
Вопросы общей патологии

К ВОПРОСУ О ПАТОГЕНЕЗЕ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ЭНЦЕФАЛОПАТИЙ

Томилова И.К., Слободин В.Б.

ГОУ ВПО ИвГМА Росздрава

Кафедра общей, биоорганической и биологической химии

РЕЗЮМЕ С целью выявления патогенетических аспектов внутриутробного повреждения головного мозга определен ряд показателей обмена углеводов, глутаминовой кислоты, оксида азота и перекисного окисления липидов в фетальной мозговой ткани плодов крыс, развивавшихся в условиях нарушения маточно-плацентарного кровообращения. Установлено снижение окисления глюкозы и лактата, уменьшение энергетического заряда клеток, проявление эксайтотоксичности глутамата, окислительного и нитрозильного стресса. Указанные биохимические изменения могут явиться патогенетической основой срыва адаптационных механизмов и развития перинатальных энцефалопатий.

Ключевые слова: нарушение маточно-плацентарного кровообращения, плод, головной мозг, углеводный обмен, глутамат, оксид азота, окислительный стресс.

В настоящее время проблема охраны здоровья матери и ребенка приобрела не только медицинское, но и общегосударственное значение. Специальные исследования при участии экспертов Всемирной организации здоровья показали существенное увеличение частоты перинатальных повреждений, приводящих к патологии нервной системы у детей, что особенно важно в связи с интенсификацией обучения и повышением требований к интеллектуальному развитию подрастающего поколения. Теоретическая разработка вопросов патогенеза, лечения и профилактики перинатальных поражений необходима для дальнейшего совершенствования практических мероприятий, способствующих рожде-

нию здоровых детей и их нормальному последующему развитию [1, 2, 8].

Среди факторов, неблагоприятно влияющих на развитие плода, большое значение имеет нарушение маточно-плацентарного кровотока (МПК), которое может быть следствием сердечно-сосудистых заболеваний беременной, острых и хронических инфекций, тяжелых форм гестоза и т.п. Одним из наиболее важных последствий недостаточности МПК является развитие перинатальной гипоксии, обуславливающей ряд метаболических сдвигов, которые отражаются прежде всего на формировании головного мозга или оказывают токсическое действие на нервную ткань [11].

Tomilova I.K., Slobodin V.B.

PATHOGENESIS OF PERINATAL ENCEPHALOPATHIES

ABSTRACT The investigation concerns the detection of pathogenic aspects in intrauterine brain lesion. Some metabolic indices of carbohydrates, glutamic acid, nitric oxide and those of lipids peroxidation in fetal brain tissue in rats developed under conditions of uterine-placental blood circulation disorder are defined. Glucose & lactate oxidation decrease, cell energetic charge diminution, glutamate XI-toxicity manifestation, oxidative & nitrosyl stress are determined. These biochemical changes may be the pathogenic basis of adaptation mechanisms' wreck and perinatal encephalopathy development.

Key words: uterine-placental blood circulation disorder, fetus, brain, carbohydrate metabolism, glutamate, nitric oxide, oxidative stress.

Несомненно важным в плане понимания патогенетических механизмов антенатального повреждения фетального мозга представляется изучение обмена глюкозы — основного энергетического и пластического субстрата, не-обходимого для обеспечения нормального антенатального роста и развития. Учитывая ведущую роль нарушения гемодинамики, в частности, мозгового кровообращения в генезе перинатального поражения ЦНС, особый интерес вызывают недавно открытые мессенджеры, например, оксид азота, чья роль в вазодилатации, реализации окислительного стресса, а также межклеточной коммуникации подвергается в настоящее время интенсивному изучению [5, 25]. Кроме того, общеизвестно, что основным медиатором, представленным в высокой концентрации в нервной ткани, является глутамат [21]. Активация рецепторов возбуждающих аминокислот играет решающую роль в патогенезе как острых, так и хронических заболеваний мозга [16, 27, 28]. При избыточном высвобождении возбуждающего медиатора в межсинаптическую щель возникают токсические эффекты, в связи с чем глутамат относят к эксайтотоксическим соединениям [19, 20, 26].

Целью настоящего исследования явилось изучение обмена углеводов, глутаминовой кислоты, оксида азота и процессов перекисного окисления липидов в головном мозге плодов крыс в условиях гипоксии, возникающей в результате нарушения МПК, и установление возможной роли биохимических нарушений в генезе перинатальных энцефалопатий.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Экспериментальная модель нарушения МПК воспроизводилась по методу М.М. Вартановой [3] на 320 плодах белых беспородных крыс путем перевязки части преплацентарных сосудов в опытном роге матки. Операция выполнялась на 16 сутки беременности, т.е. в тот период, когда плацентация уже завершена и плод полностью переходит на плацентарное кровообращение; плоды второго рога использовались в качестве контрольных. На 21—22 день беременности, т.е. в сроки, соответствующие концу периода гестации, животные забивались. Эвтаназия проводилась передозировкой нембуталового наркоза в соответствии с методическими рекомендациями «Эвтаназия экспериментальных животных» [14]. После извлечения плодов производилось их взвешивание и соматометрия,

затем они обезглавливались, извлекался головной мозг, в ткани которого исследовались биохимические показатели.

Оценка гликолитического пути распада глюкозы проводилась по результатам определения активности гексокиназы (ГК) [23], лактатдегидрогеназы (ЛДГ) [17], общей интенсивности гликолиза [10], содержания глюкозо-6-фосфата [22], лактата [23] и коэффициента $ЛДГ_{4,5} / ЛДГ_{1,2}$.

О состоянии процессов аэробного окисления глюкозы судили на основании определения интенсивности включения радиоактивного углерода из $6-^{14}C$ - глюкозы, $1-^{14}C$ - α -кетоглутарата и $1-3-^{14}C$ - лактата в углекислоту, выделяемую в опытах *in vitro* тонкими срезами исследуемых органов, а ее удельная активность рассчитывалась по количеству импульсов на 1 мг в 1 минуту [10]. Также исследовали концентрацию аденозинтрифосфата (АТФ), аденозиндифосфата (АДФ) и аденозинмонофосфата (АМФ) и рассчитывали величину энергетического заряда [22].

Состояние обмена гликогена определялось по его содержанию в мозге плодов. Оценка интенсивности гликогенолиза осуществлялась по приросту лактата при инкубации постмитохондриальной фракции гомогенатов ткани мозга в атмосфере азота [23]. Пластическая функция глюкозы определялась по интенсивности окислительной стадии апотомического окисления путем измерения скорости включения радиоактивного углерода из $1-^{14}C$ -глюкозы в углекислоту, выделяемую тонкими срезами фетального головного мозга при их инкубации с указанным изотопом [10].

Метаболизм глутаминовой кислоты в головном мозге плодов анализировался по концентрации глутаминовой кислоты [6]; активность глутаматдегидрогеназы (ГДГ) в митохондриальной фракции [7], активность аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) — наборами реактивов на основе унифицированного метода по Рейтману и Френкелю; удельная радиоактивность $^{14}CO_2$, выделяемой срезами мозга при их инкубации с $1-^{14}C$ - α -кетоглутаратом [10], содержание внутриклеточного кальция и магния — с помощью наборов реактивов Ca 130 и Mg 208 PLIVA-Lachema (Чешская республика).

Для изучения обмена оксида азота определялось содержание его конечных метаболитов — нитрит-ионов [12]. Оценка интенсивности перекисного окисления липидов проводилась

по результатам определения концентрации малонового диальдегида (МДА) в гомогенатах мозга тиобарбитуровым методом, о состоянии антиоксидантной системы судили на основании активности глутатионредуктазы (ГР) [24], глутатионпероксидазы (ГП) [4] и супероксиддисмутазы (СОД) [13], общей антиоксидантной активности [9].

Статистическая обработка результатов была проведена по общепринятым методикам параметрической, непараметрической и вариационной статистики.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Интенсивность окислительных превращений глюкозы в головном мозге плода при нарушении МПК оказалась существенно сниженной. При этом результаты измерения активности ГК, лимитирующей поступление глюкозы в клетку и содержание глюкозо-6-фосфата — узлового метаболита углеводного обмена, показали адекватное обеспечение фетального мозга глюкозой (табл. 1). Учитывая, что окисление глюкозы до углекислого газа и воды не является центральным путем ее метаболизма у плода, исследовали интенсивность гликолиза, которая не отличалась от таковой у контрольных плодов [18]. Изучение активности ЛДГ и коэффициента $ЛДГ_{4,5} / ЛДГ_{1,2}$ выявило интенсивное поглощение лактата в клетках головного мозга при осложненной беременности, что подтверждается интенсивностью включения радиоактивного углерода из равномерно меченого лактата в мозг плодов крыс *in vivo*, не подвергающегося окислительной деградации (табл. 2). Известно, что избыточное накопление лактата является единственной детерминантой, в наибольшей степени коррелирующей со смертностью и неврологическими повреждениями новорожденных при перинатальной асфиксии. Исследования показали увеличение содержания гликогена, причем предполагаемого усиления его распада выявлено не было (табл. 1), что свидетельствует об усилении синтеза гликогена, возможно, с использованием поглощаемого мозговой тканью лактата (рис.).

Сохраняемый при снижении уровня окислительной деградации глюкозы внутриклеточный пул глюкозо-6-фосфата поддерживает, в свою очередь, на уровне контрольных показателей течение стадий пентозофосфатного пути, имеющего для развивающегося мозга большее значение, чем для взрослого. Очевидно, в последнем триместре беременности

наибольшее значение приобретает преимущественное использование глюкозы не на энергетические, а на пластические цели. Энергетический потенциал клеток фетального мозга при недостаточности МПК остается на достаточно высоком уровне, так как эксперимент не выявил достоверного снижения содержания макроэргических субстратов. Очевидно, определенный уровень энергообеспечения поддерживается за счет анаэробного пути утилизации α -кетоглутарата (рис.). Однако при этом величина энергетического заряда (отношение содержания АТФ к АДФ и АМФ) достоверно снижается (табл. 1), что свидетельствует о субкомпенсации энергетического статуса фетального мозга.

В головном мозге плода при нарушении МПК выявлено усиление процессов липидной пероксидации, о чем свидетельствует увеличение содержания МДА — конечного метаболита неферментативной утилизации продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) — в 1,8 раза по сравнению с контролем (табл. 3). Одной из причин усиления ПОЛ явилось снижение компонентов антиоксидантной системы (АОС), в частности активности СОД, основная роль которой заключается в гашении активных форм кислорода (АФК). Снижается активность и другого фермента АОС — ГР — на 50% в цитоплазме и на 49% в митохондриях (табл. 3). По-видимому, это вызвано переключением утилизации НАДФН₂ с пути гидроксилрования на функционирование ферментативной НАДФН-зависимой системы пероксидации в условиях активации ПОЛ, что влечет за собой снижение его фонда в клетке. Снижение активности ГР приводит к уменьшению количества восстановленного глутатиона (GSH), что, в свою очередь, обуславливает уменьшение активности ГП. И действительно, ее активность оказалась ниже, чем у здоровых плодов (табл. 3). Указанные результаты подтверждены и исследованием общей антиоксидантной активности (ОАА) (табл. 3).

Таким образом, сопоставление показателей ПОЛ и АОС свидетельствует о том, что накопление продуктов ПОЛ в головном мозге плодов в условиях нарушенного МПК обусловлено как активацией этого процесса в условиях гипоксии, так и срывом антиоксидантной защиты, что подтверждается высокой степенью корреляции между изменениями указанных показателей. «Окислительный стресс», то есть нарушенное динамическое равновесие системы «ПОЛ — антиоксидан-

ты», можно рассматривать как патогенетический механизм антенатального повреждения мозга плода, что приводит к возникновению неврологического дистресса новорожденного и развитию энцефалопатий.

Учитывая мнение ряда авторов о вовлечении рецепторов глутамата и эксайтотоксического процесса в нейродегенерацию гипоксического генеза, были проанализированы показатели обмена глутаминовой кислоты в мозге плодов, развивавшихся в условиях нарушенного МПК. Ферменты, ответственные за синтез глутамата, являются частью общих метаболических путей и присутствуют во всех клетках головного мозга, однако комплексная система компартиментализации нейронов предполагает разделение метаболического и освобождаемого (нейротрансмиттерного) пула глутамата, который гораздо меньше первого.

Было выявлено статистически достоверное увеличение в 2 раза общего содержания глутаминовой кислоты в опытном фетальном мозге по сравнению с контролем (табл. 3). Полученные результаты дают основание считать, что увеличение концентрации глутамата может привести к активации глутаматных рецепторов в условиях гипоксии наряду с перекисной модификацией самих рецепторов [25].

Для оценки состояния метаболического пула глутамата нами была определена активность ГДГ, которая в головном мозге опытных плодов оказалась достоверно выше (табл. 3). На основании данных по увеличению активности ГДГ, АЛТ и АСТ (рис.) установлено, что в условиях гипоксии метаболический пул глутамата истощается за счет интенсификации превращения глутамата в $1^{14}\text{-C-}\alpha\text{-кетоглутарат}$ для дальнейшей окислительной утилизации, что подтверждается результатами исследования включения радиоактивного углерода в состав $^{14}\text{CO}_2$ из $^{14}\text{C-}\alpha\text{-кетоглутарата}$: удельная радиоактивность $^{14}\text{CO}_2$, выделяемой срезами мозга плодов опытной группы, была достоверно выше и составляла 269% по сравнению с контролем (табл. 2). Выявленные изменения носят, на наш взгляд, компенсаторно-приспособительный характер, так как, во-первых, поступление $\alpha\text{-кетоглутарата}$ в цикл Кребса пропорционально снижает включение в него пирувата, продуцируемого гликолизом. Это тем более важно, что утилизация пирувата в цикле трикарбоновых кислот (ЦТК) ограничена низкой активностью пируватдегидрогеназного комплекса в митохондриях

головного мозга плода, по сравнению со взрослым, а во-вторых, реакция превращения глутамата в $\alpha\text{-кетоглутарат}$ является энергодающей. Данный анаплеротический механизм обеспечивает энергией и пластическими ресурсами процессы синтеза белка, нуклеиновых кислот и фосфолипидов, являющихся основными структурными компонентами клеток головного мозга. Таким образом, метаболический пул глутамата истощается, но так как общее количество его увеличивается, то, по-видимому, увеличивается нейротрансмиттерный пул.

В роли вторичного посредника при активации рецепторов глутамата выступают ионы кальция [15]. Образование глутамат-рецепторного комплекса приводит к увеличению внутриклеточной концентрации Ca^{2+} (за счет открытия связанных с NMDA- (N-метил-D-аспартат) и АМРА- ($\alpha\text{-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изокса-зол-пропионат}$) рецепторами кальциевых каналов), что подтверждается результатами исследования уровня внутриклеточного кальция (табл. 3). Это вызывает активацию протеинкиназ, фосфолипаз, протеаз, нитроксидсинтазы, нарушение митохондриальных функций и образование свободных радикалов.

Уровень магния — антагониста кальция, обладающего защитной функцией в отношении нервной системы как противострессового, противотоксического и противоаллергического фактора, оказался достоверно ниже контрольных показателей (табл. 3). Недостаток магния в мозге плодов, развивавшихся при нарушении МПК, может способствовать реализации эксайтотоксического эффекта глутамата, так как ионы магния связываются с областью NMDA-рецептора, блокируя проведение импульсов и деполяризацию, вызванные заполнением локуса распознавания возбуждающими аминокислотами, а также ограничения интенсивности ЦТК [25].

Установлено, что одним из условий раннего этапа развития цитотоксических эффектов и гибели нейронов при активации рецепторов глутамата является увеличение продукции оксида азота II (нитроксид, NO) из аргинина [25]. Действительно, при исследовании содержания нитритов — конечного метаболита оксида азота — отмечалось достоверное увеличение их содержания в головном мозге плодов (в 1,5 раза) в условиях недостаточности МПК (табл. 3). Интенсивный синтез оксида азота как мощного вазодилатора

Таблица 1. Показатели углеводного обмена в головном мозге плодов, развивавшихся в условиях нарушения МПК

Биохимический показатель	Статистический параметр	Контрольная группа	Опытная группа
Активность ГК (нМ/NADFH/мин/мг белка)	M n P	16,4 ± 2,12 47	24,1 ± 2,01 48 < 0,05
Концентрация лактата (Мкмоль/г ткани)	M n P	0,30 ± 0,009 38	0,43 ± 0,026 46 < 0,001
ЛДГ _{4,5} /ЛДГ _{1,2}	M n P	2,64 ± 0,12 42	2,15 ± 0,14 39 < 0,05
Интенсивность включения ¹⁴ C из 1-3- ¹⁴ C -лактата (имп/мин/г ткани)	M n P	9000 ± 1000 46	18000 ± 2000 45 < 0,001
Энергетический заряд клетки АТФ+1/2АДФ/ АТФ+АДФ+АМФ	M n P	0,86 ± 0,02 9	0,74 ± 0,01 8 < 0,05

Таблица 2. Интенсивность включения радиоактивного углерода из 6-¹⁴C- глюкозы, 1-¹⁴C-α -кетоглутарата и 1-3-¹⁴C -лактата, выделяемых срезами мозга плодов при нарушении МПК (имп/мин/мг ¹⁴CO₂)

Окисляемый субстрат	Статистический параметр	Контрольная группа	Опытная группа
6- ¹⁴ C -глюкоза	M n Pu	587 35	402 34 < 0,05
1- ¹⁴ C-α -кетоглутарат	M n P	614 ± 318 27	1654 ± 227 33 < 0,01
1-3- ¹⁴ C -лактат	M n P	1237 ± 115 48	1202 ± 107 43 > 0,05

реакцию в условиях гипоксии, направленную на увеличение кровотока в ишемизированных органах. Кроме того, нитроксид в малых количествах является антиоксидантом, так как более активно, чем СОД, взаимодействует с супероксидным радикалом, уменьшая тем самым его концентрацию, а также реагирует с липофильными пероксильными радикалами с образованием более стабильных, чем липоперекиси, алкилпероксинитратов (LOONO). Вместе с тем, активное взаимодействие NO с супероксидным радикалом приводит к образованию пероксинитрит-аниона (ONOO) — вы-сокореакционноспособной молекулы, обладающей прооксидантным действием, вызывая нитрозилирующий стресс. Кроме того, оксид азота при его гиперпродукции способен ингибировать ферменты митохондриальной дыхательной цепи, ЦТК, репликации ДНК, вместе с активными формами кислорода мобилизовать железо из ферритина,

что еще в большей степени стимулирует процессы перекисидации липидов мозга [11, 25].

ВЫВОДЫ

1. В патогенезе повреждений головного мозга плодов крыс при нарушении МПК имеют место несколько последовательных и взаимодополняющих механизмов: снижение окислительной утилизации глюкозы и лактата, эксайтотоксичность глутамата, окислительный и нитрозилирующий стресс.
2. Существование этих механизмов повреждений и компенсации приводит к тому, что фетальный мозг при осложненной беременности находится в состоянии субкомпенсации, и поэтому в условиях интранатально возникающей асфиксии может произойти срыв выявленных адаптационных механизмов, что приведет к возникновению неврологического дистресса и различного рода энцефалопатий новорожденного.

Таблица 3. Показатели обмена глутамата, оксида азота, ПОЛ и АОС

Биохимический показатель	Статистический параметр	Контрольная группа	Опытная группа
Содержание глутамата (мкмоль/г ткани)	M n P	6,48 ± 0,95 11	13,01 ± 1,01 12 < 0,001
Активность ГДГ (мкмоль/ НАДФ/ мг белка)	M n P	6,03 ± 0,70 16	9,4 ± 1,2 14 < 0,01
Активность АЛТ (мкмоль/г ткани)	M n P	0,12 ± 0,02 8	0,2 ± 0,03 9 < 0,05
Активность АСТ (мкмоль/г ткани)	M n P	0,06 ± 0,01 8	0,1 ± 0,02 10 < 0,05
Концентрация кальция (мкмоль/л)	M n P	2,721 ± 0,2 12	3,909 ± 0,35 16 < 0,05
Концентрация магния (мкмоль/л)	M n P	0,847 ± 0,02 17	0,645 ± 0,01 15 < 0,05
Содержание МДА (нмоль/г ткани)	M n P	67,45 ± 0,4 23	123,4 ± 2,08 18 < 0,001
Содержание нитритов (мг/г ткани)	M n P	0,027 ± 0,005 23	0,036 ± 0,002 18 < 0,001
Общая антиоксидантная активность (%)	M n P	72,34 ± 0,2 18	45,4 ± 0,32 17 < 0,01
Активность ГР в цитоплазме (ед/г ткани)	M n P	10,96 ± 0,009 10	5,47 ± 0,05 11 < 0,01
Активность ГР в митохондриях (ед/г ткани)	M n P	14,19 ± 0,07 11	7,27 ± 0,04 10 < 0,01
Активность ГП (условные единицы)	M n P	72 ± 8 12	46 ± 6 13 < 0,01
Активность СОД (% блокирования восст. нитросинего тетразолия)	M n P	70,58 ± 0,36 14	43,03 ± 0,27 12 < 0,001

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева А.А., Опарина Т.И., Евсюкова И.И., Арутюнян А.В. Влияние острой гипоксии на образование окиси азота у доношенных новорожденных // Педиатрия. — 1999. — № 5. — С. 9—12.
2. Барашнев Ю.И. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных: вклад перинатальных факторов, патогенетическая характеристика и прогноз // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. — 1996. — № 2. — С. 29—33.
3. Вартанова М.М. Патогенез и профилактика синдрома отставания в развитии плода при плацентарной недостаточности и его отдаленные последствия // Дис. ... д-ра мед. наук. — Л., 1984. — 462 с.
4. Власова С.Н., Шабурина Е.И., Переслегина И.А. Активность глутатионзависимых ферментов эритроцитов при хронических заболеваниях печени // Лаб. дело. — 1990. — № 8. — С. 19—21.
5. Голубев А.Г. Смерть нейрона // Международный медицинский обзор. — 1994. — Т. 2, № 2. — С. 134—140.
6. Ещенко Н.Д. Определение количества глутаминовой кислоты в тканях // Методы биохимии.

- мических исследований (липидный и энергетический обмен) : Учеб. пособие / Под ред. М.И. Прохоровой. — Л. : Изд-во Ленингр. ун-та, 1982. — С. 244—246.
7. Ключева Н.Н. Определение активности глутаматдегидрогеназы в митохондриях тканей животных // *Вопр. мед. химии.* — 1978. — Т. 24, № 1. — С. 49—51.
 8. Петрова О.А., Копилова Е.Б. Клинические варианты СВВ нарушений у детей раннего возраста с перинатальным повреждением нервной системы // *Вестн. Ивановской государственной медицинской академии.* — 1997. — Т. 2, № 3. — С. 110—111.
 9. Промыслов М.Ш., Дамчук М.Л. Модификация метода определения антиоксидантной активности сыворотки крови // *Вопр. мед. химии.* — 1990. — Т. 40, № 4. — С. 34—39.
 10. Прохорова М.И., Тупикова З.Н. Методы определения радиоактивного углерода. — Л., 1959. — 176 с.
 11. Савельева Г.М., Сичинава Л.Г. Гипоксические перинатальные поражения ЦНС и пути их снижения // *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии.* — 1995. — № 3. — С. 19—24.
 12. Фланаган Р.Дж., Брейтуэйт Р.А., Браун С.С., Уиддон Б. Способ определения содержания нитрит-ионов // *Основы аналитической токсикологии.* — Женева : Изд-во ВОЗ, 1997. — 148 с.
 13. Чевари С., Чаба И., Секей Й. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологических материалах // *Лаб. дело.* — 1985. — № 11. — С. 678—681.
 14. Эвтаназия экспериментальных животных : Метод. рекомендации. — М., 1985.
 15. Alford S., Collingridge G.L. From excitatory amino acids receptors to long-term potentiation: an insight into the role of Ca^{++} // *Excitatory amino acids and second messenger system* / Eds. V.I. Teichberg and L. Turski. — Berlin : Springer Verlag, 1992. — Vol. 3. — P. 43-53
 16. Beal M.F. Does impairment of energy metabolism result in excitotoxic neuronal death in neurodegenerative illness? // *Ann. Neurol.* — 1992. — Vol. 31. — P. 119—130.
 17. Bergmeyer N.U., Bernt E. *Methods of Enzymatic Analysis // Methoden der enzymatischen Analyse.* — Berlin, 1970. — Bd. III. — P. 1536—1539.
 18. Chao C.R., Hohimer A.R., Bissonnette J.M. The Effect of electrocortical state on cerebral carbohydrate metabolism in fetal sheep // *Developmental Brain Research.* — 1989. — № 49. — P. 1—5.
 19. Choi D.W. NMDA receptors and AMPA/kainite receptors mediparallel injury in cerebral cortical culture subjected to oxygen-glucose deprivation // *Prog. Brain Res.* — 1993. — Vol. 96. — P. 137—143.
 20. Coyel J.T. Oxidative stress, glutamate and neurodegenerative disorders // *Science.* — 1993. — Vol. 262. — P. 689—695.
 21. Fonnum F. Glutamate: a neurotransmitter in mammalian brain // *J. Neurochem.* — 1984. — Vol. 42, № 1. — P. 1—11.
 22. Hamprecht B., Reinhart P., Pfeiffer B., Moller A., Dringer R., Wesinger H. Astroglial cells and energy metabolism of the brain // *Biochem. Soc. London.* — 1990. — P. 45.
 23. Hohorst H.J. *Methoden der enzymatischen analyse.* — Berlin, 1970. — Bd. 11. — P. 1425—1429.
 24. Horn F. *Methods of enzymatic analysis* // New York. — 1965. — Vol. 7. — P. 878—881.
 25. Lipton P. Ischemic cell death in brain neurons // *Physiol. Rev.* — 1999. — Vol. 79. — P. 1431—1568.
 26. Ottersen O.P. Excitatory amino acids neurotransmitter: anatomical system // *Excitatory amino acid antagonist* / Ed. B.S. Meldrum. — Oxford : Blackwell Scientific, 1991. — P. 14—38.
 27. Park C.K., Nehls D.G., Graham D.I. Focal cerebral ischemia in the cat: treatment with the glutamate antagonist MK-801 after induction of ischemia // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* — 1988. — Vol. 8, № 4. — P. 757—762.
 28. Sheardown M.J., Nielsen E.O., Hansen A.J. 2,3-Di-hydroxy-6-nitro-7-sulfa-moyl-benzo (F)-quinoline : neuroprotectant for cerebral ischemia // *Science.* — 1990. — Vol. 247. — P. 571—574.

Поступила 11.05.2006 г.