Динамика уровня аутоантител к NR2A-субъединице NMDA-рецепторов глутамата при изменении мозгового кровотока в бассейне внутренней сонной артерии

¹ *Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова*

² *Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А. М. Никифорова МЧС России, Санкт-Петербург*
e-mail: ovn@ihb.spb.ru

Реферат

Обследованы 92 больных с гемодинамически значимыми стенозами внутренней сонной артерии (ВСА). Всем пациентам проведены реконструктивные операции на магистральных артериях шеи, после которых в динамике проводилась оценка уровня аутоантител к NR2A-субъединице NMDA-рецепторов. Использован иммуноферментный метод полуколичественного определения уровня аутоантител к NR2A-субъединице NMDA-рецепторов глутамата. Установлено, что в группе больных с низким потенциалом структурно-функциональной компенсации мозгового кровотока альтерация NMDA-рецепторов глутамата преобладала. Ухудшение мозгового кровотока на период пережатия ВСА во время операции является фактором, объективно утяжеляющим степень гипоксии в пораженном сосудистом бассейне и усиливающим степень альтерации NMDA-рецепторов глутамата.

Ключевые слова: мозговой кровоток, ишемический инсульт, каротидная эндартерэктомия, NMDA-рецепторы глутамата.

Ochkolyas V. N.¹, Skoromets A. A.¹, Sokurenko G. Yu.²

Dynamics of the level of antibodies to NR2A-subunit NMDA-glutamate receptors at change of cerebral blood flow in the basin of the internal carotid artery

¹ *St. Petersburg Pavlov Sate Medical University*

² *The Federal State Institute of Public Health «The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine»*
e-mail: ovn@ihb.spb.ru

Abstract

Examined 92 patients with hemodynamically significant stenosis of the internal carotid artery. All the patients underwent reconstructive surgery on the arteries of the neck, after which the dynamics were assessed level of autoantibodies to the NR2A-subunit of the NMDA-receptor. Used immunoassay method for semiquantitative determination of the level of antibodies to NR2A-subunit NMDA-receptors of glutamate. It is established that in the group of patients with low potential of structural and functional compensation of cerebral blood flow alteration NMDA-glutamate receptors prevailed. Deterioration of cerebral blood flow for the period after clamping the internal carotid artery during surgery is a factor objectively weighting degree of hypoxia in the affected vascular pool and amplifying the degree of alteration NMDA-glutamate receptors.

Keywords: cerebral blood flow, ischemic stroke, carotid endarterectomy, NMDA-glutamate receptors.

Введение

Основным патогенетическим механизмом формирования ишемического очага при критическом снижении мозгового кровотока является феномен экс-айтотоксичности [10, 11]. 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 (N-methyl-D-aspartic acid) рецепторов глутамата.

Результатом активации данных рецепторов является повышенный вход Ca^{2+} в клетку с последующей стимуляцией протеаз и запуском механизмов некроза и апоптоза нейрона [8, 9].

Одним из результатов 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 струк-

туры на завершающем этапе глутамат-кальциевого каскада [11, 13]. Структурные компоненты NMDA-рецепторов проявляются в ткани мозга в пределах гематоэнцефалического барьера и желудочковой системы, активируя иммунную систему, что приводит к продукции специфических антител [4, 5].

Критическое снижение мозгового кровотока при острой церебральной ишемии вследствие стеноза или окклюзии брахиоцефальных артерий при низком уровне структурных и функциональных механизмов компенсации мозгового кровотока приводит к функциональной и аноксической деполяризации нейронов. Этот феномен лежит в основе концепции ишемической полутени (пенумбры) [6]. Составляющий зону пенумбры клеточный пул, утративший электрогенные свойства, но обладающий достаточным энергетическим запасом для предотвращения аноксической деполяризации, является структурно-функциональной базой, способной адекватно воспринять потенциальное улучшение мозгового кровотока.

Реконструктивные открытые операции на магистральных артериях шеи, одним из объективно необходимых этапов которых является временное пережатие сосуда со снижением кровотока по нему для устранения причины стеноза или окклюзии, создают естественную модель *in vivo*, в рамках которой неизбежно происходит углубление имеющейся ишемии в пораженном сосудистом бассейне. В этих условиях появляется практическая возможность изучения и объективной оценки степени повреждения NMDA-глутаматных рецепторов, компенсаторного потенциала и темпа их восстановления в бассейне оперированного сосуда по уровню аутоантител (ААТ) к NR2A-субъединице (NR2A) NMDA-рецепторов глутамата [4, 5].

Цель исследования

Изучение особенностей реакции NMDA-рецепторов глутамата на изменение мозгового кровотока в бассейне ВСА у больных с ишемической болезнью головного мозга.

Материал и методы исследования

Обследованы 92 больных с гемодинамически значимыми стенозами ВСА, проходившими 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 клиническому подтипу инсульта приведено в табл. 1. 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 [3].

Больные обследованы в рамках диагностического комплекса, включающего оценку соматического и неврологического статуса (n=92), компьютерную томографию (n=50), магнитно-резонансную томографию с МР0ангиографией (n=42), ультразвуковую доплерографию (n=92), дуплексное сканирование (n=92), ангиографию брахиоцефальных сосудов (n=92). КТ головного мозга выполнялась на аппарате Sytec 4000i производства фирмы *General Electric* (США). МРТ была проведена на аппарате Magnetom Vision 1,5T производства фирмы *Siemens* (Германия). Оценивалась локализация, размер [12] и классифицировался клинический подтип [1] инфаркта мозга.

УЗДГ экстракраниальных артерий и ТКДГ проводились на аппарате CompanionEMENikolet (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 (СМА) и расчетных показателей цереброваскулярной реактивности (ЦВР) [2].

Коэффициенты $Kp+CO_2$, $Kp-CO_2$, индекс вазомоторной реактивности (ИВМР) сравнивались с возрастным диапазоном нормы этих показателей [2]. ТКДГ проводили до операции, а также через 2–4 недели после операции. Дуплексное сканирование экстракраниальных артерий проводилось на аппаратах В-КMedical (Дания) и AU-4 Idea (Италия). Церебральная ангиография проводилась на аппарате Multistar фирмы *Siemens* (Германия). Всем больным общей серии наблюдений выполнены открытые реконструктивные операции на ВСА. Из них 38 больным (41,3 %) была выполнена классическая эндартерэктомия, 50 больным (54,3 %) — эверсионная эндартерэктомия, 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.

В качестве оценки степени альтерации NMDA-рецепторов глутамата использован иммуноферментный метод полуколичественного определения уровня

Распределение больных в общей серии наблюдений (n=92) по клиническому подтипу мозгового инсульта [1]

Таблица 1

Клинический подтип (синдром)	Количество больных	
	абс.	%
Синдром частичного поражения в каротидном бассейне	35	43,5
Синдром лакунарного поражения в каротидном бассейне	57	56,5
Всего больных	92	100

Таблица 2

Варианты строения	Количество больных	
	абс.	%
<i>Аномалии переднего отдела Виллизиева круга</i>		
Аплазия ПСА	5	5,4
Передняя трифуркация ВСА	7	7,6
<i>Аномалии заднего отдела Виллизиева круга</i>		
Аплазия одной ЗСА	19	20,8
Аплазия двух ЗСА	14	15,2
Задняя трифуркация ВСА	6	6,5
Варианты аномалии (разомкнутости) переднего и заднего отделов Виллизиева круга	4	4,3
Замкнутый Виллизиев круг	37	40,2
Всего	92	100

ААТ к (NR2A), разработанный С. А. Дамбиновой [5]. Образцы крови больных отбирали из вены. Сыворотку получали путем центрифугирования (4000g) в течение 5 мин при +4 °С. Образцы хранили до момента анализа при температуре –70 °С.

В качестве антигена для определения уровня ААТв сыворотке крови использовали синтетические пептиды, соответствующие N-концевой последовательности аминокислот NR2A-субъединицы NMDA-рецепторов глутамата, 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 Chromatografy, 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. Иммуоферментный 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. Верхний уровень ААТ определен в 110 % [16]. Определение уровня ААТ производилось до операции, через 30 мин после пережатия ВСА, через 3 часа после операции, через 3 и 14 суток (n=92) и через 4 недели после операции (n=23).

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

При анализе особенностей индивидуального строения сосудов у 55 (59,8 %) больных регистрировались различные варианты аномалии переднего и заднего отделов Виллизиева круга, а также их сочетания. Анатомические варианты строения Виллизиева круга в общей серии наблюдений приведены в табл. 2.

При анализе показателей ЦВР у 57 (62 %) больных было выявлено снижение вазодилататорного резерва в виде низкого КР+СО₂. Из 37 больных с нормальной анатомией Виллизиева круга, только у 35 больных регистрировались нормальные показатели ЦВР.

По уровню структурно-функционального потенциала компенсации мозгового кровотока больные были разделены на 2 группы: 1 — больные с достаточным структурно-функциональным потенциалом компенсации мозгового кровотока (n=35); 2 — больные с низким структурно-функциональным потенциалом компенсации мозгового кровотока (n=57). Достоверных различий в группах сравнения по полу, возрасту, стороне поражения, тактике и технике оперативных вмешательств и их результатах не выявлено.

В общей серии наблюдений наиболее частым вариантом структурной патологии был гемодинамически значимый стеноз ВСА у 88 (95,6 %) больных.

У 4 (4,4 %) больных было выявлено сочетание стеноза с патологической извитостью ВСА. 92 больным с гемодинамически значимыми стенозами ВСА выполнено 88 каротидных эндартерэктомий (КЭАЭ). Из них 38 больным (41,3 %) была выполнена классическая КЭАЭ, 50 больным (54,3 %) — эверсионная КЭАЭ [13], 4 больным (4,4 %) — резекция ВСА по поводу стеноза и патологической извитости с реимплантацией в старое устье. Операции эверсионной КЭАЭ были несколько короче по длительности (табл.3) ($p < 0,05$).

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

Таблица 3

Вид оперативного вмешательства	Хронологическая характеристика					
	продолжительность операции (мин)			время пережатия ВСА (мин)		
	М	σ	m	М	σ	М
Классическая КЭАЭ (n=38) ¹	132,5	12,07	1,96	35,42	4,23	0,69
Эверсионная КЭАЭ (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 ^{1и2} (p<0,05).

Сравнительная динамика уровня ААТ (в %) к NR2A-субъединице NMDA-рецепторов глутамата у больных, оперированных по поводу гемодинамически значимых стенозов ВСА, в зависимости от структурного и функционального потенциала компенсации мозгового кровотока

Таблица 4

Период контроля	Больные с достаточным потенциалом компенсации мозгового кровотока (n=35)			Больные с низким потенциалом компенсации мозгового кровотока (n=57)			P
	М	σ	m	М	σ	m	
До операции ¹	147,91	12,75	2,15	165,17	13,90	1,84	p<0,05
Через 30 мин после пережатия ВСА ²	157,03*	8,74	1,48	188,01*	24,43	3,23	p<0,05
Через 3 часа после операции ³	135,54* **	12,02	2,03	153,14* **	12,65	1,67	p<0,05
Через 3 суток после операции ⁴	121,11* **	12,57	2,12	130,61* **	13,06	1,73	p<0,05
Через 14 суток после операции ⁵	106,28* **	6,43	1,09	118,23* **	15,77	2,09	p<0,05
Через 4 недели после операции ⁶	110,86 ** (n=7)	6,59	2,49	118,87 **(n=16)	15,74	3,93	p>0,05

1, 2, 3, 4, 5, 6 — условные обозначения периодов контроля; * — достоверно по сравнению с предшествующим уровнем (p<0,05); ** — достоверно по сравнению с уровнем ААТ до операции (p<0,05).

Среднее время пережатия ВСА при эверсионной КЭАЭ также было меньше по времени, чем при классической КЭАЭ, однако эта разница была незначима (p>0,05). Продолжительность операции и время пережатия ВСА при операции резекции ВСА были самым низким в группах сравнения (p<0,05).

Проведен анализ динамики уровней ААТ к (NR2A) у больных в общей серии наблюдений (n=92) в зависимости от потенциала компенсации мозгового кровотока (табл. 4). Уровень ААТ к (NR2A) в обеих группах до операции существенно превышал нормальные значения (1 группа — 147,91±2,15 %, 2 группа — 165,17±1,84 %). В 1-й группе больных повышение уровня ААТ к (NR2A) на 6 % регистрировалось уже через 30 мин после начала основного этапа операции — пережатия ВСА и последующей КЭАЭ (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). К концу 4-й недели (n=7) регистрировалось незначительное повышение уровня ААТ до 110,86±2,49 %.

Во 2-й группе больных динамика уровня ААТ к (NR2A) соответствовала таковой в 1-й группе: повышение уровня ААТ к (NR2A) на 14 % 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 4-й недели (n=16) уровень ААТ к (NR2A) оставался несколько выше нормальных значений — 118,87±3,93 % (p<0,05).

При межгрупповом сравнительном анализе по периодам контроля выявлена разница уровней ААТ к NR2A-субъединице NMDA-рецепторов глутамата, при этом уровень ААТ к (GluR1) был существенно выше во 2-й группе в 1–5-й периоды контроля (p<0,05).

При анализе уровней ААТ к NR2A-субъединице NMDA-рецепторов глутамата на фоне изменения мозгового кровотока выявлены определенные закономерности. При наличии количественных различий динамика уровней ААТ в группах сравнения носила относительно стереотипный характер. Реакция NMDA-рецепторов глутамата на ухудшение кровотока в пораженном сосудистом бассейне развивалась в режиме реального времени.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Повышение уровней ААТ к (NR2A) регистрировалось в 1-й и 2-й группах больных через 30 мин после начала основного этапа операции — пережатия ВСА и последующей КЭАЭ или резекции ВСА ($p < 0,05$).

При восстановлении и объективном улучшении артериального мозгового кровотока в пораженном сосудистом бассейне восстановление NMDA-рецепторов глутамата протекало быстро. Снижение уровня ААТ в группах сравнения прямо коррелировало с позитивным уровнем клинической компенсации заболевания и положительной динамикой данных ТКДГ.

При однотипном характере динамика уровней ААТ к (NR2A) в обеих группах, в группе больных ($n=57$) с низким потенциалом структурно-функциональной компенсации мозгового кровотока альтерация NMDA-рецепторов глутамата преобладала. Уровень ААТ к (NR2A) в этой группе был выше, чем в группе больных с достаточным структурно-функциональным потенциалом компенсации в 1–5-й периоды контроля ($p < 0,05$).

Выравнивание этих показателей в группах сравнения регистрировалось только к концу 4-й недели после операции. В общей серии наблюдений объективное улучшение мозгового кровотока в пораженном сосудистом бассейне в динамике после проведенных реконструктивных оперативных вмешательств прямо коррелировало с уменьшением уровня ААТ к (NR2A) до близких к нормальным значений.

Проведен анализ динамики уровней ААТ к (NR2A) у больных в общей серии наблюдений ($n=92$) в зависимости от характера оперативного вмешательства (табл. 5). Уровень ААТ к (NR2A) в группах сравнения до операции превышал нормальные значения, но при этом не различался ($p > 0,05$). Во 2-й период контроля отмечался умеренный рост уровня ААТ к (NR2A) при отсутствии межгрупповых различий.

При межгрупповом сравнительном анализе в 3-м периоде контроля наиболее быстрый темп снижения уровня ААТ к (NR2A) регистрировался в группе больных, которым была выполнена резекция ВСА ($p < 0,05$). В 4-й и 5-й периоды контроля характер динамики и различия уровня ААТ к (NR2A) в группах сравнения сохранялись. При этом в сравниваемых группах больных, которым была выполнена КЭАЭ, динамика снижения уровня ААТ была большей в группе больных, которым была выполнена эверсионная КЭАЭ ($p < 0,05$).

Ухудшение мозгового кровотока на период пережатия ВСА во время операции является фактором, объективно утяжеляющим степень гипоксии в пораженном сосудистом бассейне и усиливающим степень альтерации NMDA-рецепторов глутамата.

При этом чем больше время пережатия ВСА, тем выше степень деструктивного воздействия на NMDA-рецепторы глутамата через реализацию механизмов эксайтотоксичности [3].

В данном исследовании при операции резекции ВСА по поводу сочетания стеноза и патологической извитости, среднее время пережатия ВСА составило $28,75 \pm 1,25$ мин, что было меньше, чем при операциях классической и эверсионной КЭАЭ ($p < 0,05$). Увеличение уровня ААТ к (NR2A) через 3 часа после пережатия ВСА в этой группе больных также было минимальным по отношению к группам сравнения ($p < 0,05$).

Сравнительный анализ хронологических характеристик операций классической и эверсионной КЭАЭ показал, что, несмотря на незначимую разницу среднего времени пережатия ВСА ($35,42 \pm 0,69$ мин и $33,82 \pm 0,63$ мин соответственно) ($p > 0,05$), темп снижения уровня ААТ к (NR2A) в 3–5-й периоды контроля после основного этапа операции был выше при операции эверсионной КЭАЭ ($p < 0,05$).

Сравнительная динамика уровня (в %) ААТ к NR2A-субъединице NMDA рецепторов у больных в зависимости от характера оперативного вмешательства ($n=86$)

Таблица 5

Период контроля	Вид оперативного вмешательства								
	классическая КЭАЭ ($n=34$)			эверсионная КЭАЭ ($n=49$)			резекция ВСА ($n=4$)		
	М	σ	m	М	Σ	m	М	σ	m
До операции ¹	161,76	15,49	2,69	156,35	17,24	2,46	161,25	7,80	3,90
Через 30 мин после пережатия ВСА ²	176,79	16,78	2,92	170,98	24,65	3,52	178,25	15,17	7,59
Через 3 часа после операции ³	149,76	11,84	2,06	141,62	12,86	1,84	136,25	17,56	8,78
	$p < 0,05$			$p < 0,05$					
	$p < 0,05$								
Через 3 суток после операции ⁴	133,61	13,69	2,38	121,57	9,75	1,39	123,75	12,04	6,02
	$p < 0,05$								
	$p < 0,05$								
Через 14 суток после операции ⁵	118,55	13,66	2,38	107,75	8,19	1,17	105,75	11,89	5,95
	$p < 0,05$								
	$p < 0,05$								

1, 2, 3, 4, 5 — условные обозначения периодов контроля.

В общей серии наблюдений уменьшение продолжительности оперативного вмешательства и времени пережатия ВСА во время операции прямо коррелировало с уменьшением уровня ААТ к (NR2A).

В этой связи уровень ААТ к (NR2A), регистрируемые после пережатия ВСА, может служить объективным критерием большей эффективности методики той или иной операции, позволяющей максимально сократить время операции и время пережатия ВСА до возможного технического минимума.

Заключение

Базовое функциональное состояние NMDA-рецепторов глутамата определяется имеющимся уровнем мозгового кровотока в пораженном сосудистом бассейне и степенью его потенциальной компенсации за счет резервных анатомических и функциональных механизмов.

Нарастание уровня ААТ к (NR2A) при ухудшении мозгового кровотока происходит быстро (в течение десятков минут — часа). Дальнейшая динамика восстановления NMDA-рецепторов определяется скоростью и степенью восстановления мозгового кровотока в пораженном сосудистом бассейне.

Объективная оценка степени ишемии головного мозга, а также оценка эффективности проводимой комплексной терапии является одним из приоритетных условий при лечении больных с ишемической болезнью головного мозга. В этой связи уровень ААТ к NR2A-субъединице NMDA-рецепторов глутамата позволяет оценить степень альтерации NMDA-рецепторов практически в режиме реального времени, а следовательно, объективно контролировать степень ишемии и эффективность проводимых лечебных мероприятий.

Литература

1. Ворлоу Ч. П. и др. *Инсульт: практическое руководство 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. Гусев Е. И. *Ишемическая болезнь головного мозга* // Вестник РАМН. 1993. № 7. С. 34–39.
4. Дамбинова С. А. *Нейрорецепторы глутамата*. Л.: Наука, 1989. 279 с.
5. Пат. 2146826 Российская Федерация, МПК 7G01N33/68C07K2/00, 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.
6. Astrup J. et al. *Cortical evoked potential and extracellular K⁺ and H⁺ at critical levels of brain ischemia* // Stroke. 1977. Vol. 8 (1). P. 51–57.
7. Chevalier J. M. et al. *Reverse endarterectomy of the internal carotid* // J. Mal. Vasc. 1994. Vol. 19. Suppl. A. P.18–23.
8. 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.
9. 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.
10. Obrenovitch T. P. et al. *Excitotoxicity in neurological disorders the glutamate paradox* / T. P. Obrenovitch // Int. J. Dev. Neurosci. 2000. Vol. 18 (2–3). P. 281–287.
11. Olney J. W. *New mechanisms of excitatory transmitter neurotoxicity* // J. Neural. Transm. Suppl. 1994. Vol. 43. P.47–51.
12. 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.
13. 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.