

МЕХАНИЗМЫ ВТОРИЧНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ НЕЙРОНОВ ПРИ ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ (Часть 1)

Н. Б. Кармен¹, В. В. Мороз², Е. И. Маевский¹

¹ НИИ теоретической и экспериментальной биофизики РАН, Пущино

² НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского РАМН, Москва

Mechanisms of Secondary Neuronal Damage in Severe Brain Injury (Part 1)

N. B. Karmen, V. V. Moroz, E. I. Mayevsky

¹ Institute of Theoretical and Experimental Biophysics, Russian Academy of Sciences, Pushchino, Moscow Region

² V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Обзор посвящен механизмам вторичного гипоксически-ишемического повреждения головного мозга при тяжелой черепно-мозговой травме. Приводятся новые данные по механизмам глутамат-кальциевого повреждения нейронов и оксидантного стресса. **Ключевые слова:** центральная нервная система, черепно-мозговая травма, гипоксия, ишемия, глутамат-кальциевый каскад, оксидантный стресс.

The review is devoted to the mechanisms of secondary hypoxic-ischemic brain injury in severe brain trauma. It gives new data on the mechanisms of glutamate- and calcium-induced neuronal damage and oxidative stress. **Key words:** central nervous system, brain injury, hypoxia, ischemia, glutamate-calcium cascade, oxidative stress.

В основе патогенеза тяжелой черепно-мозговой травмы (ЧМТ) лежат сложнейшие процессы взаимодействия всех функциональных систем организма, что уже в раннем посттравматическом периоде способствует их перенапряжению вплоть до истощения с формированием выраженной гипоксии смешанного генеза. Выделены 2 группы факторов, влияющих на течение и прогноз при ЧМТ: первичные повреждения головного мозга (под воздействием травмирующего агента) и вторичные повреждения, ведущим из которых является гипоксия [1]. Появление и нарастание вторичных повреждений «запускает» патологический порочный круг, приводящий к необратимым повреждениям центральной нервной системы (ЦНС) (см. рисунок).

Интенсивность вторичных повреждений головного мозга определяется, прежде всего, тяжестью и длительностью нарушения ауторегуляции мозгового кровотока, что проявляется его пассивной зависимостью от системного артериального давления [2].

Даже при локальной ЧМТ уже через несколько минут капиллярная сеть в зонах мозга, значительно удаленных от очага повреждения, сокращается по сравнению с нормой на треть, еще через 15 минут мозговой кровотоки в этих зонах уменьшаются на 50%, а непосредственно в зоне ушиба — более чем на 90% [3, 4]. Есть основания полагать, что степень выраженности нарушений мозгового кровотока при ЧМТ имеет гендерные особенности и более выражена у особой мужского пола [5].

Снижение церебрального кровотока, наблюдаемое при травме головного мозга, сопровождается значительным дефицитом в ткани мозга кислорода и глюкозы. При скорости церебрального кровотока менее 10 мл/100 г в минуту клетки погибают, формируя зону некроза. Ее окружает живая ткань (с уровнем кровотока не менее 20 мл/100 г в минуту), где энергетический метаболизм и ионный гомеостаз клеток относительно

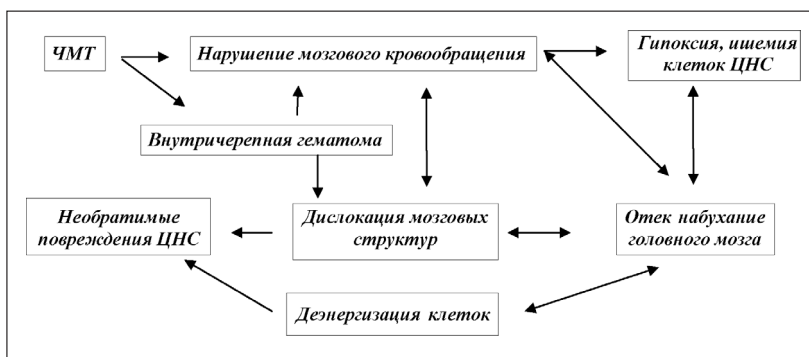
сохранны, а нарушения, вызванные гипоксией, носят только функциональный характер — зона пенумбры (ишемической полутени) [6]. Именно эта зона является основной мишенью лечебных воздействий, так как за счет нее либо расширяется зона необратимых повреждений при неблагоприятном течении процесса, особенно в ситуациях неадекватного лечения (и/или при позднем начале лечения), либо уменьшается (при удачном выборе терапевтического воздействия и раннем его применении).

В зонах гипоксически-ишемического повреждения в течение первых 3-х часов нарастает энергетический дефицит; в течение 6-и часов разворачиваются глутаматная эксайтотоксичность, нарушение кальциевого гомеостаза, лактат-ацидоз. Оксидантный стресс и локальное воспаление достигают своего максимума к 12–36 часу, апоптоз — к 48 часу — эти процессы протекают длительно, способствуя в дальнейшем диффузному повреждению ЦНС [7,8].

Резкое снижение содержания аденозинтрифосфата (АТФ) в зоне ишемии приводит к активации анаэробного гликолиза, нарастанию концентрации лактата, содержания ионов водорода (H^+) и формированию выраженного метаболического ацидоза. На ранних этапах ишемии увеличение концентрации H^+ имеет компенсаторное значение, т. к. способствует увеличению перфузии в зоне пенумбры [9]. Выраженность тканевого ацидоза играет основополагающую роль в переходе от селективного некроза нейронов к инфаркту мозга [10]. Показано, что преишемическая гипергликемия усиливает ишемическое повреждение за счет снижения внутри- и внеклеточного pH [11]. Утилизация глюкозы до лактата происходит в астроглии, а нейроны окисляют его до пирувата, т. е. существуют так называемый астроцитарно-нейрональный шаттл [12, 13]. Так, у спонтанно-гипертензивных крыс линии SHR-SP уровни астроцитарного лактата были значительно ниже, чем у крыс линии «Wistar», что делает нейроны крыс SHR-SP значительно более уязвимыми в условиях дефицита энергии [14]. На ранних стадиях ишемии в эксперименте накопление пирувата способствует существенному снижению количества нейтрофилов, активности микроглии, металлопротеиназ и ядерно-

Адрес для корреспонденции (Correspondence to):

Кармен Наталья Борисовна
E-mail: n.karmen@yandex.ru



Порочный круг при травматических повреждениях центральной нервной системы.

го фактора транскрипции NFκB, что в итоге сокращает размер зоны инфаркта мозга и уменьшает тяжесть неврологического дефицита [9].

Нарастающий внутриклеточный ацидоз способствует нарушению секвестрации ионов кальция (Ca^{2+}) в митохондриях и эндоплазматической сети из-за конкуренции H^+ и Ca^{2+} за места связывания. Накапливающийся Ca^{2+} избыточно активирует перекисное окисление липидов (ПОЛ), индуцирует синтез оксида азота (NO) и гиперактивность внутриклеточных ферментов [15, 16]. При ЧМТ (очевидно, вследствие повреждения гематоэнцефалического барьера) развивающийся окислительный стресс быстро приобретает генерализованный характер. Усугублению окислительного стресса способствует вторичное повреждение мембран эритроцитов с нарастанием концентрации свободного (внеэритроцитарного) гемоглобина и, как следствие, содержания ионов железа (Fe^{2+}), являющихся катализатором в реакциях Хабера-Вейса [17]. Кроме того, в очаге вторичного ишемического повреждения и прилегающей к нему гипоксической зоне индуцируется генерация свободных радикалов в митохондриях, что вызывает дополнительное повреждение не только дыхательной цепи и механизма окислительного фосфорилирования в самих митохондриях, но и приводит к повреждению всех клеточных мембран [18].

Повреждение митохондриального ресинтеза АТФ неизбежно сопровождается нарастанием ацидоза, так как все АТФ-потребляющие реакции являются источником не только аденозиндифосфата (АДФ) и неорганического фосфата (Фн), но и H^+ . При окислительном фосфорилировании в синтез АДФ вовлекают все эти три продукта АТФ-х реакций, тогда как при гликолизе потребляются лишь АДФ и неорганический фосфат, а протон накапливается в стехеометрических количествах эквивалентно накоплению лактата [19].

Продукты АТФ-потребляющих реакций:



Нарастание ацидоза оказывает и прямое цитотоксическое действие, способствуя повреждению мембран клеток ЦНС и эндотелия церебральных сосудов и, тем самым изменяя их проницаемость и обуславливая развитие внутриклеточного отека. Повреждение эндотелиальных клеток усугубляет нарушение микроциркуляции, лежащее в основе феномена «погреб» [20, 21]. Одним из важных механизмов повреждающего действия ацидоза является морфофункциональное разобщение нейронов и глии. Ацидозиндуцированное повреждение астроцитарной глии способствует некротической смерти нейронов, нарушает процессы транспорта глутамата из синаптической щели и влияет на уровень эксайтотоксичности [22].

Гипотезу эксайтотоксической смерти нейронов впервые выдвинул J. W. E. Olney [23], экспериментально установив, что возбуждающим аминокислотергическим нейротрансмиттерам — глутамату и аспартату — свойственна цитотоксичность. При их взаимодействии с перевозбужденными постсинаптическими ре-

цепторами развиваются дендросоматические поражения без изменений проводящей части нервной клетки. Условия, создающие такое перевозбуждение, характеризуются повышенным выделением и/или уменьшенным повторным захватом переносчика. По мнению автора, теория эксайтотоксичности достаточно полно объясняет механизмы гибели нейронов при повреждениях головного мозга различного генеза и, в первую очередь, при гипоксически-ишемическом повреждении.

В динамике глутамат-кальциевого повреждения клеток выделяют 3 фазы: индукции, амплификации, экспрессии.

Этап индукции.

Накопление лактата и уменьшение содержания АТФ приводит к инактивации Na^+ - K^+ АТФ-азы, обеспечивающей энергозависимый ионный транспорт. Итогом этого процесса является замена внутриклеточных ионов калия (K^+) на ионы натрия (Na^+) с последующей деполяризацией мембран, сопровождающейся резким нарастанием внутриклеточных концентраций Ca^{2+} , зависящих не только от типа клеток ЦНС [24], но и длительности и силы деполяризующего сигнала [25]. Нарастание внутриклеточных концентраций Ca^{2+} , индуцируемое ишемической деполяризацией, происходит двумя путями: внеклеточным (при участии мембранных кальциевых каналов L-типа) и из эндоплазматического ретикула самой клетки (за счет открытия *Reanodind*-чувствительных каналов). Уровень внутриклеточного накопления Ca^{2+} при этом коррелирует с уровнем лактата и сопровождается перегрузкой митохондрий с разобщением окислительного фосфорилирования, усилением катаболических процессов и переходом Ca^{2+} в цитозоль, взаимодействием его с внутриклеточным рецептором кальмодулином и последующей активацией внутриклеточных ферментов (кальмодулин-зависимых киназ, липаз, протеаз, эндонуклеаз, таких как протеинкиназа C, фосфолипаза A2, NO-синтазы и пр.) [22]. Итогом этих процессов является фрагментация ДНК и гибель клеток [26].

Возбуждение вследствие выхода глутамата из везикул пресинаптических мембран открывает все три типа кальциевых каналов в постсинаптической мембране — NMDA, AMPA и канинаты [27]. В клинических исследованиях при остром ишемическом повреждении головного мозга было показано, что уровни возбуждающих аминокислот (ВАК) в первые 6 часов нарастают лавинообразно — аспартата в 65 раз, глутамата в 8 раз по сравнению с нормой, а их концентрации прямо коррелируют между собой. Более того, концентрации ВАК к 3-м суткам ишемического повреждения головного мозга имеют прогностическое значение. На этом фоне пик увеличения тормозных медиаторов (ГАМК, глицин) по времени сдвинут на 12–18 часов. Такое разобщение по времени в динамике изменения концентраций возбуждающих и тормозных медиаторов является признаком того, что в первые часы развития острого гипоксически-ишемического повреждения ЦНС существенная роль принадлежит не только эксайтотоксичности, но и формированию дисбаланса между концентрациями возбуждающих и тормозных медиаторов с недостаточностью защитного торможения [28, 29].

Глия (особенно астроцитарная) играет важнейшую роль в энергетическом метаболизме головного мозга и функционировании глутаматергической системы [30, 31]. Переход глутамата в астроциты происходит благодаря электрохимическому градиенту Na^+ . При кортикальной активации, вызванной глутаматом, в астроцитах увеличивается утилизация глюкозы, ключевую роль в этом играет индукция Na^+/K^+ -АТФ-азы массивным притоком K^+ в клетку. Астроциты утилизируют добавочный объем глюкозы до лактата, который затем окисляется в глиальных клетках до пирувата [32]. Последний, вступая в цикл Кребса, служит энергетическим топливом и для нейронов, и для глии [33, 34].

Дополнительное экстрацеллюлярное накопление ВАК обусловлено локальным повышением температуры и снижением pH в зоне ишемического повреждения головного мозга, а также притоком внеклеточной концентрации K^+ и Fe^{2+} . Уровень внеклеточного глутамата при гипоксически-ишемическом повреждении прямо пропорционален температуре в зоне ишемии. Одним из доказанных эффектов гипотермии является существенное снижение уровня ВАК в зоне пенумбры [35]. В ряде работ показано, что метаболический ацидоз, индуцирующий реакции глутамат-кальциевого каскада, замедляет обратный захват глутамата из синаптической щели, при этом снижение pH до 5,8 полностью инактивирует астроцитарные специфические транспортные системы [36]. Согласно полученным в эксперименте данным, высокие концентрации внеклеточного K^+ (порядка 15 ммоль/л) способствуют нарастанию концентраций ВАК в синаптической щели с одновременным угнетением их обратного захвата, что сопровождается набуханием астроцитов и увеличением нейронального повреждения [37]. Аналогичным образом «работает» и Fe^{2+} [38].

Снижение натриевого градиента практически не влияет на выброс ВАК, но изменяет Na^+ -зависимый приток глутамата из синаптической щели в клетку. Использование блокаторов Na^+ каналов уменьшает зону повреждения в головном мозге крыс в 2 раза по сравнению с контролем, предотвращая деполяризацию нейрональных мембран путем ограничения Na^+ -зависимого транспорта глутамата и внутриклеточного накопления Ca^{2+} и, возможно, за счет блокирования выброса эндогенного глутамата из пресинаптических окончаний [39].

Таким образом, в условиях нормы поддерживается относительно постоянная внеклеточная концентрация ВАК. Повышение их концентраций при гипоксии и/или ишемии включает компенсаторные механизмы — обратный захват избытка глутамата и аспартата нейронами и астроцитами из межклеточного пространства, а также пресинаптическое торможение их выброса и метаболическую утилизацию [40]. При этом нарушается высокоселективная система транспорта глутамата и аспартата из синаптической щели в астроглию, изменяется система преобразования медиаторов, что приводит к увеличению абсолютной концентрации ВАК и времени их пребывания в синаптической щели. Итогом этих процессов является необратимая деполяризация мембран нейронов [41].

Этап амплификации. При изучении избирательной уязвимости нейронов (в частности, пирамидных клеток CA1 области гиппокампа, нейронов дорсолатерального отдела стриатума) при ишемии-гипоксии установлено, что усиление повреждения связано прежде всего с продолжающимся нарастанием внутриклеточной концентрации Ca^{2+} [42–44]. Это обусловлено способностью данных областей мозга накапливать избыточные количества Ca^{2+} в дендритах, имеющих высокую плотность агонист-зависимых кальциевых каналов, контролируемых NMDA-рецепторами [45]. Накопление Ca^{2+} может происходить при высвобождении его из внутриклеточных депо и поступлении через лиганд-управляемые и потенциал-зависимые кальциевые каналы наружной мембраны клеток, открывающиеся при изменении трансмембрального распределения зарядов. Стимуляция рецепторов инизитолтрифосфата

способствует высвобождению Ca^{2+} из эндоплазматического ретикулума и из митохондрий через Na^+/Ca^{2+} обменник [46], переносу кальция через Ca^{2+} -АТФ-азу или Na^+/Ca^{2+} — унипортер на плазматической мембране [47], миграции сывороточных белков (в частности, альбумина) в ткань мозга через проницаемый (в результате вторичного повреждения) гематоэнцефалический барьер [48]. Примечательно, что присутствие альбумина в ликворе в условиях избытка существенно увеличивает зону гипоксически-ишемического повреждения, потенцируя эксайтотоксичность и пролонгируя открытие агонист-зависимых кальциевых каналов рецепторов ВАК. Помимо этого альбумин способен активировать астроциты и микроглию, индуцируя выраженный воспалительный ответ [49].

В зоне пенумбры, однако, увеличение концентраций ВАК кратковременно и менее выражено. Это, по-видимому, обусловлено тем, что эксайтотоксичность в ишемическом очаге связана не столько с повышенным синтезом ВАК, сколько с избыточным поступлением их из зоны инфаркта и последующей инициализацией его выброса во внеклеточное пространство [50]. Для зоны пенумбры также характерно увеличение внеклеточной концентрации K^+ и внутриклеточного содержания Na^+ , Cl^- и Ca^{2+} [51], открытие ионных каналов, проницаемых для бикарбоната и воды [52].

Альтернативным механизмом повышения концентрации внеклеточного глутамата в зоне пенумбры является перинифарктная деполяризация [53]. Этот феномен заключается в полной деполяризации мембран нейронов и астроцитов, распространяющейся в виде волны со скоростью около 1,5 мм/мин, вызывающей снижение внеклеточного потенциала до 30 мВ. При этом объем внеклеточного пространства может уменьшаться наполовину за счет отека астроглии и дендритов [54]. В настоящее время накоплено много фактов, доказывающих участие этого феномена в расширении зоны инфаркта при гипоксически-ишемическом повреждении. Триггерным механизмом, запускающим эти волны с интервалом около 10 минут, является увеличение внеклеточного содержания K^+ в зоне некроза [55]. Наблюдающееся при этом несоответствие между энергетическим обеспечением деполяризованных клеток и их энергетическими потребностями является фактором, ответственным за расширение зоны инфаркта путем дополнительного повреждения пенумбры [56]. Количество волн перинифарктной деполяризации прямо коррелирует с размером зоны инфаркта — каждая волна увеличивает ее примерно на четверть [57]. Очень важно, что церебральное перфузионное давление детерминирует продолжительность деполяризации в зоне пенумбры: артериальная гипотония увеличивает ее длительность в 2 раза, а гипертензия, наоборот, уменьшает ее на треть по сравнению с контролем. При этом уровень напряжения кислорода мозговой ткани у животных (в диапазоне 40–400 мм рт.ст.) на длительность деполяризации влияния практически не оказывает [58]. Однако при тяжелой ЧМТ (с оценкой уровня сознания по шкале ком Глазго 8 и менее баллов) уровень напряжения кислорода обратно коррелирует с летальностью пострадавших и тяжестью неврологического дефицита у выживших больных [59]. Принципиально важно, что волны деполяризации не повреждают здоровые клетки в областях сохраненного кровотока и не приводят к расширению зоны пенумбры [60].

Литература

1. Siesjo B. K. Basis mechanisms of traumatic brain damage (Review). *Ann. Emerg. Med.* 2007; 22 (6): 959–969.
2. Balestreri M., Czosnyka M., Steiner L. A. et al. Intracranial hypertension: what additional information can be derived from ICP waveform after head injury? *Acta Neurochir. (Wien)* 2004; 146 (2): 131–141.
3. Engel D. C., Mies G., Terpolilli N. A. et al. Changes of cerebral blood flow during the secondary expansion of a cortical contusion assessed by 14C-iodoantipyrine autoradiography in mice using a non-invasive protocol. *J. Neurotrauma* 2008; 25 (7): 739–753.
4. Park E., Bell J. D., Siddiqi I. P., Baker A. J. An analysis of regional microvascular loss and recovery following two grades of fluid percussion trauma: a role for hypoxia-inducible factors in traumatic brain injury. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2009; 29 (3): 575–584.
5. Armstead W. M., Kiessling J. W., Kofke W. A., Vavilala M. S. SNP improves cerebral hemodynamics during normotension but fails to prevent sex dependent impaired cerebral autoregulation during hypotension after brain injury. *Brain Res.* 2010; 1330: 142–150.
6. Lo E. H. A new penumbra: transitioning from injury into repair after stroke. *Nat. Med.* 2009; 14 (5): 497–500.
7. Candelario-Jalil E. Injury and repair mechanisms in ischemic stroke: considerations for the development of novel neurotherapeutics. *Cur. Opin. Investig. Drugs* 2009; 10 (7): 644–654.
8. Greve M. W., Zink B. J. Pathophysiology of traumatic brain injury. *Mt. Sinai J. Med.* 2009; 76 (2): 97–104.
9. Wang Q., van Hoecke M., Tang X. N. et al. Pyruvate protects against experimental stroke via an anti-inflammatory mechanism. *Neurobiol. Dis.* 2009; 36 (1): 223–231.

10. Scafidi S., O'Brien J., Hopkins I. et al. Delayed cerebral oxidative glucose metabolism after traumatic brain injury in young rats. *J. Neurochem.* 2009; 109 (Suppl 1): 189–197.
11. Summy-Long J.Y., Hu S. Peripheral osmotic stimulation inhibits the brain's innate immune response to microdialysis of acidic perfusion fluid adjacent to supraoptic nucleus. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2009; 297 (5): R1532–R1545.
12. Gibbs M. E., Hertz L. Inhibition of astrocytic energy metabolism by D-lactate exposure impairs memory. *Neurochem. Int.* 2008; 52 (6): 1012–1018.
13. Mangia S., Simpson I. A., Vannucci S. J., Carruthers A. The *in vivo* neuron-to-astrocyte lactate shuttle in human brain: evidence from modeling of measured lactate levels during visual stimulation. *J. Neurochem.* 2009; 109 (Suppl 1): 55–62.
14. Yamagata K., Tagami M., Yamori Y. Nitric oxide reduces astrocytic lactate production and induces neuronal vulnerability in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Glia* 2008; 56 (4): 387–393.
15. Lewerenz J., Dargusch R., Maher P. Lactacidosis modulates glutathione metabolism and oxidative glutamate toxicity. *J. Neurochem.* 2010; 113 (2): 502–514.
16. Li Y., Li Q., Wang Z. et al. 15-HETE suppresses K (+) channel activity and inhibits apoptosis in pulmonary artery smooth muscle cells. *Apoptosis* 2009; 14 (1): 42–51.
17. Кармен Н. Б. К механизму нейропротекторного действия клонидина. *Анестезиология и реаниматология* 2005; 3: 53–57.
18. Siesjo B. K., Siesjo P. Mechanisms of secondary brain injury. *Eur. J. Anaesthesiol.* 1996; 13 (3): 247–268.
19. Маевский Е. И., Розенфельд А. С., Гришина Е. В., Кондрашова М. Н. Коррекция метаболического ацидоза путем поддержания функций митохондрий. *Пуццино*; 2001.
20. Иванов К. П., Мельникова Н. Н. Роль лейкоцитов в микрососудах мозга в норме и ее нарушения при гипоксии. *Гематология и трансфузиология* 2003; 48 (3): 21–27.
21. Lao F., Chen L., Li W. et al. Fullerene nanoparticles selectively enter oxidation-damaged cerebral microvessel endothelial cells and inhibit JNK-related apoptosis. *ACS Nano* 2009; 3 (11): 3358–3368.
22. Ghosh S., Kaushik D. K., Gomes J. et al. Changes in cytosolic Ca²⁺ levels correspond to fluctuations of lactate levels in crosstalk of astrocyte-neuron cell lines. *Indian J. Exp. Biol.* 2010; 48 (6): 529–537.
23. Rothman S. M., Olney J. W. Glutamate and the pathophysiology of hypoxic-ischemic brain damage. *Ann. Neurol.* 1986; 19 (2): 105–111.
24. Capela J. P., Carmo H., Remião F. et al. Molecular and cellular mechanisms of ecstasy-induced neurotoxicity: an overview. *Mol. Neurobiol.* 2009; 39 (3): 210–271.
25. Pivovarova N. B., Hongpaisan J., Andrews S. B., Friel D. D. Depolarization-induced mitochondrial Ca accumulation in sympathetic neurons: spatial and temporal characteristics. *J. Neurosci.* 1999; 19 (15): 6372–6384.
26. Orrenius S., Zhivotovsky B., Nicotera P. Regulation of cell death: the calcium-apoptosis link. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2005; 4 (7): 552–565.
27. Zablocka B., Domanka-Janik K. Enhancement of [3H] D-aspartate release during ischemia like conditions in rat hippocampal slices: source of excitatory amino acids. *Acta Neurobiol. Exp. (Wars.)* 1996; 56 (1): 63–70.
28. Гусев Е. И., Скворцова В. И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина; 2001.
29. Mommerie H., Hsu F. C., Coulter D. A., Le Roux P. D. Role of the NR2A/2B subunits of the N-methyl-D-aspartate receptor in glutamate-induced glutamic acid decarboxylase alteration in cortical GABAergic neurons in vitro. *Neuroscience* 2010; 171 (4): 1075–1090.
30. Blackburn D., Sargsyan S., Monk P. N., Shaw P. J. Astrocyte function and role in motor neuron disease: a future therapeutic target? *Glia* 2009; 57 (12): 1251–1264.
31. Hur J., Lee P., Kim M. J. et al. Ischemia-activated microglia induces neuronal injury via activation of gp91phox NADPH oxidase. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2010; 391 (3): 1526–1530.
32. Barros L. F., Deitmer J. W. Glucose and lactate supply to the synapse. *Brain Res. Rev.* 2010; 63 (1–2): 149–159.
33. Dinuzzo M., Mangia S., Maraviglia B., Giove F. Changes in glucose uptake rather than lactate shuttle take center stage in subserving neuroenergetics: evidence from mathematical modeling. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2010; 30 (3): 586–602.
34. Halim N. D., Mcfate T., Mohyeldin A. et al. Phosphorylation status of pyruvate dehydrogenase distinguishes metabolic phenotypes of cultured rat brain astrocytes and neurons. *Glia* 2010; 58 (10): 1168–1176.
35. Nakashima K., Todd M. M. Effects of hypothermia, pentobarbital, and isoflurane on postdepolarization amino acid release during complete global cerebral ischemia. *Anesthesiology* 1996; 85 (1): 161–168.
36. MacDonald J. W., Bhattacharyya T., Sensi S. L. et al. Extracellular acidity potentiates AMPA receptor-mediated cortical neuronal death. *J. Neurosci.* 1998; 18 (16): 6290–6299.
37. Pertusa M., Garcia-Matas S., Rodriguez-Farri E. et al. Astrocytes aged *in vitro* show a decreased neuroprotective capacity. *J. Neurochem.* 2007; 101 (3): 794–805.
38. Willmore L. J., Ueda Y. Posttraumatic epilepsy: hemorrhage, free radicals and the molecular regulation of glutamate. *Neurochem. Res.* 2009; 34 (4): 688–697.
39. Brahma M. K., Dohare P., Varma S. et al. The neuronal apoptotic death in global cerebral ischemia in gerbil: important role for sodium channel modulator. *J. Neurosci. Res.* 2009; 87 (6): 1400–1411.
40. Петров В. И., Пуотровский Л. Б., Григорьев И. А. Возбуждающие аминокислоты (нейрохимия, фармакология и терапевтический потенциал ВАКергических средств). Волгоград; 1997.
41. Héja L., Barabás P., Nyitrai G. et al. Glutamate uptake triggers transporter-mediated GABA release from astrocytes. *PloS. One* 2009; 4 (9): e7153.
42. Hardingham G. E. Coupling of the NMDA receptor to neuroprotective and neurodestructive events. *Biochem. Soc. Trans.* 2009; 37 (Pt 6): 1147–1160.
43. Matute C. Calcium dyshomeostasis in white matter pathology. *Cell Calcium.* 2010; 47 (2): 150–157.
44. Su W., Song X., Ji J. J. Functional expression of a large-conductance Ca²⁺-activated K⁺ channel in mouse substantia nigra pars compacta dopaminergic neurons. *Neurosci. Lett.* 2010; 471 (1): 1–5.
45. Chinopoulos C., Connor J. A., Shuttleworth C. W. Emergence of a spermine-sensitive, non-inactivating conductance in mature hippocampal CA1 pyramidal neurons upon reduction of extracellular Ca²⁺: dependence on intracellular Mg²⁺ and ATP. *Neurochem. Int.* 2007; 50 (1): 148–158.
46. Bano D., Munarriz E., Chen H. L. et al. The plasma membrane Na⁺/Ca²⁺ exchanger is cleaved by distinct protease families in neuronal cell death. *Ann. N.-Y. Acad. Sci.* 2007; 1099: 451–455.
47. Brustovetsky T., Bolshakov A., Brustovetsky N. Calpain activation and Na (+)/Ca (2+) exchanger degradation occur downstream of calcium deregulation in hippocampal neurons exposed to excitotoxic glutamate. *J. Neurosci. Res.* 2010; 88 (6): 1317–1328.
48. Linde R., Laursen H., Hansen A. J. Is calcium accumulation post-injury an indicator of cell damage. *Acta Neurochir. Suppl.* 1996; 66: 15–20.
49. Ralay Ranaivo H., Wainwright M. S. Albumin activates astrocytes and microglia through mitogen-activated protein kinase pathways. *Brain Res.* 2010; 1313: 222–231.
50. Yao H., Shu Y., Wang J. et al. Factors influencing cell fate in the infarct rim. *J. Neurochem.* 2007; 100 (5): 1224–1233.
51. Tekkok S. B., Ye Z., Ransom B. R. Excitotoxic mechanisms of ischemic injury in myelinated white matter. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2007; 27 (9): 1540–1552.
52. Phillips J. M., Nicholson C. Anion permeability in spreading depression investigated with ion-sensitive microelectrodes. *Brain Res.* 1979; 173 (3): 567–571.
53. Branston N. M., Strong A. J., Symon L. Extracellular potassium activity, evoked potential and tissue blood flow. Relationships during progressive ischaemia in baboon cerebral cortex. *J. Neurol. Sci.* 1977; 32 (3): 305–321.
54. Bures J., Buresova O., Krivanek J. The mechanism and applications of Leao's spreading depression of electroencephalographic activity. New York: Academic; 1974.
55. Nedergaard M., Hansen A. J. Characterization of cortical depolarizations evoked in focal cerebral ischemia. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1993; 13 (4): 568–574.
56. Back T., Kohno K., Hossmann K. A. Cortical negative DC deflections following middle cerebral artery occlusion and KCl-induced spreading depression: effect on blood flow, tissue oxygenation, and electroencephalogram. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1994; 14 (1): 12–19.
57. Mies G., Ishimaru S., Xie Y. et al. Ischemic thresholds of cerebral protein synthesis and energy state following middle cerebral artery occlusion in rat. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1991; 11 (5): 753–761.
58. Sukhotinsky I., Yaseen M. A., Sakadzić S. et al. Perfusion pressure-dependent recovery of cortical spreading depression is independent of tissue oxygenation over a wide physiologic range. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2010; 30 (6): 1168–1177.
59. Spiotta A. M., Stiefel M. F., Gracias V. H. et al. Brain tissue oxygen-directed management and outcome in patients with severe traumatic brain injury. *J. Neurosurg.* 2010; 113 (3): 571–580.
60. Dietrich W. D., Feng Z. C., Leistra H. et al. Photothrombotic infarction triggers multiple episodes of cortical spreading depression in distant brain regions. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1994; 14 (1): 20–28.

Поступила 04.05.11