

УДК 616.831.31-06:616.831-005.1

# СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ NMDA И AMPA РЕЦЕПТОРОВ ГЛУТАМАТА В УСЛОВИЯХ ИЗМЕНЕНИЯ МОЗГОВОГО КРОВотоКА

**В.Н. Очколяс**Первый Санкт-Петербургский  
медицинский университет  
имени академика И.П. Павлова

Обследовано 92 пациента с гемодинамически значимыми стенозами внутренней сонной артерии. Всем пациентам проведены открытые реконструктивные операции на внутренней сонной артерии, после которых была оценена динамика уровня аутоантител к NR2A субъединице NMDA и GluR1 субъединице AMPA рецепторов глутамата. Изучены реакция NMDA и AMPA рецепторов глутамата на изменение мозгового кровотока в ходе проведения реконструктивных операций на внутренней сонной артерии, а также особенности восстановления рецепторов при включении в комплексную терапию в послеоперационном периоде диосмина.

**Ключевые слова:** мозговой кровоток, NMDA рецепторы глутамата, AMPA рецепторы глутамата.

Основным патогенетическим механизмом формирования ишемического очага при критическом снижении мозгового кровотока является феномен эксайтотоксичности. Данный патогенетический механизм реализуется через глутамат-кальциевый каскад: избыточное высвобождение глутамата из окончаний ишемизированных нейронов в синаптическую щель и межклеточное пространство приводит к активации и последующей альтерации рецепторов глутамата [24, 35, 38]. Большая роль в эксайтотоксическом повреждении нейрона отводится NMDA (N-methyl-D-aspartic acid) и AMPA ( $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-isoxazole-4-propionic acid) ионотропным глутаматным рецепторам [3, 4, 8, 22, 35]. В физиологических условиях через эти рецепторы и сопряженные с ними ионные каналы, образующие единый рецепторно-канальный комплекс, реализуется ионотропный эффект глутамата, являющегося наиболее распро-

## STRUKTURAL AND FUNKTIONAL STABILITY OF NMDA AND AMPA RECEPTORS OF GLUTAMATE IN THE CONDITIONS OF CHANGES OF CEREBRAL BLOOD FLOW

**V.N. OCHKOLYAS**

Examined 92 patients with hemodynamically significant stenosis of the internal carotid artery. All patients were held open reconstructive operations on the internal carotid artery, after which was estimated dynamics of the level of antibodies to NR2A subunit of NMDA and GluR1 subunit of AMPA glutamate receptors. Were studied the reaction of NMDA and AMPA receptors of glutamate on the change of cerebral blood flow during reconstructive operations on the internal carotid artery, and especially the recovery of receptors for inclusion in complex therapy in the postoperative period diosmin.

**KEYWORDS:** cerebral blood flow, NMDA receptors of glutamate, AMPA receptors of glutamate.

страненным возбуждающим нейротрансмиттером нервной системы [19, 22].

В условиях патологии, при нарушениях физиологических механизмов выброса в синаптическую щель, транспорта и биохимической трансформации глутамата происходит активация и последующая альтерация ионотропных глутаматных рецепторов и сопряженных с ними ионных каналов натрия и кальция. Выраженное увеличение деполяризационных ионных потоков через лиганд-зависимые ионные каналы формирует электрофизиологическую базу для возникновения пароксизмального деполяризационного сдвига (ПДС) мембранного потенциала, являющегося патофизиологической основой эпилепсии, а также приводит к запуску механизмов некроза и апоптоза нейрона [14, 26].

В физиологических условиях после выработки функционального ресурса происходит деструкция

NMDA и AMPA рецепторов, при этом экстрацеллюлярные компоненты составляющих рецептор субъединиц попадают во внеклеточное пространство и, далее, на уровне гематоэнцефалического барьера и желудочковой системы контактируют с иммунной системой, результатом чего является выработка аутоантител (ААТ) к вышеуказанным компонентам [5, 8, 17]. При нормальном функционировании головного мозга основным механизмом транспорта через гематоэнцефалический барьер является микропиноцитоз [28, 29]. В этих условиях в периферической крови регистрируется уровень ААТ, отражающий наличие фонового обновления глутаматных рецепторов в рамках общих репаративных процессов в организме и являющегося нормой [3, 4].

При ишемии проницаемость гематоэнцефалического барьера возрастает за счет раскрытия плотных соединений межэндотелиальных контактов, и увеличения трансэндотелиального транспорта при повреждении билипидного слоя в базальной мембране [29, 31, 36, 37]. Кроме того, нарастание концентрации внутриклеточных ионов  $Ca^{2+}$  приводит к активации  $Ca^{2+}$  – зависимых ферментов, модифицирующих мембранные белки, в том числе глутаматные рецепторы, приводя к распаду их структуры [21, 25]. В этих условиях структурные компоненты NMDA и AMPA рецепторов в большем объеме проявляются в ткани мозга в пределах гематоэнцефалического барьера и желудочковой системы, активируя иммунную систему, что влечет увеличение уровня ААТ в периферической крови [5, 8].

В отличие от других нейромедиаторов, ферментативное устранение глутамата из синаптической щели не имеет существенного значения. Инактивация глутамата происходит за счет высокоспецифичного захвата его астроцитами [23, 32]. При превышении потенциальных возможностей астроцитов по трансформации глутамата в глутамин в рамках глутамат-глутаминового цикла, избыточный глутамат поступает в капилляры и далее в венозные коллекторы [13, 15].

Церебральной венозной гемодинамике и фармакологическим возможностям ее коррекции в настоящее время уделяется достаточно пристальное внимание [11, 12]. В классификационном перечне современных флеботропных лекарственных препаратов значительная часть из них представлена биофлавоноидами и их комбинациями [20, 34]. Одним из наиболее изученных флавоноидов с высокой флеботропной активностью является диосмин (3',5,7-тригидрокси-4'-метоксифлавоон-7-рамноглюкозид) [1]. Производные диосмина занимают одну из ключевых позиций в фармакотерапии хронических заболеваний венозной системы [20, 30, 34]. По данным клинико-фармакологических исследований, диосмин продлевает сосудосуживающее действие норадреналина на стенку вены, способствуя повышению венозного тонуса, снижению венозной

емкости и растяжимости. Это увеличивает венозный возврат и снижает венозное избыточное давление у пациентов хронической венозной недостаточностью [27, 30, 33]. Опыт применения диосмина в неврологической клинике показал клиническую эффективность этого препарата у пациентов с церебральными венозными нарушениями [2, 9].

Большинство исследований при изучении нормальной и патологической физиологии NMDA и AMPA рецепторов глутамата проводятся на экспериментальных моделях, моделях *in vitro*, методом компьютерного моделирования [10, 25]. 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 и AMPA глутаматных рецепторов, компенсаторного потенциала и темпа их восстановления в бассейне оперированного сосуда по уровню ААТ к NR2A субъединице NMDA (NR2A) и GluR1 субъединице AMPA (GluR1) рецепторов глутамата [5, 6, 7].

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение особенностей альтерации и темпа восстановления NMDA и AMPA рецепторов глутамата в условиях улучшения мозгового кровотока у пациентов с гемодинамически значимыми стенозами внутренней сонной артерии (ВСА).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 92 пациента с гемодинамически значимыми стенозами ВСА, проходившими лечение в отделении сердечно-сосудистой хирургии городской больницы № 26 г. Санкт-Петербурга. Мужчин было 70 (76,1%), женщин 22 (23,9%). Соотношение мужчин и женщин составило 3,1:1. Возраст пациентов варьировал от 36 до 74 лет, средний возраст –  $58,5 \pm 8,1$  лет.

Все пациенты общей серии наблюдений перенесли ишемический инсульт. Распределение пациентов по типу инсульта представлено в таблице 1. Использована классификация OCSP (Oxfordshire Community Stroke Project classification) [38].

Пациенты находились в подострой стадии инсульта или стадии реконвалесценции, без клинических признаков отека мозга, без расстройств сознания, с преобладанием в клинической картине очаговой неврологической симптоматики. У 84 (91,3%) пациентов клиническая картина была представлена очаговыми симптомами выпадения (контрольная группа), у 8 (8,7%) в клинической картине наряду с очаговыми

ТАБЛИЦА 1.

Распределение пациентов в общей серии наблюдений (n=92) по типу инсульта

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

симптомами выпадения регистрировался эпилептический синдром (исследуемая группа). Группа пациентов с лакунарным инсультом в каротидном бассейне (n=57) была разделена на 2: 1 – пациенты, получавшие стандартную терапию в послеоперационном периоде (n=32), 2 – пациенты, в комплекс фармакологической терапии которых был включен диосмин в дозе 1200 мг/сут (n=25).

Наиболее частым вариантом структурной патологии был гемодинамически значимый стеноз ВСА – у 88 (95,6%) пациентов. У 4 (4,4%) пациентов было выявлено сочетание стеноза с патологической извитостью ВСА. 38 (41,3%) пациентам была выполнена классическая каротидная эндартерэктомия (КЭАЭ), 50 (54,3%) – эверсионная КЭАЭ по методике J.M. Chevalier et al. [16], 4 (4,4%) – резекция ВСА по поводу стеноза и патологической извитости с реимплантацией в старое устье. Время пережатия ВСА составило  $35,42 \pm 0,69$  мин при классической КЭАЭ,  $33,82 \pm 0,63$  мин при эверсионной КЭАЭ,  $28,75 \pm 1,25$  мин при резекции ВСА. Результатом операций во всех рассмотренных случаях было объективно подтвержденное улучшение мозгового кровотока в пораженном сосудистом бассейне. Достоверных различий в группах сравнения по полу, возрасту, стороне поражения, тактике и технике оперативных вмешательств и их результатах не выявлено.

Пациенты обследованы в рамках диагностического комплекса, включающего оценку соматического и неврологического статуса (n=92), КТ (n=50), МРТ с МР ангиографией (n=42), УЗДГ экстракраниальных артерий и ТКДГ с определением расчетных показателей цереброваскулярной реактивности (n=92), дуплексное сканирование (n=38), церебральную ангиографию (n=92). В качестве оценки степени альтерации NMDA и AMPA рецепторов глутамата использован ретроспективный иммуоферментный метод полуколичественного определения уровня ААТ в периферической крови к NR2A и GluR1 [6, 7]. Диапазон нормы ААТ – 75–110%. Определение уровня ААТ производилось до операции (1 период контроля), через 30 мин после пережатия ВСА (2 период контроля), через 3 часа (3 период контроля), 3(4 период контроля) и 14 суток (5 период контроля) после операции (n=92).

В. Н. ОЧКОЛЯС  
СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ  
NMDA И AMPA РЕЦЕПТОРОВ ГЛУТАМАТА  
В УСЛОВИЯХ ИЗМЕНЕНИЯ МОЗГОВОГО КРОВОТОКА

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием прикладной программы Statistica 10.0. Для установления достоверности различий использовали t-критерий Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . В тексте работы показатели приведены в их среднем значении со стандартной ошибкой среднего ( $M \pm m$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведен сравнительный анализ динамики уровня ААТ к NR2A в контрольной и исследуемой группе (табл. 2). Уровни ААТ к NR2A в обеих группах до операции превышали нормальные значения – соответственно  $157,90 \pm 1,74\%$  и  $166,00 \pm 4,69\%$ . В контрольной группе повышение уровня ААТ к NR2A на 11% 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 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 динамика уровня ААТ к NR2A соответствовала таковой в контрольной: 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 недели уровень ААТ к NR2A оставался несколько выше нормальных значений –  $116,25 \pm 4,19\%$  ( $p < 0,05$ ). При межгрупповом сравнительном анализе уровней ААТ к NR2A по периодам контроля достоверной разницы этих показателей не зарегистрировано.

Проведен сравнительный анализ динамики уровня ААТ к GluR1 в контрольной и исследуемой группе (таблица 3). Уровень ААТ к GluR1 в исследуемой группе до операции превышал нормальные значения, в контрольной группе находился в пределах нормы – соответственно  $128,12 \pm 3,69\%$  и  $105,45 \pm 1,55\%$ . В контрольной группе 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 длительно и медленное снижение его регистрировалось только к 14 суткам после операции до близких к нормальным значений ( $p < 0,05$ ).

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

ТАБЛИЦА 2.

Сравнительная динамика уровней ААТ к NR2A субъединице NMDA рецепторов глутамата у пациентов контрольной и исследуемой групп

Период контроля	Контрольная группа (n=84)			Исследуемая группа (n=8)			p
	M	$\sigma$	m	M	$\sigma$	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 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

Примечание: \* – достоверно по сравнению с предшествующим уровнем ( $p<0,05$ ); \*\* – достоверно по сравнению с уровнем ААТ до операции ( $p<0,05$ )

При межгрупповом сравнительном анализе по периодам контроля уровень ААТ к GluR1 в исследуемой группе превышал аналогичный уровень в контрольной группе (табл. 3).

Проведен анализ динамики уровней ААТ к NR2A у пациентов с синдромом лакунарного поражения в каротидном бассейне (n=57) в зависимости от включения в комплексную фармакологическую терапию в послеоперационном периоде диосмина (табл. 4). Уровень ААТ к NR2A в 1 и 2 группах до операции превышал нормальные значения – соответственно  $164,84 \pm 2,45\%$  и  $165,60 \pm 2,85\%$ . Через 30 минут после пережатия ВСА регистрировалось значимое увеличение уровня ААТ в обеих группах ( $p<0,05$ ). Через 3 часа после операции в обеих группах регистрировалось постепенное снижение этого показателя ниже дооперационного уровня ( $p<0,05$ ) при отсутствии межгрупповых различий в 1, 2 и 3 период контроля. Через 3 суток после операции регистрировалось дальнейшее снижение уровня ААТ к NR2A в обеих группах по отношению к исходным значениям ( $p<0,05$ ) при сохранении уровня ААТ выше нормального и отсутствии межгрупповых различий. После операции уровень ААТ в группах сравнения продолжал динамично снижаться ( $p<0,05$ ), при этом в 4 и 5 периоды контроля темп снижения в сравниваемых группах был различен: во 2 группе к концу 2 недели после операции снижение уровня ААТ было большим, чем в 1 ( $p<0,05$ ).

Проведен анализ динамики уровней ААТ к GluR1 в группе пациентов с синдромом лакунарного поражения в каротидном бассейне (n=57) в зависимости от включения в комплексную фармакологическую терапию в послеоперационном периоде диосмина (табл. 5). Уровень ААТ к GluR1 до операции и через 30 минут после пережатия ВСА в 1 и 2 группе незначительно превышал нормальные значения, при этом достоверных различий между этими показателями в сравниваемых группах зарегистрировано не было ( $p>0,05$ ). Через 3 часа после операции регистрировал-

ся рост уровня ААТ в обеих группах по отношению к исходным уровням ( $p<0,05$ ) при отсутствии межгрупповых различий. Через 3 суток после операции уровень ААТ в обеих группах оставался существенно выше нормальных показателей и исходных значений в группах при сохранении отсутствия межгрупповых различий. Через 2 недели после операции уровень ААТ в группах сравнения превышал нормальные значения и исходные показатели ( $p<0,05$ ), при этом в этот период контроля регистрировалось снижение уровня ААТ к GluR1 как в 1, так и во 2 группе по отношению к предшествующему показателю. При анализе динамики уровней ААТ к GluR1 в группах в послеоперационном периоде выявлено, что во 2 группе к концу 2 недели после операции снижение уровня ААТ было большим, чем в 1 ( $p<0,05$ ).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При анализе динамики уровней ААТ к NR2A субъединице NMDA и GluR1 субъединице AMPA рецепторов глутамата на фоне изменения мозгового кровотока в общей серии наблюдений (n=92) выявлены определенные закономерности. Как в контрольной, так и исследуемой группе пациентов динамика уровней ААТ, как критерия степени альтерации и восстановления NMDA и AMPA рецепторов глутамата, носила относительно стереотипный характер. Стереотипизм динамики уровней ААТ к NR2A и GluR1 был различен.

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 сравниваемых группах через 30 мин. после начала основного этапа операции – пережатия ВСА и последующей КЭАЭ ( $p<0,05$ ). При восстановлении и объективном улучшении кровотока в пораженном сосудистом бассейне восстановление NMDA рецепторов глутамата протекало быстро. Уровень



ТАБЛИЦА 3.

Сравнительная динамика уровня ААТ к GluR1 субъединице AMPA рецепторов глутамата у пациентов контрольной и исследуемой групп

Период контроля	Контрольная группа (n=84)			Исследуемая группа (n=8)			p
	M	$\sigma$	m	M	$\sigma$	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 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

Примечание: \* – достоверно по сравнению с предшествующим уровнем (p<0,05); \*\* – достоверно по сравнению с уровнем ААТ до операции (p<0,05)

ТАБЛИЦА 4.

Сравнительная динамика уровня ААТ к NR2A субъединице NMDA рецепторов глутамата в зависимости от особенностей послеоперационной фармакологической терапии (n=57)

Период контроля	Пациенты, получавшие стандартную терапию (n=32)			Пациенты, в комплекс послеоперационной фармакологической терапии которых был включен диосмин (n=25)			p
	M	$\sigma$	m	M	$\sigma$	m	
До операции	164,84	13,85	2,45	165,60	14,24	2,85	p>0,05
Через 30 мин после пережатия ВСА (ОСА)	190,81*	28,06	4,96	184,44*	18,76	<b>3,75</b>	p>0,05
Через 3 часа после операции	155,66* **	13,87	2,45	149,92* **	10,29	2,06	p>0,05
	Стандартная терапия			Стандартная терапия + диосмин 1200 мг/сут			
Через 3 суток после операции	132,96* **	15,64	2,76	127,60* **	8,07	1,61	p>0,05
Через 14 суток после операции	125,41**	15,99	2,83	109,04* **	9,66	1,93	p<0,05

Примечание: \* – достоверно по сравнению с предшествующим уровнем (p<0,05); \*\* – достоверно по сравнению с уровнем ААТ до операции (p<0,05).

ТАБЛИЦА 5.

Сравнительная динамика уровня ААТ к GluR1 субъединице AMPA рецепторов глутамата в зависимости от особенностей послеоперационной фармакологической терапии (n=57)

Период контроля	Пациенты, получавшие стандартную терапию (n=32)			Пациенты, в комплекс послеоперационной фармакологической терапии которых был включен диосмин (n=25)			p
	M	$\sigma$	m	M	$\sigma$	m	
До операции	113,25	14,76	2,61	111,36	14,62	2,92	p>0,05
Через 30 мин после пережатия ВСА	116,13*	14,51	2,56	111,04	12,68	2,54	p>0,05
Через 3 часа после операции	139,87* **	7,482	1,32	142,88*	10,74	2,15	p>0,05
Особенности терапии в послеоперационном периоде	Стандартная терапия			Стандартная терапия + диосмин 1200 мг/сут			
Через 3 суток после операции	140,47**	8,80	1,56	137,64**	6,82	1,36	p>0,05
Через 14 суток после операции	126,97* **	4,24	0,75	118,08* **	5,79	1,16	p<0,05

Примечание: \* – достоверно по сравнению с предшествующим уровнем (p<0,05); \*\* – достоверно по сравнению с уровнем ААТ до операции (p<0,05).

ААТ в обеих группах в 5 период контроля (14 сутки после операции) практически приближался к нормальным значениям. Реакция AMPA рецепторов глутамата на гипоксию при пережатии ВСА во время операции развивалась с латентным периодом. Повышение уровня ААТ к GluR1 регистрировалось только через 3 часа – 3 суток после операции ( $p < 0,05$ ). При восстановлении и последующем улучшении мозгового кровотока в пораженном сосудистом бассейне, восстановление AMPA рецепторов глутамата происходило медленно. Через 14 суток после операции в обеих группах уровень ААТ к GluR1 превышал нормальные показатели, а в контрольной группе превышал исходный уровень ( $p < 0,05$ ). В исследуемой группе пациентов преобладала альтерация AMPA рецепторов глутамата. Уровень ААТ к GluR1 в этой группе до операции превышал нормальные значения и был выше, чем в контрольной ( $p < 0,05$ ).

Результатом проведенных реконструктивных операций во всех рассмотренных случаях было объективно подтвержденное улучшение кровотока в пораженном сосудистом бассейне. При этом при существенном улучшении мозгового кровотока у пациентов исследуемой группы, значимого снижения уровня ААТ к GluR1 по отношению к исходному не наблюдалось. Уровень ААТ к GluR1 через 14 дней после операции оставался существенно выше нормальных значений -  $127,87 \pm 2,29\%$ .

В группе пациентов, в комплекс послеоперационной фармакологической терапии которым был включен диосмин, характер динамики ААТ к NR2A и GluR1 был иной. К 14 суткам после операции в этой группе регистрировалось более быстрое снижение уровня ААТ к NR2A и GluR1 по сравнению с пациентами, получавшими стандартную терапию ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, в отличие от NMDA рецепторов, альтерация AMPA рецепторов глутамата вследствие развивающейся или углубляющейся ишемии происходит с латентным периодом. При восстановлении и последующем улучшении кровотока, восстановление структуры AMPA рецепторов происходит медленно, потенциально приближаясь к своему функциональному физиологическому уровню с длительным восстановительным периодом. У пациентов с постинсультной эпилепсией особенностью является стойкая альтерация AMPA рецепторов глутамата и сопряженных с ними лиганд-зависимых ионных каналов, которая формирует значимый патогенетический элемент структурно-функциональной базы эпилепсии как устойчивого патологического состояния. Применение диосмина с целью фармакологической оптимизации венозного оттока улучшает качество и увеличивает темп восстановления NMDA и AMPA рецепторов глутамата. Полученные в ходе исследования результаты соотносятся с данными изученных механизмов физиологического восстановления глутаматных рецепторов и дают основание говорить о значимой роли венозного оттока как

компенсаторного механизма снижения уровня глутамата и уменьшения его деструктивного воздействия на функционирующие и вновь образующиеся NMDA и AMPA рецепторы.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. **БОГАЧЕВ В.Ю., ГОЛОВАНОВА О.В., КУЗНЕЦОВ А.Н. и др.** Биофлавоноиды и их значение в ангиологии. Фокус на диосмин // Ангиология и сосудистая хирургия. 2013. Вып. 19, № 1. С. 73–81.
2. **ГОРАНСКИЙ Ю.И., СОН А.С., МОСЕНКО С.В.** Проблемы нарушений венозного кровообращения в неврологии // Український вісник психоневрології. 2007. Т. 15, № 52. С. 7–10.
3. **ГУСЕВ Е.И.** Ишемическая болезнь головного мозга // Вестник РАМН. 1993. № 7. С. 34–39.
4. **ДАМБИНОВА С.А.** Нейрорецепторы глутамата / Л.: Наука, 1989. 144 с.
5. **ДАМБИНОВА С.А., Г.А. ИЗЫКЕНОВА.** Аутоантитела к подтипам глутаматных рецепторов – маркеры функционального поражения головного мозга: их диагностическое значение для выявления пароксизмальной активности и ишемии // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 1997. Т. 47, № 2. С. 439–446.
6. **ДАМБИНОВА С.А.** Набор «ПА-тест» для диагностики неврологических заболеваний: пат. 211-2243 Российская Федерация, МПК6 G01N33/53, C12Q1/04, A61K39/00; № 95120299/13; заявл. 29.11.1995; опублик. 27.05.1998. Бюл. № 6.
7. **ДАМБИНОВА С.А., ИЗЫКЕНОВА Г.А.** Диагностический набор реагентов «cis-тест» для выявления ишемической болезни головного мозга млекопитающих. Пат. 2146826 Российская Федерация, МПК 7 G01N33/68C07K2/00, C07K14/705, C07K16/28, C07K17/00, G01N33/535, G01N33/53, A61K39/00; № 98107477/13; заявл. 24.04.1998; опублик. 20.03.2000. Бюл. № 16.
8. **ДАМБИНОВА С.А., СКОРОМЕЦ, А.А., СКОРОМЕЦ, А.П.** Биомаркеры церебральной ишемии (разработка, исследование и практика). СПб.: Коста, 2013. 336 с.
9. **КУНЦЕВСКАЯ И.В.** Коррекция нарушений церебральной гемодинамики у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких // Международный неврологический журнал. 2013. № 2. С. 33–37.
10. **СЕМЬЯНОВ А.В.** Особенности гамкергической передачи и ее модуляция гетерорецепторами в поле СА1 гиппокампа: Дис. ... д-ра биолог. наук / Лондон-Пушино, 2002. 250 с.
11. **ШАХНОВИЧ В.А., БЕХТЕРЕВА Т.А., СЕРОВА Н.К.** Нарушения венозного кровообращения головного мозга при внутричерепной гипертензии // Нейрохир. 1999. Вып. 3. С. 34–37.

12. ШУМИЛИНА М.В., ГОРБУНОВА Е.В. Комплексная диагностика нарушений венозного оттока // Клиническая физиология кровообращения. 2009. №3. С. 21–29.
13. АББОТТ N.J. Astrocyte–endothelial interactions and blood–brain barrier permeability // J. Anat. 2002. Vol. 200. P. 629–638.
14. Н. BAYIR, V.E. KAGAN. Bench-to-bedside review: Mitochondrial injury, oxidative stress and apoptosis – there is nothing more practical than a good theory // Crit. Care. 2008. Vol. 12, № 1. P. 206.
15. BERNACKI J., DOBROWOLSKA A., NIERWINSKA K. ET AL. Physiology and pharmacological role of the blood-brain barrier // Pharmacol. Rep. 2008. Vol. 60, № 5. P. 600–622.
16. CHEVALIER J.M., GAYRAL M., DUCHEMIN J.F. ET AL. Reverse endarterectomy of the internal carotid // J. Mal. Vasc. 1994. Vol. 19, Suppl. A. P. 18–23.
17. DAMBINOVA S.A., BETTERMANN K., GLYNN T. ET AL. Diagnostic potential of the NMDA receptor peptide assay for acute ischemic stroke // PLoS One. 2012. Vol. 7, № 7. e42362.
18. DANBOLT N.C. Glutamate uptake // Prog. Neurobiol. 2001. V. 65, № 1. P. 1–105.
19. DINGLEDINE R., BORGES K., BOWIE D., TRAYNELIS S.F. The glutamate receptor ion channel // Pharmacol. Rev. 1999. Vol. 51, № 1. P. 7–55.
20. GOLDMAN M.P., GUEX J.-J., WEISS R.A. Sclerotherapy. Treatment of Varicose and Telangiectatic Leg Veins. 5-th Ed. Elsevier Saunders, 2011. P. 369–377.
21. HADDAD G.G., JIANG C. O<sub>2</sub> deprivation in the central nervous system: on mechanisms of neuronal response, differential sensitivity and injury. Prog. Neurobiol. 1993. Vol. 40. P. 277–318.
22. HASSEL B., DINGLEDINE R., BRADY S.T., SIEGEL G.J., ALBERS R.W., PRICE D.L. Glutamate and glutamate receptors. In: Basic Neurochemistry: Principles of Molecular, Cellular and Medical Neurobiology. Amsterdam; Boston: Elsevier Academic Press, 2012. P. 342–366.
23. HAYDON P.G., CARMIGNOTO G. Astrocyte control of synaptic transmission and neurovascular coupling // Physiol. Rev. 2006. Vol. 86. P. 1009–1031.
24. HAZELL A.S. Excitotoxic mechanisms in stroke: an update of concepts and treatment strategies // Neurochem. Int. 2007. Vol. 50, № 7–8. P. 941–953.
25. HEGSTAD E., BERG-JOHNSEN J., HAUGSTAD T.S. ET AL. Amino-acid release from human cerebral cortex during simulated ischaemia in vitro // Acta Neurochir. (Wien). 1996. Vol. 138, №2. P. 234–241.
26. JEFFERYS J. Advances in understanding basic mechanisms of epilepsy and seizures // Seizure: the journal of the British Epilepsy Association. 2010. № 19. P. 638–646.
27. КАККОС S., ПЕРРИН M., КЮТТИНГ K. ET AL. Varicose veins. Conservative Treatment: Medical/Drug therapies // Venous and Lymphatic Diseases. In eds: N. Labropoulos, G. Stansby. Taylor & Francis, 2006. P. 257–275.
28. NAG S. Cerebral changes in chronic hypertension // Acta Neuropathol. 1984. Vol. 62, № 3. P. 178–184.
29. NAG S. Role of the endothelial cytoskeleton in blood-brain barrier permeability to proteins// Acta Neuropathol. (Berl.) 1995. № 90. P. 454–460.
30. A. NICOLAIDES, C. ALLEGRA., J. BERGAN ET AL. Management of Chronic Venous Disorders of the Lower Limbs: Guidelines According to Scientific Evidence // Int. Angiol. 2008. Vol. 27, № 1. P. 1–59.
31. NOURHAGHIGHI N., TEICHERT-KULISZEWSKA K., DAVIS J. ET AL. Altered expression of angiopoietins during blood-brain barrier breakdown and angiogenesis // Lab. Invest. 2003. Vol. 83, № 8. P. 1211–1222.
32. PANG J.J., GAO F., BARROW A. ET AL. How do tonic glutamatergic synapses evade receptor desensitization? // J. Physiol. 2008. Vol. 586, № 12. P. 2889–2902.
33. PATEL K., GADEWAR M., TAHILYANI V. ET AL. A review on pharmacological and analytical aspects of diosmetin: A concise report // Chin. J. Integr. Med. 2013. Vol. 19, № 10. P. 792–800.
34. RAMELET A.A., BOISSEAU M.R., ALLEGRA C. ET AL. Veno-active drugs in the management of chronic venous disease. An international consensus statement: current medical position, prospective views and final resolution // Clin. Hemorheol. Microcirc. 2005. Vol. 33, № 4. P. 309–319.
35. ROACH E.S., BETTERMANN K., BILER J. Toole's Cerebrovascular Disorders. 6th edition. Cambridge; New York: Cambridge University Press, 2010. 408 p.
36. STEWART P.A. Endothelial vesicles in the blood-brain barrier: are they related to permeability? // Cell. Mol. Neurobiol. 2000. № 20. P. 149–163.
37. TAGAMI M., KUBOTA A., SUNAGA T. ET AL. Increased transendothelium channel transport of cerebral capillary endothelium in stroke-prone SHR // Stroke. 1983. Vol. 14, № 4. P. 591–596.
38. WARLOW C., VAN GIJN J., DENNIS M. ET AL. Stroke: practical management. 3rd ed. Blackwell Publishing, 2008. 994 p.

**Очколяс В.Н.**,  
к.м.н., доцент кафедры неврологии и нейрохирургии с  
клиникой Первого Санкт-Петербургского медицинского  
университета имени академика И.П. Павлова

✉ 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6-8,  
тел.: +7 (812) 234-99-39, e-mail: ovn@ihb.spb.ru