

Особенности восстановления NMDA- и AMPA-рецепторов глутамата у больных с постинсультной эпилепсией в условиях улучшения мозгового кровотока

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова
e-mail: ovn@ihb.spb.ru

Реферат

Обследовано 92 больных, оперированных по поводу гемодинамически значимых стенозов внутренней сонной артерии. Использован иммуноферментный метод полуколичественного определения уровня аутоантител к NR2A-субъединице NMDA и GluR1-субъединице AMPA рецепторов глутамата. Показаны особенности восстановления NMDA- и AMPA-рецепторов глутамата у больных с постинсультной эпилепсией на фоне улучшения мозгового кровотока. Установлено, что в группе больных с постинсультной эпилепсией альтерация AMPA-рецепторов глутамата преобладает. При улучшении мозгового кровотока восстановление структуры AMPA-рецепторов происходит медленно, приближаясь к своему функциональному физиологическому уровню с длительным восстановительным периодом.

Ключевые слова: мозговой кровоток, каротидная эндартерэктомия, NMDA и AMPA рецепторы глутамата, постинсультная эпилепсия.

Введение

По данным аналитических работ, оперирующих большим количеством клинических наблюдений, у лиц старше 60 лет развитие эпилептических припадков в 30 % случаев связано с нарушением мозгового кровообращения [17, 22]. Частота встречаемости постинсультной эпилепсии составляет от 4,12 до 9,8 % [9, 10].

Согласно современным представлениям о механизмах эпилептогенеза, в основе эпилептического разряда лежит формирование пароксизмального деполяризационного сдвига (ПДС) мембранного потенциала [23]. Большая роль в формировании ПДС отводится лигандзависимым ионным каналам Na^+ и Ca^{2+} NMDA- (N-methyl-D-aspartic acid) и AMPA- (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-isoxazole-4-propionic acid) ионотропным глутаматным рецепторам [3, 5, 8, 19, 20, 24, 26].

Основным патогенетическим механизмом формирования ишемического очага при критическом снижении мозгового кровотока является феномен эксайтотоксичности [28]. Данный патогенетический механизм реализуется через глутамат-кальциевый каскад: избыточное высвобождение глутамата из окончаний ишемизированных нейронов в межклеточное пространство и синаптическую щель приводит к активации и последующей альтерации NMDA- и AMPA-рецепторов глутамата [11, 21, 30, 31]. Результатом активации данных рецепторов является повышенный вход Ca^{2+} в клетку с последующей стимуляцией протеаз и запуск механизмов некроза и апоптоза нейрона [14, 16, 18]. Следствием нарастания концентрации внутриклеточных ионов Ca^{2+} является активация Са-зависимых ферментов (кальпаина, фосфолипаз, Са-кальмодулинзависимых протеинкиназ),

модифицирующих мембранные белки, в том числе глутаматные рецепторы, приводя к распаду их структуры на завершающем этапе глутамат-кальциевого каскада [28, 32]. Структурные компоненты NMDA- и AMPA-рецепторов проявляются в ткани мозга в пределах гематоэнцефалического барьера и желудочковой системы, активируя иммунную систему, что приводит к продукции специфических антител [3, 5–7]. Критическое снижение мозгового кровотока при острой церебральной ишемии вследствие стеноза или окклюзии брахиоцефальных артерий при отсутствии структурных и функциональных механизмов компенсации мозгового кровотока приводит к функциональной и аноксической деполяризации нейронов в пораженном сосудистом бассейне. Этот феномен лежит в основе концепции ишемической полутени (пенумбры) [12]. В зоне пенумбры не отмечается длительного и выраженного увеличения концентрации глутамата. Повышенное количество глутамата может поступать в зону пенумбры из ядерной области ишемии, повреждать близлежащие нейроны, индуцируя дальнейший выброс нейротрансмиттера.

Механизм глутаматной эксайтотоксичности в зоне пенумбры состоит в самораспространении процесса метаболических нарушений от нейрона к нейрону, от центра к периферии ишемизированной зоны («принцип домино») [27, 32].

Составляющий зону ишемической полутени клеточный пул, утративший электрогенные свойства, но обладающий достаточным энергетическим запасом для предотвращения аноксической деполяризации, является структурно-функциональной базой и мишенью, способной адекватно воспринять потенциальное восстановление мозгового кровотока у больных с постинсультной эпилепсией.

Цель исследования

Изучение особенностей альтерации и темпа восстановления NMDA- и AMPA-рецепторов глутамата у больных с постинсультной эпилепсией в условиях улучшения кровотока в бассейне внутренней сонной артерии (ВСА).

Материал и методы исследования

Клинико-статистическая характеристика исследуемой группы больных. Обследованы 92 больных с гемодинамически значимыми стенозами ВСА, проходивших лечение в отделении сердечно-сосудистой хирургии городской больницы № 26 Санкт-Петербурга. Мужчин было 70 (76,1 %), женщин — 22 (23,9 %). Соотношение мужчин и женщин составило 3,1:1. Возраст больных варьировал от 36 до 74 лет, средний возраст — 58,5±8,1 года.

Все больные общей серии наблюдений перенесли ишемический инсульт. Распределение больных по типу инсульта приведено в табл. 1. Использована классификация OCSF (Oxfordshire Community Stroke Project classification) [1, 13]. Больные находились в подострой стадии инсульта или стадии реконвалесценции, без клинических признаков отека мозга, без расстройств сознания, с преобладанием в клинической картине очаговой неврологической симптоматики [4]. Из 92 больных у 84 (91,3 %) эпилептических припадков не наблюдалось (контрольная группа), у 8 (8,7 %) в клинической картине заболевания регистрировался эпилептический синдром (исследуемая группа). Дебют и дальнейшее устойчивое формирование

эпилептического синдрома у больных исследуемой группы развивалось в сроки от 1 до 1,5 месяца после перенесенного инсульта.

Всем больным общей серии наблюдений выполнены реконструктивные операции на ВСА. Из них 38 больным (41,3 %) была выполнена классическая эндартерэктомия, 50 больным (54,3 %) — эверсионная эндартерэктомия [15], 4 больным (4,4 %) — резекция ВСА по поводу стеноза и патологической извитости с реимплантацией в старое устье. Все оперативные вмешательства выполнялись под комбинированным эндотрахеальным наркозом с применением стандартных шейных доступов. Хронологические характеристики оперативных вмешательств показаны в табл. 2.

Достоверных различий в группах сравнения по полу, возрасту, стороне поражения, тактике и технике оперативных вмешательств и их результатам не выявлено.

Результатом операций во всех рассмотренных случаях было объективно подтвержденное улучшение мозгового кровотока в пораженном сосудистом бассейне, которое коррелировало со стабилизацией и улучшением клинической картины заболевания.

Диагностический комплекс обследования. Больные обследованы в рамках диагностического комплекса, включающего оценку соматического и неврологического статуса (n=92), компьютерную томографию (n=50), магнитно-резонансную томографию с МР ангиографией (n=42), ультразвуковую доплерографию экстракраниальных артерий и транскраниальную доплерографию (n=92), дуплексное сканирование (n=92), ангиографию брахиоце-

Распределение больных в общей серии наблюдений (n=92) по типу инсульта [1, 13]

Таблица 1

Тип инсульта	Количество больных	
	абс.	%
Частичный инфаркт в каротидном бассейне	35	43,5
Лакунарный инфаркт в каротидном бассейне	57	56,5
Всего больных	92	100

Хронологические характеристики оперативных вмешательств в общей серии наблюдений (n=92)

Таблица 2

Вид оперативного вмешательства	Хронологическая характеристика					
	продолжительность операции (мин)			время пережатия ВСА (мин)		
	М	σ	m	М	σ	m
Классическая эндартерэктомия (n=38) ¹	132,5	12,07	1,96	35,42	4,23	0,69
Эверсионная эндартерэктомия (n=50) ²	122,40*	17,71	2,51	33,82	4,48	0,63
Резекция ВСА (n=4) ³	105,0*	12,91	6,45	28,75**	2,50	1,25

^{1,2,3} — обозначения групп сравнения; * — разница достоверна по сравнению с 1 (p<0,05); ** — разница достоверна по сравнению с 1 и 2 (p<0,05).

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

фальных сосудов ($n=92$). Оценивалась локализация, размер [25, 29] и классифицировался клинический подтип [1, 13] инфаркта мозга. УЗДГ экстракраниальных артерий и ТКДГ проводились на аппарате «Companion EME Nikolet» (Австрия).

При исследовании экстракраниальных артерий использовали датчики 4 и 8 МГц, при ТКДГ — импульсный датчик 2 МГц. Исследование проводилось по стандартному протоколу с определением линейной скорости кровотока в средней мозговой артерии и расчетных показателей цереброваскулярной реактивности [2].

В качестве критерия степени альтерации NMDA- и AMPA-рецепторов глутамата использован ретроспективный иммуноферментный метод полуколичественного определения уровня аутоантител (ААТ) к NR2A-субъединице NMDA (NR2A) и GluR1-субъединице AMPA- (GluR1) рецепторов глутамата, разработанный С. А. Дамбиновой [6, 7]. Образцы крови больных отбирали из вены. Сыворотку получали путем центрифугирования (4000 g) в течение 5 мин при +4 °С. Образцы хранили до момента анализа при температуре 70 °С. В качестве антигена для определения уровня ААТ в сыворотке крови использовали синтетические пептиды, соответствующие N-концевой последовательности аминокислот NR2A и GluR1, полученные методом твердофазного синтеза на полуавтоматическом синтезаторе NPS-400 (*Neosystem Laboratory*, Франция) с использованием метил-бутил-гидроацетилового основания и N-терт-бутоксикарбонил/бензиловой методики для первых двух аминокислот.

Препаративная очистка пептида осуществлялась методом HPLC на DeltaPac C18 Column (*Waters Chromatography, Milford, MA, США*) в системе «вода/ацетонитрил/0,015 М трифторуксусная кислота». Чистота пептида была определена аналитическим HPLC и варьировала от 90 до 98 %.

Последовательности пептида были проверены анализом аминокислот после гидролиза пептида. Иммуноферментный анализ проб сывороток проводили стандартным методом ELISA. Реакцию оценивали спектрофотометрически при фиксированной длине волны 490 нм.

Уровень аутоантител выражали в процентах отношения оптической плотности исследуемого образца и оптической плотности образца контрольной группы. Нормальный уровень ААТ определен в 75–110 %. Определение уровня ААТ производилось до операции, через 30 мин после пережатия ВСА, через 3 часа после операции, через 3 и 14 суток после операции.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием лицензионной программы «Statistica 6.0». Проведена проверка полученных данных на нормальность распределения по критерию Колмогорова–Смирнова. Вычисляли выборочное среднее (M), среднеквадратичное отклонение (σ), стандартную ошибку среднего (m). Для установления достоверности различий использовали критерий Стьюдента и критерий Манна–Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Уровень ААТ к NR2A в обеих группах до операции существенно превышал нормальные значения (контрольная группа — $157,90\pm 1,74\%$, исследуемая группа — $166,00\pm 4,69\%$).

В контрольной группе больных повышение уровня ААТ к NR2A на 11 % регистрировалось уже через 30 мин после начала основного этапа операции — пережатия ВСА и последующей эндартерэктомии ($p<0,05$). После восстановления кровотока через 3 часа отмечалось существенное снижение уровня ААТ к NR2A ниже исходного, и в дальнейшем, в течение 2 недель, отмечалось постепенное снижение уровня ААТ к NR2A до близких к нормальным значений ($p<0,05$). В исследуемой группе больных динамика уровня ААТ к NR2A была аналогичной: повышение уровня ААТ к NR2A на 11,8 % также регистрировалось через 30 мин после начала основного этапа операции ($p<0,05$). После восстановления кровотока через 3 часа отмечалось снижение уровня ААТ к NR2A, однако к концу 2-й недели уровень ААТ к NR2A оставался несколько выше нормальных значений — $116,25\pm 4,19\%$ ($p<0,05$). При сравнительном анализе динамики уровней ААТ к NR2A в группах сравнения достоверной разницы не зарегистрировано (табл. 3) Уровень ААТ к GluR1 в исследуемой группе до операции существенно превышал нормальные значения, в контрольной — находился в пределах нормы (исследуемая группа — $128,12\pm 3,69\%$, контрольная группа — $105,45\pm 1,55\%$).

В контрольной группе больных повышение уровня ААТ к GluR1 на 25 % регистрировалось только через 3 часа после начала основного этапа операции ($p<0,05$). При этом стабильно высокий уровень ААТ к GluR1 сохранялся достаточно длительно, и медленное снижение его регистрировалось к 14-м суткам после операции до близких к нормальным значений ($p<0,05$).

В исследуемой группе больных повышение уровня ААТ к GluR1 на 10 % также регистрировалось только через 3 часа после начала основного этапа операции ($p<0,05$). К 3-м суткам после операции уровень ААТ к GluR1 был выше исходного на 14,1 %. К 14-м суткам после операции уровень ААТ к GluR1 достигал значений исходного, оставаясь при этом выше нормальных значений ($p<0,05$).

При сравнительном анализе в исследуемых группах по периодам контроля выявлена разница уровней ААТ к GluR1, при этом уровень ААТ к GluR1 был выше в исследуемой группе ($p<0,05$) (табл. 4).

Заключение

При анализе динамики уровней ААТ к NR2A-субъединице NMDA и GluR1-субъединице AMPA-рецепторов глутамата на фоне изменения мозгового кровотока выявлены определенные закономерности. Как в контрольной, так и в исследуемой группе больных динамика уровней ААТ как критерия степени альтерации и восстановления NMDA- и AMPA-рецепторов глутамата носила относительно стереотипный характер. Стереотипизм динамики уровня ААТ к NR2A и GluR1 был различен.

Сравнительная динамика уровней ААТ к NR2A-субъединице NMDA-рецепторов глутамата у больных, оперированных по поводу гемодинамически значимых стенозов ВСА, в зависимости от наличия в клинической картине эпилептического синдрома (норма — 75–110 %)

Таблица 3

Период контроля	Отсутствие эпилептического синдрома в клинической картине (n=84)			Наличие эпилептического синдрома в клинической картине (n=8)			p
	М	σ	m	М	σ	m	
До операции	157,90	15,94	1,74	166,00	13,27	4,69	p>0,05
Через 30 мин после пережатия ВСА	175,33*	25,41	2,77	185,62*	18,76	6,63	p>0,05
Через 3 часа после операции	145,75* **	15,12	1,65	153,75* **	12,84	4,54	p>0,05
Через 3-е суток после операции	126,29* **	13,34	1,45	134,37* **	15,35	5,43	p>0,05
Через 14 суток после операции	113,44* **	14,47	1,58	116,25* **	11,86	4,19	p>0,05

* — достоверно по сравнению с предшествующим уровнем (p<0,05); ** — достоверно по сравнению с уровнем ААТ до операции (p<0,05).

Сравнительная динамика уровня ААТ к GluR1-субъединице AMPA-рецепторов глутамата у больных, оперированных по поводу гемодинамически значимых стенозов ВСА, в зависимости от наличия в клинической картине эпилептического синдрома

Таблица 4

Период контроля	Отсутствие эпилептического синдрома в клинической картине (n=84)			Наличие эпилептического синдрома в клинической картине (n=8)			p
	М	σ	m	М	σ	m	
До операции	105,45	14,22	1,55	128,12	10,44	3,69	p<0,05
Через 30 мин после пережатия ВСА	106,96	13,96	1,52	127,50	8,63	3,05	p<0,05
Через 3 часа после операции	132,51* **	13,79	1,50	140,87* **	9,26	3,27	p>0,05
Через 3-е суток после операции	130,17* **	13,15	1,43	146,25**	6,23	2,20	p<0,05
Через 14 суток после операции	114,30* **	12,42	1,35	127,87*	6,47	2,29	p<0,05

* — достоверно по сравнению с предшествующим уровнем (p<0,05); ** — достоверно по сравнению с уровнем ААТ до операции (p<0,05).

Реакция NMDA-рецепторов глутамата на ухудшение кровотока в пораженном сосудистом бассейне во время операции развивалась быстро, в режиме реального времени. Повышение уровней ААТ к NR2A регистрировались в обеих группах больных через 30 мин после начала основного этапа операции — пережатия ВСА и последующей эндартерэктомии (p<0,05). При восстановлении и объективном улучшении артериального мозгового кровотока в пораженном сосудистом бассейне восстановление NMDA-рецепторов глутамата протекало быстро.

Уровень ААТ в обеих группах к 14-м суткам после операции практически приближался к нормальным значениям. Реакция AMPA-рецепторов глутамата развивалась с латентным периодом. Повышение уровня ААТ к GluR1 регистрировалось только через 3 часа — 3 суток после операции (p<0,05). При восстановлении или улучшении мозгового кровотока в пораженном сосудистом бассейне восстановление структуры AMPA рецепторов глутамата происходило медленно. К 14-м суткам после операции в обеих группах уровень ААТ к GluR1 превышал нормальные показатели,

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

а в контрольной группе больных превышал исходный уровень ($p < 0,05$). В исследуемой группе больных, в клинической картине которых регистрировался эпилептический синдром, преобладала альтерация AMPA-рецепторов глутамата: уровень ААТ к GluR1 до операции превышал нормальные значения и был

выше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). При однотипном характере динамики уровней ААТ к GluR1 в обеих группах, в исследуемой группе во все периоды контроля уровень ААТ к GluR1-субъединице AMPA-рецепторов глутамата был выше, чем в контрольной ($p < 0,05$).

Литература

1. Ворлоу Ч. П. и др. Инсульт: практ. рук-во для ведения больных. СПб.: Политехника, 1998. 629 с.
2. Гайдар Б. В. и др. Ультразвуковые методы исследования в диагностике поражений ветвей дуги аорты: учеб. пособие. Петрозаводск, 1994. 71 с.
3. Гранстрем О. К., Дамбинова С. А. Роль глутаматных рецепторов в механизмах формирования эпилепсии // *Нейрохимия*. 2001. Т. 18. № 1. С. 19–29.
4. Гусев Е. И. Ишемическая болезнь головного мозга // *Вестник РАМН*. 1993. № 7. С. 34–39.
5. Дамбинова С. А. Нейрорецепторы глутамата. Л.: Наука, 1989. 279 с.
6. Пат. 2146826 Российская Федерация, МПК G01N33/68C07K2/00, C07K14/705, C07K16/28, C07K17/00, G01N33/535, G01N33/53, A61K39/00. Диагностический набор реагентов «CIS-тест» для выявления ишемической болезни головного мозга млекопитающих / Дамбинова С. А.; заявитель и патентообладатель Дамбинова С. А. № 98107477/13; заявл. 24.04.1998; опубл. 20.03.2000. Бюл. № 16.
7. Пат. 2112243 Российская Федерация, МПК G01N33/53, C12Q1/04, A61K39/00. Набор «ПА-тест» для диагностики неврологических заболеваний / Дамбинова С. А.; заявитель и патентообладатель Дамбинова С. А. № 95120299/13; заявл. 29.11.1995; опубл. 27.05.1998. Бюл. № 6.
8. Поляков Ю. И. Диагностика эпилепсии и оценка степени компенсации болезни в процессе терапии методом биохимического тестирования пароксизмальной активности головного мозга: дис. ... канд. мед. наук. СПб., 1997. 161 с.
9. Прохорова Э. С. Частота эпилептических припадков при нарушениях мозгового кровообращения // *Неврология и психиатрия*. Киев, 1981. Вып. 10. С. 19–21.
10. Рудакова И. Г., Котов С. В., Котов А. С. Возрастные аспекты эпилепсии у взрослых // *Нервные болезни*. 2007. № 4. С. 2–9.
11. Семьянов А. В. Особенности гаммергической передачи и ее модуляция гетерорецепторами в поле CA1 гиппокампа: дис. ... д-ра биол. наук. – Лондон; Пуццино, 2002. 250 с.
12. Astrup J. et al. Cortical evoked potential and extracellular arK^+ and H^+ at critical levels of brain ischemia // *Stroke*. 1977. Vol. 8. № 1. – P. 51–57.
13. Bamford J. et al. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction // *Lancet*. 1991. Vol. 22. № 337. P. 1521–1526.
14. Danbolt N. C. Glutamate uptake // *Prog. Neurobiol.* 2001. Vol. 65. № 1. P. 1–105.
15. Chevalier J. M. et al. Reverse endarterectomy of the internal carotid // *J. Mal. Vasc.* 1994. Vol. 19. Suppl. A. P. 18–23.
16. Haddad G. G., Jiang C. O2 deprivation in the central nervous system: on mechanisms of neuronal response, differential sensitivity and injury // *Prog. Neurobiol.* 1993. Vol. 40. P. 277–318.
17. Hauser W. A., Anntgers J. F., Kurland L. T. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Richester. Minnesota: 1935–1984 // *Epilepsia*. 1993. № 34. P. 453–468.
18. Hegstad E. et al. Amino-acid release from human cerebral cortex during simulated ischaemia in vitro // *Acta Neurochir. (Wien)*. 1996. Vol. 138. № 2. P. 234–241.
19. Holmes G. L., Y. Ben-Ari Y. The neurobiology and consequences of epilepsy in the developing brain // *Pediatr. Res.* 2001. Vol. 3. № 49. P. 320–325.
20. Jefferys J. Advances in understanding basic mechanisms of epilepsy and seizures // *Seizure: The journal of the British Epilepsy Association*. 2010. № 19. P. 638–646.
21. Losi G. et al. A new experimental model of focal seizures in the entorhinal cortex // *Epilepsia*. 2010. № 51. P. 1493–1502.
22. Luhdorf K., Jensen L. K., Plesener A. M. Epilepsy in elderly: prognosis // *Acta Neurol. Scand.* 1986. № 74. P. 409–415.
23. Matsumoto H., Ajmone-Marsan C. Cortical cellular phenomena in experimental epilepsy: interictal manifestations // *Exp. Neurol.* 1964. № 9. P. 286–304.
24. McCormick D. A., Contreras D. On the cellular and network bases of epileptic seizures // *Ann. Rev. Physiol.* 2001. № 63. P. 815–846.
25. Mead G. et al. How well does the Oxfordshire Community Stroke Project classification predict the site and size of the infarct on brain imaging? // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2000. № 68. P. 558–562.
26. Najm I. M. et al. Epileptogenicity correlated with increased N-methyl-D-aspartate receptor subunit // *Epilepsia*. 2000. Vol. 41. № 8. P. 971–976.
27. Obrenovitch T. P. et al. Excitotoxicity in neurological disorders—the glutamate paradox // *Int. J. Dev. Neurosci.* 2000. Vol. 18. № 2–3. P. 281–287.
28. Olney J. W. New mechanisms of excitatory transmitter neurotoxicity // *J. Neural. Transm.* 1994. Vol. 43. Suppl. P. 47–51.
29. Olsen T. S. et al. Cause of cerebral infarction in the carotid territory: Its relations to the size and the location of the infarct and to the underlying vascular lesion // *Stroke*. 1985. № 16. P. 459–466.
30. Pang J. J. et al. How do tonic glutamatergic synapses evade receptor desensitization? // *J. Physiol.* 2008. Vol. 586. № 12. P. 2889–2902.
31. Seifert G., Carmignoto G., Steinhäuser C. Astrocyte dysfunction in epilepsy // *Brain Res. Rev.* 2010. Vol. 63. P. 212–221.
32. Siesjo B. K., Bengtsson F. Calcium fluxes, calcium antagonists, and calcium-related pathology in brain ischemia, hypoglycemia, and spreading depression: a unifying hypothesis // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1989. Vol. 9. P. 127–140.

Features recovery NMDA- and AMPA-glutamate receptors in patients with post-stroke epilepsy in improving cerebral blood flow

St. Petersburg Pavlov Sate Medical University
e-mail: ovn@ihb.spb.ru

Abstract

Examined 92 patients operated for hemodynamically significant stenosis of the internal carotid artery. Used immunoassay method for semiquantitative determination of the level of antibodies to NR2A subunit NMDA- and GluR1- subunit AMPA receptors of glutamate. Shows the features of the restoration of NMDA- and AMPA-receptors of glutamate in patients with post-stroke epilepsy by improving cerebral blood flow. It is established that in the group of patients with post-stroke epilepsy alteration AMPA-receptors of glutamate prevails. With the improvement of cerebral blood flow restoration of the structure of AMPA-receptors occurs slowly, approaching its functional physiological level with a long recovery period.

Keywords: blood flow, carotid endarterectomy, NMDA- and AMPA-receptors of glutamate, post-stroke epilepsy.

References

1. Vorlou Ch. P. i dr. *Insul't: prakt. rukovodstvovo dlja vedenija bol'nyh*. SPb.: Politehnika, 1998. 629 p. [Stroke: Tutorial for maintaining patients.] (In Russian).
2. Gajdar B. V. et al. *Ul'trazvukovye metody issledovanija v diagnostike porazhenij vetvej dugi aorty: ucheb. posobie*. Petrozavodsk, 1994. 71 c. [Ultrasonic methods of research in diagnostics of defeats of branches of an arch of an aorta: studies. grant]. (In Russian).
3. Granstrem O.K., Dambinova S.A. *Rol' glutamatnyh receptorov v mehanizmah formirovanija jepilepsii // Neirohimija*. 2001. V. 18. no 1. P. 19–29. [Role of glutamate receptors in mechanisms of formation of epilepsy // Neurochemistry]. (In Russian).
4. Gusev E. I. *Ishemicheskaja bolezn' golovnogo mozga // Vestnik RAMN*. 1993. no 7. P. 34–39. [Ischemic disease of brain] (In Russian).
5. Dambinova S. A. *Nejroreceptory glutamata*. L.: Nauka, 1989. 279 p. [Glutamate neuroreceptors]. (In Russian).
6. Patent. 2146826 Russian Federation, MPK 7 G01N33/68C07K2/00, C07K14/705, C07K16/28, C07K17/00, G01N33/535, G01N33/53, A61K39/00. *Diagnosticheskij nabor reagentov «CIS-test» dlja vyjavlenija ishemicheskoj boleznj golovnogo mozga mlekopitajushhh / Dambinova S. A.; zajavitel' i patentoobladatel' Dambinova S. A. no 98107477/13; zajavl. 24.04.1998; opubl. 20.03.2000. Bjul. no 16. (In Russian).*
7. Pat. 2112243 Rossijskaja Federacija, MPK6 G01N33/53, C12Q1/04, A61K39/00. *Nabor "PA-test" dlja diagnostiki nevrologicheskijh zabolovanij / Dambinova S. A.; zajavitel' i patentoobladatel' Dambinova S. A. no 95120299/13; zajavl. 29.11.1995; opubl. 27.05.1998. Bjul. no 6. (In Russian).*
8. Poljakov Ju. I. *Diagnostika jepilepsii i ocenka stepeni kompensacii boleznj v processe terapii metodom biohimicheskogo testirovanija paroksizmal'noj aktivnosti golovnogo mozga: dis. ... kand. med nauk. SPb., 1997. 161 p. [Diagnostics of epilepsy and assessment of compensation extent in the course of therapy by a method of biochemical testing of paroxysmal activity of the brain] (In Russian).*
9. Prohorova Je. S. *Chastota jepilepticheskijh pripadkov pri narushenijah mozgovogo krovoobrashhenija // Nevrologija i psixiatrija*. Kiev, 1981. Vol. 10. P. 19–21. [Frequency of epileptic seizures at violations of brain blood circulation // Neurology and psychiatry] (In Russian).
10. Rudakova I. G., Kotov S. V., Kotov A. S. *Vozrastnye aspekty jepilepsii u vzroslyh // Nervnye bolezni*. 2007. no 4. P. 2–9. [Age aspects of epilepsy at adults]. (In Russian).
11. Sem'janov A.V. *Osobennosti gamkergicheskijh peredachi i ee moduljacija geteroreceptorami v pole SA1 gippokampa: dis. ... d-ra biol. nauk. – London; Pushhino, 2002. 250 p. [Features of gamkergicheskijh transfer and its modulation by heteroreceptors in the field of CA1 zunkokamma: yew. ... Dr. Sci. Biol. – London; Pushchino]. (In Russian).*
12. Astrup J. et al. *Cortical evoked potential and extracellular K⁺ and H⁺ at critical levels of brain ischemia // Stroke*. 1977. Vol. 8. no 1. – P. 51–57.
13. Bamford J. et al. *Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction // Lancet*. 1991. Vol. 22. no 337. P. 1521–1526.
14. Danbolt N. C. *Glutamate uptake // Prog. Neurobiol*. 2001. Vol. 65. no 1. P. 1–105.
15. Chevalier J. M. et al. *Reverse endarterectomy of the internal carotid // J. Mal. Vasc*. 1994. Vol. 19. Suppl. A. P. 18–23.
16. Haddad G. G., Jiang C. *O2 deprivation in the central nervous system: on mechanisms of neuronal response, differential sensitivity and injury // Prog. Neurobiol*. 1993. Vol. 40. P. 277–318.
17. Hauser W. A., Anntgers J. F., Kurland L. T. *Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Richester. Minnesota: 1935–1984 // Epilepsia*. 1993. no 34. P. 453–468.
18. Hegstad E. et al. *Amino-acid release from human cerebral cortex during simulated ischaemia in vitro // Acta Neurochir. (Wien)*. 1996. Vol. 138. no 2. P. 234–241.
19. Holmes G. L., Y. Ben-Ari Y. *The neurobiology and consequences of epilepsy in the developing brain // Pediatr. Res*. 2001. Vol. 3. no 49. P. 320–325.
20. Jefferys J. *Advances in understanding basic mechanisms of pilepsy and seizures // Seizure: The journal of the British Epilepsy Association*. 2010. no 19. P. 638–646.
21. Losi G. et al. *A new experimental model of focal seizures in the entorhinal cortex // Epilepsia*. 2010. no 51. P. 1493–1502.
22. Luhdorf K., Jensen L. K., Plesener A. M. *Epilepsy in elderly: prognosis // Acta Neurol. Scand*. 1986. no 74. P. 409–415.
23. Matsumoto H., Ajmone-Marsan C. *Cortical cellular phenomena in experimental epilepsy: interictal manifestations // Exp. Neurol*. 1964. no 9. P. 286–304.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

24. McCormick D. A., Contreras D. *On the cellular and network bases of epileptic seizures // Ann. Rev. Physiol.* 2001. no 63. P. 815–846.
25. Mead G. et al. *How well does the Oxfordshire Community Stroke Project classification predict the site and size of the infarct on brain imaging? // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2000. no 68. P. 558–562.
26. Najm I. M. et al. *Epileptogenicity correlated with increased N-methyl-D-aspartate receptor subunit // Epilepsia.* 2000. Vol. 41. no 8. P. 971–976.
27. Obrenovitch T. P. et al. *Excitotoxicity in neurological disorders--the glutamate paradox // Int. J. Dev. Neurosci.* 2000. Vol. 18. no 2–3. P. 281–287.
28. Olney J. W. *New mechanisms of excitatory transmitter neurotoxicity // J. Neural. Transm.* 1994. Vol. 43. Suppl. P. 47–51.
29. Olsen T. S. et al. *Cause of cerebral infarction in the carotid territory: Its relations to the size and the location of the infarct and to the underlying vascular lesion // Stroke.* 1985. no 16. P. 459–466.
30. Pang J. J. et al. *How do tonic glutamatergic synapses evade receptor desensitization? / J. Physiol.* 2008. Vol. 586. no 12. P. 2889–2902.
31. Seifert G., Carmignoto G., Steinhäuser C. *Astrocyte dysfunction in epilepsy // Brain Res. Rev.* 2010. Vol. 63. P. 212–221.
32. Siesjo B. K., Bengtsson F. *Calcium fluxes, calcium antagonists, and calcium-related pathology in brain ischemia, hypoglycemia, and spreading depression: a unifying hypothesis // J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1989. Vol. 9. P. 127–140.