

ханизмом действия и биологической активностью пентоксифиллина. В присутствии соединения I активность тромбоцитарных факторов P3 и P4 статистически значимо снижается. При действии агониста агрегации тромбоцитов АДФ активность P3 и P4 остаётся на уровне исходных значений. Это свидетельствует о нарушении доступности (высвобождения) P3 и P4 в процессе агрегации тромбоцитов.

Таким образом, установлены отсутствие второй волны агрегации тромбоцитов, индуцированной малыми дозами АДФ, удлинение lag-периода при коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов, а также снижение доступности и высвобождения P3 и P4.

### ВЫВОД

Результаты проведённых исследований свидетельствуют о действии соединения I как потенциального ингибитора реакции высвобождения тромбоцитов.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Иванов Е.П. Диагностика нарушений гемостаза. – Минск: Беларусь, 1983. – 267 с.

2. Камиллов Ф.Х., Тимирханова Г.А., Самородова А.И. и др. Поиск активных соединений среди производных 2-[3-метил-1-этил-7-(диоксотетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты, влияющих на систему гемостаза // *Фундаментал. исслед.* – 2011. – Т. 9, №2. – С. 254–256.

3. Камиллов Ф.Х., Тимирханова Г.А., Самородов А.В. и др. Поиск активных соединений среди производных азотсодержащих гетероциклов, влияющих на систему гемостаза // *Фундаментал. исслед.* – 2011. – №3. – С. 61–66.

4. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под общ. ред. Р.У. Хабриева. – М.: Медицина, 2005. – 327 с.

5. Born G.V. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal // *Nature.* – 1962. – Vol. 194. – P. 927–929.

6. Cotton B.A., Faz G., Hatch Q.M. Rapid thrombelastography delivers real-time results that predict transfusion within 1 hour of admission // *J. Trauma.* – 2011. – Vol. 71, N 2. – P. 407–414.

7. Gabbasov Z.A. The use of optical density fluctuations for determination of platelet concentration in stirred suspension // *Platelets.* – 1992. – Vol. 3. – P. 281–282.

УДК 612.821.44: 612.084: 615.214.2: 615.9: 616.8-009.831: 616.153

НО13

## ДИНАМИКА СОДЕРЖАНИЯ НЕЙРОТРОФИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ КОМЕ У КРЫС

Вадим Анатольевич Каширо<sup>1</sup>, Екатерина Геннадьевна Батоцыренова<sup>1\*</sup>,  
Наталья Львовна Елаева<sup>1</sup>, Юлия Николаевна Савенко<sup>2</sup>, Наталья Вадимовна Лапина<sup>1</sup>,  
Владимир Владимирович Аксёнов<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Институт токсикологии, г. Санкт-Петербург,

<sup>2</sup>Институт физиологии им. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург,

<sup>3</sup>Военно-медицинская академия, г. Санкт-Петербург

### Реферат

**Цель.** Экспериментальное изучение изменения содержания нейротрофических факторов в зависимости от стадии интоксикации веществами депримирующего действия (этанолом или натрия оксидутиратом).

**Методы.** Экспериментальные исследования выполнены на белых беспородных крысах-самцах. В контрольной и каждой из экспериментальных групп было по 10 животных. Введение депримирующего агента (этанола или натрия оксидутирата) производили внутривенно в полудозной дозе за 3, 6, 12, 24 и 72 ч до взятия крови. В плазме крови животных определяли концентрацию нейронспецифической енолазы, белка S-100, нейротрофического фактора головного мозга, пигментного фактора эпителиального происхождения, глиального фибриллярного кислого протеина методом иммуноферментного анализа.

**Результаты.** При однократном воздействии натрия оксидутирата в сределегальной дозе через 6 ч после введения препарата концентрация белка S-100 в плазме крови достоверно увеличивалась по сравнению с контролем и держалась на высоком уровне до окончания первых суток действия препарата. Через 3 и 6 ч после действия препарата достоверно повышался уровень нейротрофического и нейропротективного фактора. При введении крысам этанола в токсической дозе через 3 ч происходило достоверное увеличение концентрации белка S-100 более чем в 1,8 раза по сравнению с контролем. Максимальное увеличение содержания белка S-100 более чем в 2,6 раза отмечено через 12 ч после введения токсиканта. Через 3 ч после введения этанола содержание глиального фибриллярного кислого протеина по сравнению с контролем было повышено в 2,9 раза, а через 6 ч – в 1,9 раза ( $p < 0,05$ ). Концентрация нейротрофического фактора также возрастала в период с 3 до 12 ч после введения токсиканта: с 2,1 до 2,4 раза по сравнению со значениями у интактных животных.

**Вывод.** Развитие гипоксии, сопровождающей коматозное состояние, приводит к повышению содержания в плазме белка S-100, нейротрофического фактора головного мозга и глиального фибриллярного кислого протеина; повышение концентрации глиального фибриллярного кислого протеина в опытах с этанолом может свидетельствовать о более тяжёлом поражении тканей головного мозга по сравнению с этанолом натрия оксидутиратом.

**Ключевые слова:** нейротрофические факторы, натрия оксидутират, этанол.

Адрес для переписки: VKATERINA2009@yandex.ru

**NEUROTROPHIC FACTORS CONCENTRATION IN RAT BRAIN AT THE EXPERIMENTAL COMA** *V.A. Kashuro, E.G. Batotsyrenova, N.L. Elaeva, U.N. Savenko, N.V. Lapina, V.V. Aksonov.* <sup>1</sup>Institute of Toxicology, Saint Petersburg, Russia, <sup>2</sup>Pavlov Institute of Physiology, Saint Petersburg, Russia, <sup>3</sup>Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia. **Aim.** To study the changes of neurotrophic factors concentrations depending on stage of intoxication with deprivation substances (ethanol or sodium oxybutyrate) in rats. **Methods.** Experiments were performed on male white laboratory rats. Control and experimental groups included 10 animals each. Half-lethal doses of a deprivation substance (ethanol or sodium oxybutyrate) were introduced intraperitoneally 3, 6, 12, 24 and 72 hours before blood specimen collection. Neuron-specific enolase, S-100 protein, brain-derived neurotrophic factor, pigment epithelium-derived factor, glial fibrillary acidic protein serum levels were measured by enzyme immunoassay. **Results.** At single infusion of mean lethal dose of sodium oxybutyrate S-100 protein serum level significantly increased after 6 hours compared to control and stayed elevated during the first 24 hours. The levels of neurotrophic and neuroprotective factors also significantly increased 3 and 6 hours after the drug administration. The toxic dose of ethanol have significantly increased (over than 1.8 times compared to the controls) the concentration of protein S-100 in rats after 3 hours. The maximum increase in the protein S-100 level (by 2.6 times and over) was noted 12 hours after the toxicant administration. Glial fibrillary acidic protein concentration was 2.9 times higher compared to controls 3 hours after and 1.9 times higher 6 hours after higher the ethanol administration ( $p < 0.05$ ). The concentration of brain – derived neurotrophic factor has also increased from 3 to 12 hours after the toxicant administration, and was 2.1 to 2.4 times higher compared to intact animals. **Conclusion.** Studying of neurotrophic factors brain in plasma showed that the development of hypoxia, accompanying coma, leads to higher serum levels of S-100 protein, brain-derived neurotrophic factor and glial fibrillary acidic protein. The increase in the concentration of S-100 is a marker for the presence of brain damage. The observed increase of glial fibrillary acidic protein in experiments with ethanol may indicate its more severe brain tissue damage compared to sodium oxybutyrate. **Keywords:** neurotrophic factors, sodium oxybutyrate, ethanol.

Тяжёлые отравления веществами депримирующего действия характеризуются выраженным угнетением функций центральной нервной системы (ЦНС), что в свою очередь определяет развитие осложнений со стороны дыхания, кровообращения и других жизненно важных систем, а это находит своё отражение в высокой летальности при подобных интоксикациях. Основными осложнениями токсикогенной стадии острых отравлений веществами депримирующего действия бывают острая дыхательная недостаточность, экзотоксический шок, отёк головного мозга, миоренальный синдром, которые становятся причиной летального исхода в раннем периоде острых отравлений либо основой для развития осложнений, возникающих в соматогенной стадии.

Наибольшую смертность отмечают при отравлениях алкоголем, она составляет до 50% в общей структуре летальных исходов при экзогенных интоксикациях, а при отравлении психоактивными веществами – до 18%. Депримирующие агенты следует рассматривать в качестве основного этиологического фактора острых отравлений, в том числе смертельных, что свидетельствует о необходимости совершенствования методов диагностики для профилактики угрожающих жизни осложнений.

В ряде исследований отмечено, что поражение ЦНС нейротоксикантами сопровождается нарушениями систем жизнеобеспечения, связанными с доставкой и утилизацией кислорода, что приводит к развитию необратимых повреждений мозга [4]. Они являются не только следствием прямого влияния кислородного голодания на нейроны, возникающего в результате цитотоксического отёка мозга, но и результатом вторичного гипоксического воздействия, опосредованного экстрацеребральными расстройствами (нарушениями гемодинамики и газообмена, сдвигом кислотно-основного состояния в сторону ацидоза, изменениями реологических свойств крови, усилением процессов

перекисного окисления липидов и др.) [2, 3]. Нарушения системной гемодинамики в свою очередь усиливают расстройства мозгового кровотока и микроциркуляции, нарушения нейромедиаторного обмена и приводят к усугублению нарушения биоэнергетики головного мозга [5].

Развивающаяся при коме гипоксия усиливает токсическое специфическое действие депримирующих веществ на ЦНС, так как в этих условиях начинает преобладать анаэробный путь метаболизма с накоплением в ликворе молочной кислоты и развитием ацидоза, который может приводить к нарушению структуры и функций головного мозга.

Естественной защитной реакцией мозга в первые минуты ишемии служит синтез трофических факторов. При быстрой и активной экспрессии генов, кодирующих нейротрофины (факторы роста), ишемия мозга может длительно не приводить к инфарктным изменениям. В случае же ишемического повреждения высокий уровень трофических факторов обеспечивает регресс неврологического дефицита даже при сохранении вызвавшего его морфологического дефекта. Таким образом, изучение эндогенных нейропротекторов при действии депримирующих веществ актуально.

Целью данного исследования было экспериментальное изучение изменения содержания нейротрофических факторов в зависимости от стадии интоксикации веществами депримирующего действия (этанолом или натрия оксибутиратом).

Экспериментальные исследования выполнены на 60 белых беспородных крысах-самцах с массой тела 180–220 г из питомника Российской академии медицинских наук «Рапполово». Длительность карантина (акклиматизационного периода) для животных составляла 14 дней. В течение карантина проводили ежедневный осмотр каждого животного (поведение и общее состояние), 2 раза в день за животными наблюдали (заболеваемость и смертность). Содержа-

ние и использование животных в эксперименте проходили согласно нормам надлежащей лабораторной практики (GLP). В контрольной и каждой из экспериментальных групп были обследованы по 10 животных. Введение депримирующего агента (этанол или натрия оксидутирата) проводили внутривенно в полулетальной дозе за 3, 6, 12, 24 и 72 ч до взятия биологического материала.

Для взятия материала для исследований от лабораторных животных производили декапитацию крыс и собирали кровь в гепаринизированные пробирки. Полученную кровь для выделения плазмы центрифугировали в течение 10 мин в центрифуге при 3000 оборотах в минуту и температуре +4 °С. В плазме крови экспериментальных животных определяли концентрацию нейронспецифической енолазы, белка S-100, нейротрофического фактора головного мозга (BDNF – от англ. brain-derived neurotrophic factor), пигментного фактора эпителиального происхождения, глиального фибриллярного кислого протеина с помощью иммуноферментного анализа с использованием коммерческой тест-системы производства фирмы «Cusabio» (Китай). Результаты исследований были обработаны при помощи пакета статистического анализа данных Statistica.

Для исследования последствий введения натрия оксидутирата и этанола нами были использованы перечисленные выше нейронспецифические и нейротрофические белки как маркёры ранней диагностики повреждения мозга, с помощью которых оценивали направленность изменений в ЦНС.

BDNF стимулирует дифференциацию нейронов и поддерживает их выживание. BDNF экспрессируется в фибробластах, астроцитах, нейронах различного фенотипа и локализации, шванновских клетках (в районах повреждения) и, возможно, в клетках гладкой мускулатуры. Функциональная активность BDNF довольно велика. В период развития он участвует в дифференцировке нейронов, созревании, выживании и формировании синапсов. Во взрослом организме основная функция BDNF – нейропротекция, защита нейронов головного мозга от ишемических атак и мотонейронов от гибели, индуцируемой удалением аксонов.

Пигментный фактор эпителиального происхождения – нейропротективный и нейротрофический фактор, который воздействует на различные типы нейронов. У крыс пигментный фактор эпителиального происхождения служит фактором выживаемости зернистых нейронов мозжечка, защищая их от апоптоза и нейротоксичности глутамата.

Глиальный фибриллярный кислый протеин принадлежит к белкам цитоскелета. Это высоко специфичный белок мозга, который не обнаружен за пределами ЦНС. Благодаря высокой специфичности и раннему высвобождению из ЦНС после травматического повреждения мозга, глиальный фибриллярный кислый протеин является полезным маркёром для ранней диагностики нарушений функций мозга.

Результаты исследований нейроспецифических белков у животных, перенёвших развитие комы при введении натрия оксидутирата, представлены в табл. 1.

Таблица 1

Динамика содержания нейротрофических маркёров в плазме животных при введении натрия оксидутирата в полулетальной дозе

Исследованные параметры	Контрольная группа	Временной интервал после введения соединения, ч				
		3	6	12	24	72
NSE, нг/мл	1,19±0,08	1,16±0,11	1,21±0,21	1,24±0,16	1,19±0,13	1,25±0,17
S-100, нг/мл	1,53±0,20	1,55±0,15	3,25±0,23*	3,24±0,35*	3,29±0,35*	1,88±0,05
GFAP, нг/мл	0,14±0,06	0,17±0,09	0,21±0,11	0,16±0,07	0,14±0,09	0,16±0,07
BDNF, пг/мл	36,4±5,2	71,04±8,1*	66,54±3,9*	29,6±5,7	54±13,5	72,18±5,4*
PEDF, нг/мл	0,32±0,06	0,30±0,05	0,32±0,05	0,28±0,05	0,31±0,06	0,31±0,05

Примечание: NSE – нейронспецифическая енолаза; GFAP – глиальный фибриллярный кислый протеин; BDNF – нейротрофический фактор головного мозга; PEDF – пигментный фактор эпителиального происхождения; \*р < 0,05 по сравнению с контролем.

Нейронспецифическая енолаза – общий маркёр всех дифференцированных нейронов. Физиологически она в периферической крови присутствует лишь в ничтожном количестве. В настоящее время нейронспецифическую енолазу считают чувствительным и количественным маркёром повреждения паренхимы мозга.

Белок S-100 специфичен для астроцитарной глии, способен связывать кальций. Увеличение концентрации S-100(αβ) и S-100(ββ) в спинномозговой жидкости и плазме также считают маркёром повреждения головного мозга.

При однократном воздействии натрия оксидутирата в полулетальной дозе клетки нервной системы подвергались некоторому повреждающему воздействию. В частности, через 6 ч после введения токсиканта концентрация белка S-100 достоверно увеличивалась по сравнению с контролем и далее держалась на высоком уровне вплоть до окончания первых суток действия препарата. Возможно, это было связано с тем, что кальций-связывающий белок S-100 изменяет проницаемость ионных каналов в пользу одновалентных катионов (Na<sup>+</sup> и K<sup>+</sup>), тем самым

Динамика показателей содержания нейротрофических маркёров в плазме животных при введении этилового спирта в полудетальной дозе

Параметры	Контрольная группа	Временной интервал после введения соединения, ч				
		3	6	12	24	72
NSE, нг/мл	1,21±0,05	1,26±0,12	1,27±0,21	1,34±0,26	1,24±0,18	1,26±0,17
S-100, нг/мл	1,22±0,13	2,26±0,21*	3,16±0,26*	3,26±0,15*	1,93±0,35	1,39±0,05
GFAP, нг/мл	0,11±0,04	0,32±0,05*	0,21±0,02*	0,17±0,03	0,19±0,06	0,15±0,02
BDNF, пг/мл	48,3±8,1	102,1±10,3*	73,4±13,8	117,4±20,6*	61,3±30,8	58,7±14,4
PEDF, нг/мл	0,29±0,06	0,31±0,05	0,31±0,05	0,29±0,051	0,30±0,06	0,28±0,05

Примечание: NSE – нейронспецифическая енолаза; GFAP – глиальный фибриллярный кислый протеин; BDNF – нейротрофический фактор головного мозга; PEDF – пигментный фактор эпителиального происхождения; \* $p < 0,05$  по сравнению с контролем.

давая возможность компенсировать действие активных форм кислорода на гомеостаз клетки. Однако отсутствие повышения уровня двух других высокоспецифичных маркёров повреждения ткани мозга (нейронспецифической енолазы и глиального фибриллярного кислого протеина), а также «нормализация» содержания S-100 указывает на незначительное и обратимое повреждение нейронов. В пользу данного предположения свидетельствует и тот факт, что через 3 и 6 ч после введения препарата достоверно повышался уровень BDNF.

Результаты исследований нейроспецифических белков у животных, перенёвших развитие комы при введении этилового спирта, представлены в табл. 2.

При внутрибрюшинном введении крысам этанола в токсической дозе через 3 ч происходило достоверное увеличение концентрации белка S-100 более чем в 1,8 раза по сравнению с контролем. Максимальное увеличение содержания белка S-100 более чем в 2,6 раза было отмечено через 12 ч после введения токсиканта. Далее происходило снижение концентрации исследуемого маркёра, и через 72 ч его содержание в плазме крови практически не отличалось от контроля. Признаком выраженного поражения ткани головного мозга было повышение концентрации глиального фибриллярного кислого протеина. Через 3 ч после введения этанола содержание данного маркёра по сравнению с контролем было повышено в 2,9 раза, а через 6 ч – в 1,9 раза ( $p < 0,05$ ).

Концентрация BDNF также возрастала в период с 3 до 12 ч после введения токсиканта, с 2,1 до 2,4 раза по сравнению со значениями у интактных животных.

Концентрация пигментного фактора эпителиального происхождения не изменялась по

сравнению с контролем на протяжении всего времени эксперимента. Появление в плазме крови нейроспецифических белков, безусловно, было результатом повреждения нейронов, которое происходило в результате действия ацетальдегида и активных форм кислорода, неизбежно образующихся в результате метаболизма этанола.

Таким образом, однократное воздействие этилового спирта характеризовалось быстрым нарастанием уровня белка S-100, глиального фибриллярного кислого протеина и BDNF. Такое количественное изменение показателей в плазме крови удерживалось на протяжении половины суток, в период времени с 3 до 12 ч. Концентрация BDNF при 6-часовом исследовании следует расценить как тенденцию к повышению.

В то же время выявленные эффекты однократного воздействия натрия оксибутирата в основном разворачивались в более поздние временные сроки, начиная с 12 ч наблюдения, и фиксировались ещё через сутки. Они заключались в нарастании уровня белка S-100 с 12 до 24 ч. Обнаружение повышенного уровня BDNF было связано с периодом 3–6-часового исследования.

Выявленные различия заключались как в обнаружении активации тех или иных нейротрофических факторов, так и во временных интервалах манифестации. В то же время течение постинтоксикационного периода имело и общие черты, в обоих случаях не выявлено повышения в плазме крови нейронспецифической енолазы и пигментного фактора эпителиального происхождения.

Информативность такого показателя, как содержание в крови нейронспецифической енолазы, высока и свидетельствует, по данным

литературных источников, о выраженном поражении ЦНС при гипоксии, в то время как прогностическая ценность белка S-100 в исследованиях, связанных с нарушением когнитивных функций в послеоперационном периоде после анестезии, ставят под сомнение [8, 10].

В настоящем исследовании отмечено, что при действии обладающего ГАМК-эргической активностью натрия оксibuтирата не наблюдалось синергизма уровня белка S-100 и глиального фибриллярного кислого протеина, в то время как высокие дозы этанола приводили к сочетанному увеличению этих показателей, что, вероятно, было признаком массивного поражения ткани ЦНС. Такое предположение согласуется с представлениями о высоком уровне корреляции между белком S-100 и глиальным фибриллярным кислым протеином при постишемическом повреждении ткани мозга [7]. Также известно, что BDNF модулирует постсинаптическое торможение ГАМК-эргической нейротрансмиссии. Баланс глутаматергической и ГАМК-эргической систем контролирует уровень экспрессии BDNF. Можно предположить, что временное повышение уровня BDNF в крови отражает реакцию на дисбаланс этой системы, вызываемой инъекцией натрия оксibuтирата [1]. Известно, что естественной защитной реакцией мозга в первые минуты ишемии служит синтез трофических факторов и рецепторов к ним [9]. Показано, что внутрибрюшинное введение этанола мышам вызывает достоверную активацию матричной рибонуклеиновой кислоты для BDNF в таких структурах мозга, как гиппокамп и дорсальный стриатум. При этом в культуре нейронов гиппокампа крыс этанол усиливал экспрессию генов BDNF дозозависимо. Увеличение уровня BDNF в крови крыс в наших экспериментах, вероятно, может быть и следствием увеличения его синтеза в структурах мозга в ответ на введение высокотоксичной дозы этанола.

## ВЫВОДЫ

1. Изучение нейротрофических факторов головного мозга в сыворотке крови показало, что неизбежное развитие гипоксии, сопровождающей коматозное состояние, приводит к повышению содержания в плазме белка S-100, нейротрофического фактора головного мозга и глиального фибриллярного кислого протеина.

2. Повышение концентрации белка S-100 — маркёр повреждения головного мозга. Выяв-

ленное увеличение его содержания на ранней стадии эксперимента и восстановление до показателей нормы (контроля) через 24 ч свидетельствуют о прогностически благоприятном течении патологического процесса. Подтверждением незначительных патологических изменений в головном мозге может служить отсутствие значимых изменений со стороны нейронспецифической енолазы.

3. Повышение концентрации глиального фибриллярного кислого протеина в опыте с этанолом может свидетельствовать о более тяжёлом поражении тканей головного мозга по сравнению с натрия оксibuтиратом.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гомазков О.А. Старение мозга и нейротрофины. — М.: ИКАР, 2011. — 99 с.
2. Долго-Сабуров В.Б., Петров А.Н., Белыев В.А. О роли окислительного стресса в формировании цитотоксических эффектов этанола // Токсикол. вестн. — 2011 — №1. — С. 6-10.
3. Долго-Сабуров В.Б., Дагаев С.Г., Кубарская Л.Г., Соловьёва Н.Е. Роль системы генерации оксида азота в генезе нейролептического паркинсонизма // Доклады академии наук. — 2012. — №2. — С. 224-226.
4. Исаченкова О.А. Применение ГБО в лечении эндотоксикоза при черепно-мозговой травме // Бюлл. гипербар. биол. и мед. — 2000. — Т. 8., №3-4. — С. 12-15.
5. Кашуро В.А., Долго-Сабуров В.Б., Башарин В.А. и др. Некоторые механизмы нарушения биоэнергетики и оптимизация их подходов к фармакотерапии // Биомедицинский журнал Medline.ru. — Т. 11, №52. — С. 611-634. — <http://www.medline.ru/public/art/tom11/art52.html> (дата обращения: 29.06.2013).
6. Ромасенко М.В., Елифанова Н.М., Кукушина А.А. Динамика некоторых показателей иммунитета у больных с токсикогипоксической энцефалопатией под влиянием ГБО // Гипербарич. физиол. и мед. — 2003. — №1. — С. 11-17.
7. Herrmann M., Vos P., Wunderlich M.T. et al. Release of glial tissue specific proteins after acute stroke: a comparative analysis of serum concentrations of protein S-100B and glial fibrillary acidic protein // Stroke. — 2000. — Vol. 31. — P. 2670-2677.
8. Linstedt U., Meyer O., Kropp P. et al. Serum concentration of S-100 protein in assessment of cognitive dysfunction after general anesthesia in different types of surgery // Acta Anaesthesiol. Scand. — 2002. — Vol. 46. — P. 384-389.
9. Mattison M.P. Apoptosis in neurodegenerative disorders // Macmillan Magazines Ltd. — 2000. — Vol. 1. — P. 120-130.
10. Schoerhuber W., Küttler H., Sterz F. et al. Time course of serum neuron-specific enolase: a predictor of neurological outcome in patients resuscitated from cardiac arrest // Stroke. — 1999. — Vol. 30. — P. 1598-1603.