барьер между кровью и клетками мозга. Морфологически он представлен стенками мозговых капилляров, тесно соединенных между собой, с их уникальным окружением - сетью отростков астроцитов и олигодендроглии. В мозге имеются и безбарьерные зоны - серый бугор, гипофиз, эпифиз и др. Важнейшей анатомической и физиологической барьерной структурой являются сосудистые и клеточные мембраны, образованные двумя липидными слоями с внутренним и наружным слоями адсорбированных белков. Определяющее значение в проникновении через гематоэнцефалический барьер имеет коэффициент растворимости веществ в жирах. ГЭБ играет важную роль в регуляции жизненно важных функций организма, в частности, в регуляции дыхания и водно-электролитного обмена. Благодаря барьерным механизмам рН ликвора, электролитный состав и осмолярность остаются неизменными даже при выраженных сдвигах кислотно-основного состояния крови.

Ликвор через сильвиев водопровод попадает в четвертый желудочек, а оттуда, через отверстие Лушка и Мажанди, - в цистерны основания мозга. Отсюда большая часть ликвора поднимается вверх, омывая конвекситальные поверхности мозга. Основной отток ликвора происходит через пахионозные грануляции - колбочкообразные выросты паутинной оболочки, вдающиеся в венозную систему.

Ткань мозга - это гетерогенная упруго-вязкая среда с

переменными биофизическими свойствами, зависящими от объема различных компонентов мозга (крови, тканевой жидкости), от кровенаполнения сосудов и давления крови в них, от давления интерстициальной жидкости, от онкотического и осмотического давления, от активности обменных процессов. Пластические свойства живого мозга крайне незначительны, они намного возрастают лишь в мертвом мозге.

Объемы различных компонентов мозга могут изменяться под влиянием различных факторов: 1) объема тканевой жидкости; 2) объема крови в сосудах мозга; 3) тургора мозга. Циркуляция жидкости из сосудистого русла в интерстициальные пространства и клетки мозга происходит в основном по законам осмоса и гидродинамики. Скорость прохождения жидкости через стенку капилляров пропорциональна разности между давлением крови в капилляре и коллоидно-осмотическим давлением крови.

Согласно доктрине Монро-Келли вещество мозга является практически несжимаемым. В связи с этим количество крови в полости черепа должно быть постоянным или почти постоянным. Когда вода или другое вещество выходят или секретируются из сосудов, из черепа будет вытеснено количество крови равное по объему введенному веществу. Однако небольшие изменения в объеме одного из компонентов содержимого черепа могут не сопровождаться компенсаторными изменениями объемов других компонентов.

Резервный объем краниоспинального пространства может увеличиваться за счет эластических свойств дурального мешка, увеличения перидурального пространства спинного мозга, связанного косвенно с объемом плевральной полости и "сбросом" давления в них.

Объем крови – наиболее быстро изменяющийся компонент содержимого черепа. На объем крови в полости черепа влияет ряд факторов. Чем выше тонус мозговых сосудов, тем меньше крови содержится в них. Объем крови в полости черепа остается постоянным при изменении системного артериального давления (АД) от 60 до 150 мм рт. ст. за счет миогенной и нейрогенной регуляции сосудистого тонуса.

Венозный участок сосудистого русла мозга называют "емкостным", поскольку в нем содержится до 50 % общего внутричерепного объема крови. Объем крови в венозном русле

увеличивается в результате: 1) увеличения венозного давления в черепе при нарушении венозного оттока; 2) увеличения центрального венозного давления (ЦВД), когда повышение давления по системе бесклапанных полых и яремных вен свободно передается в венозную систему черепа, что ведет к рефлюксу венозной крови.

Особенностью кровоснабжения мозга является феномен ауторегуляции - способность поддерживать свое кровоснабжение в соответствии с метаболическими потребностями независимо от колебаний системного АД. Механизмы ауторегуляции обеспечивают постоянство мозгового кровотока и энергетического обмена мозга при изменениях среднего АД в диапазоне от 60 до 160 мм. рт. ст. [21].

Регуляция мозгового кровотока осуществляется следующими механизмами:

- 1) метаболический - центральным звеном регуляции является рН внеклеточной жидкости и гладкомышечных элементов сосудистой стенки. Метаболические сдвиги ( $p\text{CO}_2$ ,  $p\text{O}_2$ , лактат) быстро изменяют рН и тем самым тонус и просвет сосудов мозга;
- 2) нейрогенный и нейрогуморальный механизмы обеспечиваются симпатической и парасимпатической иннервацией экстра- и интракраниальных отделов сосудов мозга с участием соответствующих медиаторов - ацетилхолина, норадреналина, дофамина, адреналина;
- 3) миогенный механизм (эффект Бейлисса-Остроумова) - сужение или расширение сосудов мозга при изменении внутрисосудистого давления;
- 4) механический тип регуляции обеспечивается возрастанием сосудистой резистентности (в ответ на повышение внутрисосудистого давления), увеличением тканевого давления вследствие экстракапиллярного пропотевания жидкости.

Основные факторы, изменяющие мозговой кровоток и энергетический обмен:

- 1) возрастание артериального или тканевого (церебрального) напряжения углекислого газа расширяет мозговые сосуды и увеличивает мозговой кровоток. Сдвиг  $p\text{aCO}_2$  (в диапазоне от 20 до 60 мм рт. ст.) изменяет мозговой кровоток в среднем



- на 1-2 % на каждый 1 мм рт. ст.;
- 2) артериальная гипокапния приводит к спазму мозговых сосудов и уменьшению мозгового кровотока, снижению внутричерепного объема крови. Однако падение  $p_a\text{CO}_2$  ниже 20-15 мм рт. ст. ведет к циркуляторной гипоксии мозга, анаэробному обмену, нарастанию лактата, ацидозу мозговой ткани, ликвора, поэтому нецелесообразно снижать  $p_a\text{CO}_2$  ниже 25-30 мм рт. ст., особенно во время анестезии;
  - 3) колебания  $p_a\text{O}_2$  меньше влияют на мозговой кровоток, чем углекислый газ. Ингаляции 85-100 % кислорода при нормальном атмосферном давлении уменьшает мозговой кровоток на 13-15 %;
  - 4) искусственная вентиляция легких (ИВЛ) чистым кислородом (при постоянном  $p_a\text{CO}_2$ ) уменьшает кровоток в коре на 12 % и 20 % при давлении 1 и 2 атм. соответственно. Потребление мозгом кислорода остается неизменным;
  - 5) гипербарическая оксигенация (ГБО) в условиях 3,5 атм. уменьшает мозговой кровоток на 35 %;
  - 6) артериальная гипоксия (при нормокапнии) расширяет сосуды и увеличивает мозговой кровоток только при снижении  $p_a\text{O}_2$  ниже 60 мм рт. ст.;
  - 7) изменения кислотно-основного состояния (КОС) метаболического характера не влияют существенно на мозговой кровоток, т.к. ионы водорода или бикарбоната плохо проникают через гематоэнцефалический барьер. Выраженные метаболические сдвиги КОС, вероятно, изменяют тонус сосудов мозга, вызывая компенсаторные изменения  $p_a\text{CO}_2$ ;
  - 8) нарушение ауторегуляции мозгового кровотока в зоне поражения приводит к появлению феномена "внутричерепного обкрадывания" при использовании вазодилататоров или феномена "обратного внутричерепного обкрадывания" (синдром Робина Гуда) при гипервентиляции. При комах различной этиологии мозговой кровоток может быть выше метаболической потребности мозга, что приводит к развитию так называемого "синдрома избыточной перфузии".

Некоторые особенности энергетического обмена в мозге:

- 1) основная особенность энергетического обмена мозга связана

- со спецификой субстрата окисления. Мозг использует в качестве энергетического субстрата главным образом углеводы, преимущественно глюкозу. В среднем потребление глюкозы человеческим мозгом составляет 5 мг/100 г за 1 мин., что составляет около 70 мг глюкозы на целый мозг за 1 мин. или 100,8 г глюкозы за сутки;
- 2) в ткани мозга отсутствуют запасы углеводов, в то время как потребность в их использовании очень велика. Мозг непрерывно извлекает глюкозу из крови. При отсутствии глюкозы мозг может использовать другие субстраты окисления: фруктозу, пируват, сукцинат и др., однако эти вещества плохо проникают через ГЭБ. Содержание гликогена в мозге до 130 мг %, он может также использоваться как энергетический субстрат. Таким образом, гликоген служит как бы депо углеводов в мозге, его обновление происходит через 2-4 часа;
  - 3) интенсивный энергетический обмен в мозге почти не влияет на терморегуляцию организма;
  - 4) распад глюкозы в мозге происходит по анаэробному и аэробному пути. Так, 85 % всей потребляемой мозгом глюкозы полностью окисляется до  $\text{CO}_2$  и  $\text{H}_2\text{O}$ , 13 % превращается в молочную кислоту и 2 % - в пировиноградную кислоту. Гликолитическое и аэробное окисление углеводов в клетке пространственно разобщено: в митохондриях локализованы ферменты дыхания и окислительного фосфорилирования, а в цитоплазме сосредоточены гликолитические ферменты;
  - 5) в мозге протекает очень напряженный энергетический обмен и в состоянии покоя. Кровоток мозга составляет 15 % общего кровотока организма, при этом мозг потребляет 20-25 % всего потребляемого организмом кислорода, хотя масса мозга составляет всего лишь 2,5 % массы тела. Серое вещество потребляет кислорода в 2 раза больше, чем белое. Мозг поглощает кислорода больше, чем непрерывно работающее сердце;
  - 6) активными субстратами окисления для мозга являются метаболиты лимоннокислого цикла, пируват или смесь пирувата и малата, сукцинат;
  - 7) глутаминовая кислота - единственная аминокислота, которая

способна окисляться непосредственно в мозге. Обмен глутаминовой кислоты в мозге осуществляется в равной степени как в результате прямого окисления, так и путем переаминирования. В процессе дыхания нейроны используют преимущественно глутамат, а глиальные клетки - сукцинат и пируват.

**Медиаторы химических синапсов.** Доказано, что ацетилхолин является медиатором в нервно-мышечном соединении и в синаптических ганглиях. Каждый нейрон с точки зрения его метаболизма составляет единую систему и, следовательно, во всех его пресинаптических окончаниях высвобождается один и тот же медиатор (принцип Дейла) [21].

Каждый медиатор в ЦНС обладает либо только возбуждающим, либо только тормозным действием. С этой позиции каждый центральный нейрон можно отнести к категории либо возбуждающих, либо тормозных (концепция функциональной специфичности).

Ацетилхолин (АХ) представляет собой медиатор, который высвобождается из пресинаптических окончаний мотонейронов не только в концевой пластинке, но также и на клетках Реншоу (вставочные нейроны в передних рогах спинного мозга, оказывающие тормозное действие). Субсинаптические АХ - рецепторы возбуждающего действия разделяются на два класса: никотинового и мускаринового типа. В симпатическом отделе вегетативной нервной системы АХ выполняет роль медиатора во всех ганглионарных синапсах, в синапсах мозгового вещества надпочечников и в постганглионарных синапсах потовых желез (все это н-холинореактивные системы). В парасимпатическом отделе АХ также служит медиатором в синапсах всех ганглиев (н-холинореактивные системы), а кроме того в постганглионарных синапсах эффекторных органов (м-холинореактивные системы). АХ и АХЭ обнаружены во фракциях многих отделов мозга, однако кроме холинэргических синапсов на клетках Реншоу, не удалось надежно идентифицировать другие центральные холинэргические синапсы.

Адренергические медиаторные вещества - адреналин, норадреналин, дофамин. Норадреналин служит медиатором во

всех постганглионарных симпатических окончаниях, за исключением потовых желез. Установлена медиаторная роль норадреналина и дофамина в ЦНС- например, в гипоталамусе и ядрах ствола мозга.

Серотонин найден в ЦНС в ядрах шва ствола мозга, а также в гипоталамусе, где участвует в регуляции состояния сон-бодрствование. Химическое родство или антагонизм между серотонином и различными галлюциногенами, например, ЛСД (диэтиламид лизергиновой кислоты), указывает, что серотонин в мозге влияет и на другие формы поведения. Роль серотонина в качестве медиаторного вещества еще не выяснена.

Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) синтезируется только в нервной системе из глутаминовой кислоты с участием глутаматдекарбоксилазы. ГАМК встречается в ЦНС повсеместно, оказывает, как правило, тормозное действие, участвует в пресинаптическом торможении.

Глицин также, видимо, служит медиатором, осуществляя постсинаптическое торможение в спинном мозге. Стрихнин специфический антагонист глицина.

Глутаминовая кислота обнаружена в ЦНС повсюду. Весьма вероятно, что она не только предшественник ГАМК, но и сама действует как медиатор. Обычно обладает возбуждающим действием.

Гистамин обнаружен в гипофизе и в гипоталамусе. Есть единичные указания на медиаторную функцию гистамина.

**Нейроактивные пептиды.** Нейрогормоны - вещества, которые высвобождаются из нервных клеток, а затем переносятся кровотоком к их мишеням, которые нейронами не являются. К этим пептидам относятся либерины (рилизинг-гормоны), которые действуют на аденогипофиз, а также антидиуретический гормон (вазопрессин) и окситоцин, которые синтезируются в гипоталамусе и хранятся в нейрогипофизе. Представителями еще одной группы пептидов способной "модулировать" активность нейронов являются эндорфины. Эти вещества связываются в ЦНС с мембранными рецепторами морфина и других опиатов и, таким образом, соответствуют "эндогенному" морфину (строго говоря, опиаты связываются с рецепторами эндорфинов). Эндорфины и опиаты (такие как героин) действуют сходным

образом, контролируя восприятие боли. Эндорфинсодержащие клетки (имеются в задних рогах спинного мозга, в области сильвиева водопровода и моста и т.д.) образуют синапсы на болевых нейронах. Выделяемые этими клетками эндорфины связываются со специфическими рецепторами "болевых" нейронов и тормозят высвобождение вещества Р, уменьшая болевую импульсацию. Вещество Р также является нейропептидом, состоит из 11 аминокислот и служит медиатором для первичных афферентных волокон в спинном мозге.

Простагландины - оказались нейромодуляторами в симпатической нервной системе. Обезболивающее действие аспирина частично приписывается подавлению синтеза простагландинов.

Нейромедиатор, используемый для передачи импульсов с преганглионарного нейрона на постганглионарный как в симпатическом, так и в парасимпатическом отделах, почти всегда ацетилхолин.

Области мозга, которые больше всего связаны с вегетативными функциями - это гипоталамус и ствол мозга (продолговатый мозг).

Гипоталамус - это центр висцеральных интегративных функций. Сигналы от нейронных систем гипоталамуса осуществляют прямой контроль над всей эндокринной системой, регулируя секрецию гормонов передней и задней доли гипофиза (вазопрессин или антидиуретический гормон и окситоцин).

Среди скоплений гипоталамических нейронов имеется несколько четко отграниченных ядер, которые можно разделить на три зоны:

1. Перивентрикулярная зона непосредственно примыкает к третьему мозговому желудочку, который проходит через центр гипоталамуса. Выстилающие желудочек клетки передают нейронам перивентрикулярной зоны информацию о параметрах внутренней среды, которые могут требовать регуляции - температура, концентрация солей, уровень гормонов и т.п.
2. Медиальная зона содержит большинство проводящих путей, с помощью которых гипоталамус осуществляет эндокринный контроль через гипофиз.
3. Через клетки латеральной зоны осуществляется контроль над

гипоталамусом со стороны коры большого мозга и лимбической системы. Сюда же поступает сенсорная информация из центров продолговатого мозга, координирующих дыхательную и сердечно-сосудистую деятельность.

Регуляция по принципу отрицательной обратной связи, в которой участвуют медиальный гипоталамус, гипофиз и периферические эндокринные железы, действует даже в отсутствие влияний со стороны ЦНС.

Важную роль играет ретикулярная формация - структура внутри ствола головного мозга. Она получает сенсорные сигналы по различным путям и действует как своего рода фильтр, пропуская только ту информацию, которая является новой или необычной. Волокна от нейронов ретикулярной формации идут в различные области коры больших полушарий, некоторые проходят через таламус. Большинство этих нейронов являются "неспецифическими", т.е. могут реагировать на многие виды стимулов. Некоторые участки ретикулярной формации обладают определенными функциями. Например, голубое пятно - плотное скопление тел нейронов, отростки которых образуют дивергентные сети с одним входом, использующие в качестве медиатора норадреналин. Некоторые нервные пути идут вверх от голубого пятна к таламусу, гипоталамусу и многим областям коры. Другие направляются вниз к мозжечку и спинному мозгу. Медиатор этих специализированных нейронов запускает эмоциональную реакцию. Предполагают, что недостаток норадреналина в мозге приводит к депрессии, а при длительном, избыточном воздействии норадреналина возникают тяжелые стрессовые состояния. Участок ретикулярной формации, называемый "черная субстанция", представляет собой скопление тел нейронов, принадлежащих к дивергентным сетям с одним входом, но выделяющих медиатор дофамин. Именно дофамин способствует возникновению некоторых приятных ощущений (эйфории), ради которых наркоманы употребляют кокаин или амфетамины. Дегенерация нейронов черной субстанции при паркинсонизме приводит к недостатку дофамина. L-ДОФА (наком) способствует образованию дофамина в ЦНС, но может в то же время вызвать сходные с шизофренией симптомы. Возможно, избыток дофамина играет какую-то роль в развитии

шизофрении.

Рассмотрев некоторые особенности клинической физиологии и биохимии ЦНС, перейдем к рассмотрению критических состояний, в этиологии и патогенезе развития которых ведущую роль играет острая церебральная недостаточность.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ашмарин И.П., Стукалов П.В. Нейрохимия. – М.: Институт биомедицинской химии РАМН, 1996. – 469с.
2. Верещагин И.В. Нейронауки в рамках программы "десятилетие мозга" // Неврологический вестник. - 2001. - Т. XXXIII, Вып. 1-2. - С.5-8.
3. Виничук С.М., Черенько Т.М. Ишемический инсульт: эволюция взглядов на стратегию лечения – К., 2003. – 120 с.
4. Виноградова О.С. Нейронаука конца второго тысячелетия: смена парадигм // Журн. высш. нервн. деят.— 2000.— Т.50, Вып. 5.— С. 743-769.
5. Гольдберг Э. Управляющий мозг // В мире науки. – 2004. - № 1. – С. 23-26.
6. Гурвич А.М. Значение нейрофизиологических механизмов в постреанимационной патологии и постреанимационном восстановлении функции ЦНС // Экспериментальные, клинические и организационные проблемы общей реаниматологии. – М.: Медицина, 1996. – С. 11–23.
7. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга.- М.: Медицина,2000. – 328 с.
8. Казаков В.Н. Морфофункциональный аспект деятельности мозга и возможные механизмы распространения торможения в коре головного мозга // Архив клинической и экспериментальной медицины.- 1998.- Т.7, №1.- С. 10-14.
9. Казаков В.Н., Шлопов В.Г. Конформаційна патологія головного мозку. – Донецьк: Каштан, 2005. – 268 с.
10. Косицын Н.С. Микроструктура дендритов и аксодендритических связей в центральной нервной системе - М. Наука. 1976.
11. Крыжановский Г.Н. Общая патофизиология нервной системы: Руководство.- М.: Медицина, 1997.- 352 с.
12. Программированная клеточная гибель/ Под ред. В.С.

- Новикова. – СПб., 1996. – 276 с.
13. Пермяков Н.К., Хучуа А.В., Туманский В.А. Постреанимационная энцефалопатия. –М.: Медицина, 1986. –240 с.
  14. Саульская Н.Б. Объемная передача как способ межнейронального взаимодействия в стриатуме // Журн. высш. нервн. деят.- 1997.- Т.47, № 2. - С.362-373.
  15. Семченко В.В., Степанов С.С. Система субсинаптических единиц как универсальный системообразующий и регулирующий фактор синапсов головного мозга //Бюлл. exper. биол.мед. - 1997. - № 7. - С.4-12.
  16. Семченко В.В., Стефанов С.С., Алексеева Г.В. Постаноксическая энцефалопатия.- Омск: Омская областная типография, 1999. – 448 с.
  17. Соловьев А.И. Метаморфозы в “семействе” оксида азота // Лікування та діагностика.- 2003.- № 3. – С. 8-14.
  18. Суслина З.А. Лечение ишемического инсульта в острейшем периоде // Новости медицины и фармации – 2004. - № 18. – С. 14-15.
  19. Черний В.И. Постгипоксическая энцефалопатия.- Здоров'я, 1997.- 336 с.
  20. Черний В.И. Острая энцефалопатия: причины, механизмы развития, принципы лечения // Лікування та діагностика.- 2004. - № 2.- С. 10-17
  21. Черний В.И., Городник Г.А. Острая церебральная недостаточность. – К.: Здоров'я, 2001. – 425 с.
  22. Черний В.И., Лях Ю.Е., Гурьянов В.Г., Ивнев Б.Б., Прокопец В.И., Черняк А.Н. Нейронные сети при решении задач классификации и прогнозирования состояний человека – Реабилитация и абилитация человека. Интегративно-информационные технологии: Сб. научных работ / Под. ред. Казакова В.Н. – Киев: КВІЦ, 2004. – С. 432-437.
  23. Agnati L.F., Cortelli P., Biagini G., Bjelke B., Fuxe K. Different classes of volume transmission signals exist in the central nervous system and are affected by metabolic signals, temperature gradients and pressure waves //NeuroRep. -1994.- Vol.6, N 1. - P.9-12.
  24. Agnati L.F., Zoli M., Stromberg I., Fuxe K. Intercellular communication in the brain: wiring versus volume transmission //Neurosci. -1995.- Vol.69, N 3. - P.711-726.



25. Beilharz E.J., Williams C.E., Dragunov M., Sirimanne E.S. Mechanisms of delayed cell death following hypoxic-ischemic injury in the immature rat: evidence for apoptosis during selective neuronal loss // *Brain Res.* – 1995. –Vol.29, N 1. –P.1.
26. Carpenter M.K., Cui X., Xu Z., Jackson J., Sherman S., Seiger A., Wahlberg L.U. In vitro expansion of a multipotent population of human neural progenitor cells. // *Exp. Neurol.* -1999. -Vol.158, N 2.- P.265-278.
27. Changeux J.P. Coexistence of neuronal messengers and molecular selection // *Progr. in Brain Res.* - 1986. - Vol.68. - P.373-403.
28. Dermietzel R. Gap junction wiring: a "new" principle in cell-to-cell communication in the nervous system? // *Brain Res. Rev.* - 1998. - Vol.26, N 2/3. - P.176-183.
29. Farah M. J., Illes J., Cook-Deegan R., Gardner H., Kandel E., King P., Parens E., Sahakian B., Wolpe P.R. Neurocognitive enhancement: what can we do and what should we do? // *Nature Rev. Neurosc.* - 2004. - N 5. - P. 421-425.
30. Gould E., Tanapat P., McEwen B.S., Flugge G., Fuchs E. Proliferation of granule cell precursors in the dentate gyrus of adult monkeys is diminished by stress // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* - 1998. - Vol.95, N 6. - P.3168-3171.
31. Hökfelt T. Neuropeptides in perspective: the last ten years // *Neuron.* - 1991. - Vol.7, N 6. - P.867-879.
32. Jing J., Aitken P.G., Somjen G.G. Role of calcium channels in spreading depression in rat hippocampal slices // *Brain Res.* –1993. –Vol.604, N 1-2. –P.251-259.
33. Johansson C.B., Momma S., Clarke D.L., Risling M., Lendahl U., Frisén J. Identification of a neural stem cells in the adult mammalian central nervous system // *Cell.* - 1999. - Vol.96, N 1. - P.25-34.
34. Kempermann G., Kuhn H.G., Gage F.H. More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment // *Nature.* - 1997. - Vol.386, N 6624. - P.493-495.
35. Kempermann G., Kuhn H.G., Gage F.H. Experience - induced neurogenesis in the senescent dentate gyrus // *J. Neurosci.* - 1998. - Vol.18, N 9. - P.3206-3212.
36. Kukekov V.G., Laywell E.D., Suslov O., Davies K., Scheffler B., Thomas L.B., O'Brien I.F. Multipotent stem/progenitor cells with similar properties arise from two neurogenic regions of adult

- human brain //Expt. Neurol. - 1999. - Vol.156, N 2. - P.333-344.
37. Liu J., Solway K., Messing R.O., Sharp F.R. Increased neurogenesis in the dentate gyrus after transient global ischemia in gerbils //J.Neurosci. - 1998. - Vol.18, N 19. - P.7768-7778.
  38. Loevenstein W.R. The cell-to-cell channel of gap junctions //Cell. - 1987. - Vol.48, N 5. - P.425-426.
  39. McKay R. Stem cells in the central nervous system //Science. - 1997. -Vol.276, N 5309. - P.66-71.
  40. Montaron M.F., Petry K.G., Rodriguez J.J., Marinelli M., Aourousseau C., Rougon G., Le Moal M., Abrous D.N. Adrenalectomy increases neurogenesis but not PSA-NCAM expression in aged dentate gyrus //Eur. J. Neurosci. - 1999. - Vol.11, N 4. - P.1479-1485.
  41. Nemeth L., Deli M.A., Falus A., e.a. Cerebral ischemia reperfusion-induced vasogenic brain edema formation in rats: effect of an intracellular histamine receptor antagonist // Eur. J. Pediatr. Surg. -1998. -Vol.8, N 4. -P.216-219.
  42. Nitatori T. Delayed neuronal death in the CA1 pyramidal cell layer of the gerbil hippocampus following transient ischemia is apoptosis // J. Neurosci. -1995. -Vol.15, N 3. -P.1001-1011.
  43. Pang Z., Geddes J.W. Mechanisms of cell death induced by the mitochondrial toxin 3-nitropropionic acid: acute excitotoxic necrosis and delayed apoptosis // J. Neurosci. - 1997. -Vol.17, N 9. -P.3064-3073.
  44. Rosenberg G.A. Ischemic brain edema // Prog. Cardiovasc. Dis. - 1999. -Vol.42, N 3. -P.209-216.
  45. Siesjo B.K. Pathophysiology and treatment of focal cerebral ischemia. Part I: Pathophysiology // J. Neurosurg. -1992. -Vol.77. -P.169-184.
  46. Simmons M.L., Terman G.W., Gibbs S.M., Chavkin C. L-type calcium channels mediate dynorphin neuropeptide release from dendrites but not axons of hippocampal granule cells //Neuron. - 1995. - Vol.14, N 6. - P.1265-1272.
  47. Sossin W.S., Sweet-Cordero A., Scheller R.H. Dale's hypothesis revisited: differential neuropeptides derived from a common prohormone are targeted to different processes //Proc. Nat. Acad. Sci. USA. - 1990. - Vol.87, N 12. - P.4845-4848.
  48. Temple S., Alvarez-Buylla A. Stem cells in the adult mammalian central nervous system //Curr. Opin. Neurobiol. - 1999. - Vol.9, N 1. - P.135-141.

49. Vescovi A.L., Parati E.A., Gritti A., Poulin P., Ferrario M., Wanke E., Frolichsthal-Schoeller P., Cova L., Arcellana-Ponlilio M., Colombo A., Galli R. Isolation and cloning of multipotential stem cells from the embryonic human CNS and establishment of transplantable human neural stem cell lines by epigenetic stimulation // *Eur. J. Neurol.* - 1999. - Vol.156, N 1. - P.71-83.
50. White B.C., Daya A., De Gracia D.J. e.a. Fluorescent histochemical localisation of lipid peroxidation during brain reperfusion following cardiac arrest // *Acta Neuropathol.* -1993. -Vol.86. -P.1-9.
51. Yang G.Y., Gong C., Qin Z. e.a. Tumor necrosis factor alpha expression produces increased blood-brain barrier permeability following temporary focal cerebral ischemia in mice // *Brain Res. Mol. Brain Res.* -1999. -Vol.69, N 1. -P.135-143.
52. Zhang S.C., Ge B., Duncan I.D. Adult brain retains the potential to generate oligodendroglial progenitors with extensive myelination capacity // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* - 1999. - Vol.96, N 7. - P.4089-4094.