

СТРЕССОРНЫЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ МОЗГА

УДК 615.21

© Л. К. Хныченко

Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины СЗО РАМН, Санкт-Петербург

Ключевые слова:

метаболические изменения; стрессорные повреждения мозга; церебральная ишемия.

Резюме:

В обзоре представлены накопленные за последние годы данные, посвященные патогенезу ишемии мозга и фармакологической коррекции метаболических сдвигов при нарушении мозгового кровообращения.

Библиографическая ссылка:

Хныченко Л.К. Стрессорные повреждения мозга // Обзоры по клин. фармакол. и лек. терапии. — 2012. — Т. 10, № 2. — С. 3–8.

В последние годы острые нарушения мозгового кровообращения принято рассматривать с позиций стрессового повреждения органа. При этом определяющее значение имеет дисбаланс между метаболитами и медиаторами стрессреализующей и стресслимитирующей систем, которые являются реакционно-активными и вызывают вторичные повреждения тканей [Мацко М.А., Иванова Н.Е., 2004; Ogawa S. et al., 2007]. Состояние стрессреализующей и стресслимитирующей систем при инсульте оценивают по динамике изменения концентрации возбуждающих (аспартат, глутамат) и тормозных (ГАМК, глицин) аминокислот в цереброспинальной жидкости в остром периоде нарушения мозгового кровообращения различной степени тяжести [Гусев Е.И. и соавт., 1999; Skvortsova V.I. et al., 2000; Marcaggi P. et al., 2005; Re D. B. et al., 2006]. При остром нарушении мозгового кровообращения основным стрессреализующим звеном в повреждении нервной ткани считают глутаматную «эксайтотоксичность» (от английских терминов “excitation” — возбуждение и “toxicity” — токсичность), а определяющей системой в стресслимитирующем эффекте — ГАМКергическую [Гусев Е.И., Скворцова В.И., 2001].

Многие аспекты по проблеме стрессорного повреждения мозга, несмотря на наличие систематизированного биохимического, клинического и экспериментального материала разработаны недостаточно.

В остром периоде инсульта у всех пациентов наблюдаются изменения концентрации возбуждающих и тормозных аминокислот. Обращает на себя внимание, что данные литературы об изменении уровня аминокислотных медиаторов противоречивы. Так, у пациентов различных групп

в первые часы мозгового инсульта некоторыми исследователями выявлено увеличение содержания возбуждающих и тормозных аминокислот в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости, что свидетельствует о выраженном нарушении аминокислотного баланса [Гусев Е.И. и соавт., 1999; Гусев Е.И., Скворцова В.И., 2001]. Другие отмечают, что в остром периоде ишемического инсульта в цереброспинальной жидкости концентрация возбуждающих аминокислот не повышается [Кулеш С.Д., Дорошенко Е.М., 2000]. Вместе с тем, у больных с ишемическим инсультом легкой степени тяжести в первые сутки болезни наблюдается увеличение концентрации возбуждающих и тормозных аминокислот в цереброспинальной жидкости, что имеет прогностическое значение. Незначительное повышение содержания глутамата (не более чем в 5 раз по сравнению с контролем), увеличение уровня ГАМК (в 2–3 раза) в первые сутки ишемического инсульта можно считать благоприятными прогностическими признаками. С учетом стадийности реализации стрессовой реакции, данные изменения возбуждающих и тормозных систем соответствовали фазе компенсации и не выходили за пределы адаптивных границ [Гусев Е.И., Скворцова В.И., 2001].

У больных ишемическим инсультом средней тяжести с положительной динамикой, в первые часы заболевания концентрация глутамата увеличивалась [Skvortsova V.I. et al., 2000]. Выброс глутамата и индуцированные им реакции гликолиза являются физиологическим механизмом срочной компенсации при ишемии, однако увеличение его содержания в цереброспинальной жидкости у больных данной подгруппы выходило за пределы адаптивных норм, что свидетельствует о более тяжелом течении болезни, подтверждавшемся выраженным неврологическим дефицитом. К концу первых суток наблюдалось увеличение концентрации ГАМК на фоне уменьшения уровня глутамата. Повышение содержания ГАМК можно объяснить активацией компенсаторных систем (глутаматдекарбоксилазная реакция). Вследствие этого избыток глутамата превращается в ГАМК. Следует отметить, что повышение содержания ГАМК в цереброспинальной жидкости совпадало с клиническим улучшением. К концу 3-х суток содержание ГАМК снижалось. Тенденция к снижению ГАМК, по-видимому, связана с образованием гамма-оксимасляной кислоты, которая оказывает защитное действие от стрессорных воздействий.

Таким образом, повышение содержания ГАМК в 5 раз с 12 ч от начала болезни является благоприятным прогностическим признаком. Подобная динамика глутамата и ГАМК свидетельствовала об адекватном характере активации стрессреализующей системы в ответ на стрессовое воздействие и компенсированной деятельности стресслимитирующей системы и ее центральной составляющей ГАМКергической системы, способной ограничить стрессорное повреждение мозга. У больных ишемическим инсультом (впоследствии умерших), увеличения уровня глутамата не наблюдалось, что очевидно связано с особенностью его метаболизма в нервной ткани. Так как активация высвобождения глутамата является энергозависимым процессом, а в результате ишемии транспортные системы глутамата угнетаются, то и его экскреция нарушается. Таким образом, активация стрессреализующей системы (повышение активности возбуждающих аминокислот), угнетение стресслимитирующей системы (дефицит тормозной ГАМКергической системы) расценивались исследователями как индикатор перехода механизмов саногенеза в патогенез, усугубляющие течение острого периода инсульта [Гусев Е. И., Скворцова В. И., 2001].

Известно, что спазм магистральных артерий вызывает тяжелые нарушения в головном мозге. Патологический ангиоспазм и патологическая дилатация развиваются при участии нейрорефлекторных механизмов, которые воздействуют на сосудистую стенку. Спазм и дилатация взаимно дополняют друг друга, усугубляют процесс. В реализации ангиоспазма большую роль играют физиологически активные вещества — серотонин, катехоламины, простагландины, вазопрессин, ангиотензин [Жулев Н. М. и соавт., 2002; Голимбет В. Е. и соавт., 2010; Prehn J. H. et al., 1993]. Среди этих веществ, по данным экспериментальных патофизиологических исследований, особое значение имеет серотонин. Серотонин оказывает наиболее сильное вазоконстрикторное действие даже в чрезвычайно малых количествах. Источником серотонина в сосудах мозга являются специфические клетки, которые составляют местный эндокринный аппарат для регуляции мозговой микрогемодинамики. В артериях мозга индолалкиламинов (5-НТ и триптамина) примерно в 10 раз больше, чем катехоламинов (норадреналин и дофамин). В одной тучной клетке серотонина в 6 раз больше, чем дофамина. На расстоянии 70–400 нм от края тучной клетки обнаружены терминалы холинергических аксонов. Плазматическая мембрана тучной клетки содержит мускариновые рецепторы. Электрическая стимуляция парасимпатических нервов и введение экзогенного ацетилхолина вызывают мобилизацию индолалкиламинов в сосудистой стенке. Сходную реакцию

можно вызвать эзерином и полностью блокировать атропином. Этот факт позволяет считать, что серотониновый ангиоспазм может быть реализован путем изменения функции нервной системы [Жулев Н. М. и соавт., 2002].

Активация серотонинергических нервных элементов в стенках мозговых сосудов вызывает констрикторный эффект, опосредованный D-рецептором гладкомышечных клеток. Он противоположен по отношению к эффекту, обусловленному экзогенным введением серотонина. При внутрисосудистом введении 5-НТ рефлекторно вызывает вазодилатацию, взаимодействуя с T-серотониновыми рецепторами чувствительных нервных окончаний в стенках артериальных сосудов [Жулев Н. М. и соавт., 2002].

Современные молекулярные исследования свидетельствуют о том, что нейрогормональный ответ на церебральную ишемию является компонентом единой реакции нейроиммуноэндокринной системы, вызванной экспрессией генов раннего реагирования, синтезом стресс-белков и иммунных медиаторов — цитокинов. Стрессреализующая реакция обеспечивает метаболическую основу компенсаторно-приспособительных изменений, во многом определяющих особенности течения заболевания, и осуществляется симпатoadреналовой, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой, ренин-ангиотензиновой и тиреоидной гормональными осями [Гусев Е. И., Скворцова В. И., 2001; Сапронов Н. С., 2005]. Глюкокортикоиды поддерживают и регулируют активность головного мозга: падение их уровня сопровождается апатией, неспособностью сконцентрироваться. Наряду с другими гормонами глюкокортикоиды поддерживают давление и кровоток в мозге [Дедов И. И. и соавт., 2000].

Результаты исследований гормонального профиля у пациентов с различными видами ургентной соматической патологии (сепсис, ожог, различные виды шока, черепно-мозговая травма) продемонстрировали независимость типов реакции эндокринной системы от причины стрессорного воздействия. Изучение гормональных взаимодействий показало, что ответ симпатoadреналовой системы реализуется одновременно со стимуляцией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и ренин-ангиотензиновой осей [Сапронов Н. С., 1998; 2005]. В одномоментной активации этих систем ключевую роль играет кортиколиберин. С одной стороны, кортиколиберин стимулирует выработку адренокортикотропного гормона (АКТГ) в гипофизе, что приводит к активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и угнетению местного воспалительного и аутоиммунного процессов. С другой стороны, он индуцирует симпатoadреналовую активность и способствует чрезмерной выработке ренина,

ангиотензина-II, высвобождению катехоламинов из аксонов симпатических нейронов и вторичному повышению секреции АКТГ, что вызывает дополнительную симпатическую активацию и усиливает цитотоксический эффект катехоламинов, нарушая проницаемость клеточных мембран и потенцируя развитие оксидантного стресса. Выраженная гиперкатехоламинемия усугубляет имеющуюся гипергликемию, которая в первые дни инсульта часто инсулинорезистентна, отягощает течение заболевания вследствие ухудшения газотранспортных свойств гемоглобина с нарастанием выраженности гипоксии и накопления продуктов анаэробного гликолиза. Повышенное содержание ренина вызывает дополнительно экспрессию генов раннего реагирования, индуцирующих программу апоптоза [Гусев Е. И., Скворцова В. И. 2001; Черешнев В. А. и соавт., 2011].

При остром ишемическом повреждении мозга происходит гибель клеток по механизмам некроза и апоптоза, что продемонстрировано в различных экспериментальных исследованиях [MacManus J. P., Buchan. A. M., 2000; Graham S. H., Chen. J., 2001; Broughton B. R. et al., 2009], а также при гистохимическом анализе образцов тканей больных, перенесших ишемический инсульт [Love S., 2003].

Тип гибели клеток зависит от тяжести ишемии, зрелости нейронов, трофического обеспечения и внутриклеточной концентрации кальция. Важно отметить, что апоптоз происходит в результате ишемического или реперфузионного повреждения [Tagami M. et. al., 1999]. Механизмы апоптотической гибели нейронов активируются через 1–2 часа после дебюта инсульта и достигают максимума на 2–3-е сутки заболевания [Гусев Е. И., Скворцова В. И., 2001]. Установлено, что апоптозу подвергаются клетки пенумбры (периинфарктной зоны), и определены два основных пути реализации апоптоза при ишемическом повреждении головного мозга. Внутренний путь связан с выбросом цитохрома «С» митохондриями и активацией каспазы-3, что косвенно подтверждается нейропротективными свойствами ингибиторов каспаз при ишемии головного мозга [Cheng Y. et al., 1998].

Накопленные к настоящему времени экспериментальные данные свидетельствуют об эффективности ингибирования апоптоза с целью сохранения нейронов при заболеваниях и травмах центральной нервной системы (ЦНС). Особенности патогенеза заболеваний, связанных с острым и хроническим повреждением нервных клеток, позволяют предполагать соответствующие различия в возможностях фармакологического регулирования апоптоза клеток нервной ткани. В случае нейродегенеративных заболеваний целенаправленное регулирование апоптоза рассматривается

в качестве вспомогательной терапии. При острых нарушениях кровообращения и травматических повреждениях ЦНС ингибирование апоптоза может явиться важным элементом комплексной терапии, направленной на сохранение нейронов и восстановление нарушенных функций [Черешнев В. А. и соавт., 2011].

Таким образом, стрессорная реакция, являясь первично адаптационной, начинает участвовать в механизмах патологического процесса, т. е. исходно компенсаторное действие переходит в «болезнь адаптации».

СРЕДСТВА МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ЗАЩИТЫ МОЗГА

Основной путь гибели клеток при ишемии мозга включает снижение мембранного потенциала, массивный синаптический выброс глутамата, шоковое увеличение внутриклеточного кальция, что запускает каскад реакций, приводящих к гибели клетки [Weber J. T., 2004; Mehta S. L. et al., 2007; Zhang S. J. et al., 2011].

В основные механизмы нарушения синаптической пластичности, обучения и памяти вовлекаются различные нейромедиаторные системы, метаболические и мембранные процессы [Шабанов П. Д., Лебедев А. А., 2002]. Центральное место среди этих процессов занимает резкое усиление свободнорадикального окисления [Болдырев А. А., Куклей М. Л., 1996; Зарубина И. В., Шабанов П. Д., 2005; Скворцова В. И. и соавт., 2007; Федоров В. Н. и соавт., 2011; Суслина З. А., Румянцева С. А. и соавт., 2011; Allen C. L., Bayraktutan U., 2009]. В связи с этим большой практический интерес вызывает поиск фармакологических препаратов, сочетающих ноотропные и нейропротекторные свойства. Лекарственные средства, относимые к этой группе, оказывают влияние на энергетический обмен нейронов, состояние клеточных мембран, увеличивают период выживаемости клетки в условиях гипоксии и ишемии [Гусев Е. И., Скворцова В. И., 2001; Зарубина И. В. и соавт., 2006]. Для лечения инсульта в клинике предпринимались попытки применения разнообразных антиоксидантов, но обнадеживающие результаты получали в редких случаях. Так, большое внимание в литературе уделено витамину Е — жирорастворимому соединению, способному тормозить цепные реакции перекисного окисления липидов за счет нейтрализации пероксильного радикала. Однако клинический эффект этого соединения начинает проявляться лишь после его длительного применения (несколько недель). Следовательно, при быстром течении болезни такой подход может оказаться малоэффективным. Следует отметить, что при некоторых заболеваниях (в том числе при паркинсонизме)

рост свободнорадикальных соединений не сопровождается снижением внутриклеточного фонда витамина Е [Гусев Е. И., Скворцова В. И., 2001]. Более того, использование при инсультах флавоноидов, действие которых также основано на прерывании цепного процесса перекисного окисления липидов (ПОЛ), даже усугубляло течение патологического процесса. Оказалось, что флавоноиды восстанавливают трехвалентное железо в двухвалентное, которое, как известно, и инициирует образование гидроксид-радикалов [Болдырев А. А., 2001; Меньщикова Е. Б., 2006; 2008].

Антиоксидантную защиту тканей мог бы обеспечивать аскорбат, но возникает сложность с его доставкой к участкам повреждения, поскольку запасы аскорбиновой кислоты, в связи с высокой реакционной способностью, исчерпываются еще в токе крови. Кроме того, аскорбат в низких концентрациях, как и большинство других природных антиоксидантов, восстанавливает трехвалентное железо в двухвалентное, проявляя наряду с флавоноидами прооксидантные свойства [Болдырев А. А., 2001].

В функционировании ЦНС большое значение принадлежит аминокислотам, особенно тем из них, которые выполняют нейромедиаторную функцию. Аминокислотный дисбаланс может являться как следствием различных патологических состояний ЦНС, так и причиной их возникновения [Курбат М. Н., Лелевич В. В., 2002]. По мнению исследователей, к группе средств метаболической защиты мозга можно отнести препараты, содержащие витамины, аминокислоты, микроэлементы, аминокислотно-пептидные гидролизаты (церебролизин, солкосерил, актовегин), отдельные аминокислоты (глицин, глутамин, таурин), антиоксиданты, ноотропы.

Действие средств метаболической защиты мозга неспецифично. Так, препараты, относимые к этой группе, оказывают влияние на энергетические и обменные процессы сердечной мышцы (карнитин, солкосерил). Например, при терапии карнитином больных инфарктом миокарда (ИМ) отмечалось быстрое восстановление нормального кровообращения [Xie J., et al., 2006]. В остром периоде ишемического инсульта лечение карнитином или солкосерилом сопровождалось регрессом общемозговой симптоматики [Rudenko A. A., Bashkirova L. M., 2003; Al-Majed A. A. et al., 2006; Zhang R. et al., 2012].

Одним из наиболее перспективных методов лечения хронической ишемии мозга является нормализация кровоснабжения с помощью вазоактивных препаратов, влияющих на свертываемость крови и нейропротекция препаратами метаболического типа действия [Скворцова В. И. и соавт., 2002; Суслина З. А., 2008; Суслина З. А. и соавт., 2011].

Большое внимание уделяется комбинированным препаратам, позволяющим улучшать перфузию и метаболизм головного мозга. Так, одна капсула препарата фезам содержит 400 мг пирacetama и 25 мг циннаризина. Фезам оказывает антигипоксическое, метаболическое и сосудорасширяющее действие. При этом он проявляет нормотимический эффект за счет того, что седативное действие циннаризина дополняет активирующий эффект пирacetama. На моделях экспериментальной гипоксии было показано, что этот комбинированный препарат обладает выраженным противогипоксическим действием, превышающим таковое при применении компонентов по отдельности. Основной механизм действия комплексного препарата фезам обусловлен метаболическим действием пирacetama на обмен веществ в нервной ткани и вазодилатирующим действием циннаризина на мозговые сосуды. Поэтому этот комплекс может усиливать метаболизм мозга как за счет нейропротективного метаболического действия ноотропа, так и за счет восстановления кровотока и микроциркуляции [Zumkeller M. et al., 1997; Hoyer S., 2003].

Сравнительно недавно разработан оригинальный двухкомпонентный препарат пирамил (бемитил 125 мг и пиразидол 25 мг), проявляющий противоастенические свойства [Зарубина И. В. и соавт., 2006]. Доклинические исследования пирамилы показали его высокую эффективность на разных моделях повреждения ЦНС, включая травматические и токсические повреждения.

Важным при терапии пациентов с хронической ишемией мозга представляется сохранение трудоспособности, качества жизни и профилактика когнитивных нарушений [Рыжак Г. А. и соавт., 2003]. Особое внимание в этой связи привлекают препараты комплексного действия с нейропротекторным влиянием. Примером служит отечественный препарат контрексин [Бойко А. Н. и соавт., 2006]. Контрексин относится к группе пептидов с низкой молекулярной массой, имеющих корковое происхождение, участвующих в межклеточном взаимодействии и обладающих выраженной тканеспецифической активностью. Согласно экспериментальным и клиническим данным, контрексин способствует нормализации обмена нейромедиаторов в ткани мозга и обладает антиоксидантной активностью [Захаров В. В., Яхно Н. Н., 2003]. Этот препарат регулирует соотношение тормозных и возбуждающих аминокислот, серотонина и дофамина, оказывает ГАМКергическое воздействие, обладает антиоксидантной активностью и способностью восстанавливать биоэлектрическую активность головного мозга [Хавинсон В. Х. и соавт., 1999; Бойко А. Н. и соавт., 2006]. При терапии контрексином отмечено существенное улучшение памяти и других когнитивных функций у больных

с различными заболеваниями, в том числе с последствиями травм головного мозга [Цыган В. Н., Богословский М. М., 2004]. Применение кортексина при цереброваскулярной патологии является патогенетически обоснованным, поскольку препарат оказывает антиапоптозное и нейротрофическое действие. Активация нейродинамических процессов может быть связана с нормализующим действием кортексина на обмен серотонина [Рыжак Г. А. и соавт., 2003]. Именно от состояния нейродинамических и регуляторных когнитивных функций зависит повседневная активность пациентов с цереброваскулярными нарушениями, что обуславливает широкий позитивный терапевтический эффект препарата.

Таким образом, средства метаболической защиты мозга включают большую неоднородную и нечетко очерченную группу препаратов с различными механизмами терапевтического действия. Это — лекарственные средства, обладающие свойствами антиоксидантов и антигипоксанта, нейромедиаторным и нейротоксическим действием, нейропротекторы, анксиолитики и ноотропы. Столь многообразные характеристики зачастую отражают величину диапазона их терапевтического воздействия.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Бойко А. Н., Батышева Т. Т., Винецкий Я. Я. и др. Опыт использования кортексина в амбулаторной неврологической практике у больных с хроническими цереброваскулярными нарушениями // Журн. неврол. и психиатрии. — 2006. — Т. 106, № 5. — С. 25–30.
- Болдырев А. А., Куклей М. Л. Свободные радикалы в нормальном и ишемическом мозге // Нейрохимия. — 1996. — Т. 13, № 4. — С. 271–278.
- Болдырев А. А. Окислительный стресс и мозг // Соросовский образоват. журн. — 2001. — Т. 7, № 4. — С. 21–28.
- Голимбет В. Е., Брусов О. С., Фактор М. И. и др. Эффект взаимодействия вариантов генов переносчика серотонина и мозгового нейротрофического фактора на содержание серотонина в тромбоцитах больных, перенесших инсульт // Журн. неврол. и психиатрии. — 2010. — Вып. 2, № 4. — С. 42–45.
- Гусев Е. И., Сковорода В. И. Ишемия головного мозга. — М.: Медицина. — 2001. — 327 с.
- Гусев Е. И., Сковорода В. И., Коваленко А. В., Соколов М. А. Механизмы повреждения ткани мозга на фоне острой фокальной церебральной ишемии // Журн. неврол. и психиатрии. — 1999. — № 22. — С. 71–76.
- Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Фадеев В. В. Эндокринология. — М.: Медицина. — 2000. — 632 с.
- Жулев Н. М., Пустозеров В. Г., Жулев С. Н. Цереброваскулярные заболевания. Профилактика и лечение инсультов. — СПб: Невский диалект. — 2002. — 384 с.
- Зарубина И. В., Шабанов П. Д. Нейропротекторные эффекты антигипоксанта амтизола и триметазина при острой гипоксии и ишемии мозга // Нейронауки. — 2005. — № 5. — С. 8–11.
- Зарубина И. В., Нурманбетова Ф. Н., Шабанов П. Д. Антигипоксанта при черепно-мозговой травме. — СПб.: Элби-СПб, — 2006. — 208 с.
- Захаров В. В., Яхно Н. Н. Нарушения памяти. — М.: Геотар-Медицина, 2003. — 150 с.
- Кулеш С. Д., Дорощенко Е. М. Особенности метаболизма нейроактивных аминокислот в остром периоде ишемического инсульта // Журн. неврол. и психиатрии. — 2000. — № 5. — С. 64–65.
- Курбат М. Н., Лелевич В. В. Особенности метаболизма нейроактивных аминокислот в коре большого мозга крыс при интоксикации морфином // Бюл. экперим. биол. и мед. — 2002. — Т. 65, № 5. — С. 27–28.
- Мацко М. А., Иванова Н. Е. Соотношение некоторых медиаторов стрессреализующих и стресслимитирующих систем в остром периоде ишемического инсульта // Патол. физиол. — 2004. — № 4. — С. 14–16.
- Меньшикова Е. Б., Ланкин В. З., Зенков Н. К. и др. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты. — М.: Слово, 2006. — 556 с.
- Меньшикова Е. Б., Зенков Н. К., Ланкин В. З. и др. Окислительный стресс. Патологическое состояние и заболевания. — Новосибирск: АРТА, 2008. — 284 с.
- Рыжак Г. А., Малинин В. В., Платонова Т. Н. Кортиксин и регуляция функций головного мозга. — СПб.: Фолиант, 2003. — 208 с.
- Сапронов Н. С. Фармакология гипоталамо-надпочечниковой системы. СПб.: Спец. литература, 1998. — 336 с.
- Сапронов Н. С. Гормоны гипоталамо-гипоталамо-надпочечниковой системы и мозг. — СПб.: Формиздат, 2005. — 528 с.
- Сковорода В. И., Чазова И. Е., Стаховская Л. В. Вторичная профилактика инсульта. — М.: ПАГРИ, 2002. — 120 с.
- Сковорода В. И., Нарциссов Я. Р., Бодыхов М. К. и др. Окислительный стресс и кислородный статус при ишемическом инсульте // Журн. неврол. и психиатрии. — 2007. — № 1. — С. 30–36.
- Суслина З. А. Сосудистые заболевания головного мозга в России: некоторые итоги и перспективы // Тер. архив. — 2008. — № 10. — С. 5–8.
- Суслина З. А., Танащян М. М., Домашенко М. А. Проблема реистентности к антиагрегантным препаратам у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями // Вестник РАМН. — 2011. — № 7. — С. 3–8.
- Суслина З. А., Румянцев С. А., Танащян М. М. и др. Комплексная энергетическая коррекция хронической ишемии мозга // Журн. неврол. и психиатрии. — 2011. — Т. 111, № 3. — С. 25–30.
- Федоров В. Н., Кочетов А. Г., Лянг О. В., Сковорода В. И. Клинико-лабораторная оценка показателей окислительного статуса в цереброспинальной жидкости у больных с ишемическим инсультом // Журн. неврол. и психиатрии. — 2011. — Вып. 2, № 8. — С. 31–34.
- Хавинсон В. Х., Морозов В. Г., Рыбников В. Ю., Закуцкий Н. Г. Эффективность применения кортексина при дисциркуляторных энцефалопатиях // Клиническая медицина. — 1999. — № 4. — С. 42–45.
- Цыган В. Н., Богословский М. М. Влияние кортексина на память и внимание // Воен.-мед. журнал. — 2004. — № 9. — С. 31–35.
- Черешнев В. А., Цыган В. Н., Одинак М. М. и др. Фармакологическое регулирование программированной гибели клеток / Под ред. В. А. Черешнева. — СПб.: Наука, 2011. — 255 с.
- Шабанов П. Д., Лебедев А. А., Мещеряков Ш. К. Дофамин и подкрепляющие системы мозга. — СПб.: Лань, 2002. — 208 с.

30. Allen C. L., Bayraktutan U. Oxidative stress and its role in the pathogenesis of ischaemic stroke // *Int. J. Stroke.* — 2009. — Vol. 4, № 6. — P. 461–470.
31. Broughton B. R., Reutens D. G., Sobey C. G. Apoptotic mechanisms after cerebral ischemia // *Stroke.* — 2009. — Vol. 40, № 5. — P. e331–e339.
32. Cheng Y., Deshmukh M., D Costa A. et al. Caspase inhibitor affords neuroprotection with delayed administration in a rat model of neonatal hypoxic-ischemic brain injury // *J. Clin. Invest.* — 1998. — Vol. 101, № 9. — P. 1992–1999.
33. Graham S. H., Chen J. Programmed cell death in cerebral ischemia // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* — 2001. — Vol. 21, № 2. — P. 99–109.
34. Hoyer S. Memory function and brain glucose metabolism // *Pharmacopsychiatry.* — 2003. — Vol. 36 (Suppl. 1): S62–67.
35. Love S. Apoptosis and brain ischemia // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* — 2003. — Vol. 27, № 2. — P. 267–282.
36. Al-Majed A. A., Sayed-Ahmed M. M., Al-Omar F. A. et al. Carnitine esters prevent oxidative stress damage and energy depletion following transient forebrain ischemia in the rat hippocampus // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* — 2006. — Vol. 33, № 8. — P. 725–733.
37. MacManus J. P., Buchan A. M. Apoptosis after experimental stroke: fact or fashion? // *J. Neuro-trauma.* — 2000. — Vol. 17, № 10. — P. 899–914.
38. Marcaggi P., Hirji N., Attwell D. Release of L-aspartate by reversal of glutamate transporters // *Neuropharmacology.* — 2005. — Vol. 49, № 6. — P. 843–849.
39. Mehta S. L., Manhas N., Raghubir R. Molecular targets in cerebral ischemia for developing novel therapeutics // *Brain Res. Rev.* — 2007. — Vol. 54, № 1. — P. 34–66.
40. Ogawa S., Kitao Y., Hori O. Ischemia-induced neuronal cell death and stress response // *Antioxid Redox Signal.* — 2007. — Vol. 9, № 5. — P. 573–587.
41. Prehn J. H., Welsch M., Backhauss C. et al. Effects of serotonergic drugs in experimental brain ischemia: evidence for a protective role of serotonin in cerebral ischemia // *Brain Res.* — 1993. — Vol. 630, № 1–2. — P. 10–20.
42. Re D. B., Nafia I., Melon C. et al. Glutamate leakage from a compartmentalized intracellular metabolic pool and activation of the lipoxygenase pathway mediate oxidative astrocyte death by reversed glutamate transport // *Glia.* — 2006. — Vol. 54, № 1. — P. 47–57.
43. Rudenko A. I., Bashkistrova L. M. Solcoseryl — new preparation for the pathogenetic treatment of patients with paroxysmal forms of cerebrovascular pathology // *Lik Sprava.* — 2003. — № 7. — P. 110–113.
44. Skvortsova V. I., Raevskii K. S., Kovalenko A. V. et al. Levels of neurotransmitter amino acids in the cerebrospinal fluid of patients with acute ischemic insult // *Neurosci. Behav. Physiol.* — 2000. — Vol. 30, № 5. — P. 491–495.
45. Tagami M., Ikeda K., Yamagata K. et al. Vitamin E prevents apoptosis in hippocampal neurons caused by cerebral ischemia and reperfusion in stroke-prone spontaneously hypertensive rats // *Lab. Invest.* — 1999. — Vol. 79, № 5. — P. 609–615.
46. Xie J., Zeng Q., Wang L. et al. The protective effect of L-carnitine on ischemia-reperfusion heart // *J. Huazhong Univ. Sci. Technol. Med. Sci.* — 2006. — Vol. 26, № 2. — P. 188–191.
47. Weber J. T. Calcium homeostasis following traumatic neuronal injury // *Curr. Neurovasc. Res.* — 2004. — Vol. 1, № 2. — P. 151–171.
48. Zhang S. J., Buchthal B., Lau D. et al. A signaling cascade of nuclear calcium-CREB-ATF3 activated by synaptic NMDA receptors defines a gene repression module that protects against extrasynaptic NMDA receptor-induced neuronal cell death and ischemic brain damage // *J. Neurosci.* — 2011. — Vol. 31, № 13. — P. 4978–4990.
49. Zhang R., Zhang H., Zhang Z. et al. Neuroprotective effects of pre-treatment with L-Carnitine and Acetyl-L-Carnitine on ischemic injury *in vivo* and *in vitro* // *Int. J. Mol. Sci.* — 2012. — Vol. 13, № 2. — P. 2078–2090.
50. Zumkeller M., Heissler H., Dietz H. On the effect of calcium antagonists on cerebral blood flow in rats. A comparison of nimodipine and flunarizine // *Neurosurg. Rev.* — 1997. — Vol. 20. — P. 250–268.

STRESS-INDUCED BRAIN DAMAGES

Khnychenko L. K.

♦ **Summary:** The review represents recent data devoted to pathogenesis of the brain ischemia and pharmacological ways to correct metabolic shifts in the cerebral blood flow disorders.

♦ **Key words:** metabolic changes; stress-induced brain damages; cerebral ischemia.

♦ Информация об авторах

Хныченко Людмила Константиновна — доктор биологических наук, старший научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. С. В. Аничкова. ФГБУ НИИ экспериментальной медицины СЗО РАМН, Санкт-Петербург, 197376, ул. Академика Павлова д. 12. E-mail: ludmila.konst83@mail.ru

Khnychenko Ludmila Konstantinovna — Doctor of Biol. Sci. (Pharmacology), Senior scientific researcher, Anichkov Dept. of Neuropharmacology, Institute of Experimental Medicine, Russian Academy of Medical Sciences. St. Petersburg, 197376, Acad. Pavlova street, 12, Russia. E-mail: ludmi-la.konst83@mail.ru