

## Possibility of influence of hemofiltration in mechanisms of glutamate excitotoxicity in ischemic stroke

ZHUSSUPOVA A.S.<sup>1</sup>, ZHUMADILOV A. SH.<sup>2</sup>, NURMANOVA SH.A.<sup>1</sup>, ZLOTNIK A.<sup>2</sup>, BEKMUKHANBETOV A.A.<sup>2</sup>, ABDUOV M.K.<sup>2</sup>, KIM I.A.<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> JSC "Astana Medical University", Astana, Kazakhstan

<sup>2</sup> National Scientific Center Oncology and Transplantology, Astana, Kazakhstan

Currently, much attention has been paid to the value of the presence of biomarkers in blood and cerebrospinal fluid in acute ischemic stroke. The results of experimental studies have shown that an increase in biomarkers particularly glutamate demonstrated high sensitivity and specificity with a positive prognostic value. High levels of glutamate could be regarded as a marker for high risk of development of cerebral tissue infarction. However, the fact that the reduced level of glutamate in the blood of patients with an ischemic stroke might lead to positive results need to be confirmed in further clinical studies.

**Keywords:** ischemic stroke, glutamate, excitotoxicity.

J Clin Med Kaz 2014; 4(34): 20-24

Автор для корреспонденции: Нурманова Шолпан Акимкереевна, Медицинский университет Астана, тел: 87012456308, e-mail: Sholpan.Nurmanova@gmail.com

### ИШЕМИЯЛЫҚ ИНСУЛЬТ КЕЗІНДЕГІ ГЛУТАМАТТЫ ЭКСАЙТТОКСИКАЛЫҚТЫҢ АҒЫМЫНА ГЕМОФИЛЬТРАЦИЯНЫҢ ӘСЕР ЕТУ МҮМКІНДІГІ

Жусупова А.С.<sup>1</sup>, Жұмаділов А.Ш.<sup>2</sup>, Нұрманова Ш.А.<sup>1</sup>, Злотник А.<sup>2</sup>, Бекмұханбетов А.А.<sup>2</sup>, Абдуов М.К.<sup>2</sup>, Ким И.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Астана медициналық университеті, Астана, Қазақстан

<sup>2</sup> Ұлттық ғылыми онкология және трансплантология орталық, Астана, Қазақстан

Қазіргі таңда ишемиялық инсульттың жедел кезеңінде бас-ми және жұлын сұйықтығы мен қанда биомаркерлердің болуына аса мән беріліп келеді. Тәжірибелік зерттеулердің нәтижесінде биомаркерлердің, оның ішінде глутаматтың анықталуы осы патологияда жоғары сезімталдылық пен нақтылыққа қол жеткізіп, оң болжамға мүмкіндік береді. Глутаматтың жоғары мөлшері инфаркт дамуы мүмкін тіннің болуының молекулалық маркері ретінде қарастыруға болады. Алайда, ишемиялық инсульті бар науқастың қанында глутаматтың мөлшерінің төмендеуі қосымша клиникалық тексерулермен растауды қажет етеді.

**Ключевые слова:** ишемиялық инсульт, глутамат, эксайттоксикалық.

### ВОЗМОЖНОСТЬ ВЛИЯНИЯ ГЕМОФИЛЬТРАЦИИ В МЕХАНИЗМАХ ГЛУТАМАТНОЙ ЭКСАЙТОТОКСИЧНОСТИ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ

Жусупова А.С.<sup>1</sup>, Жұмаділов А.Ш.<sup>2</sup>, Нұрманова Ш.А.<sup>1</sup>, Злотник А.<sup>2</sup>, Бекмұханбетов А.А.<sup>2</sup>, Абдуов М.К.<sup>2</sup>, Ким И.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Медицинский университет Астана, Казахстан

<sup>2</sup> Национальный научный центр онкологии и трансплантологии, Астана, Казахстан

В настоящее время большое внимание стало уделяться значению наличия биомаркеров в крови и cerebrospinalной жидкости в остром периоде ишемического инсульта. Результаты экспериментальных исследований показали, что увеличение содержания биомаркеров, в частности, глутамата продемонстрировало высокую чувствительность и специфичность с положительной прогностической значимостью. Высокие уровни содержания глутамата можно рассматривать в качестве молекулярных маркеров наличия ткани с высоким риском развития инфаркта. Однако, факт того, что снижение уровня глутамата в крови у больных ишемическим инсультом, приведет к положительным результатам, нуждается в подтверждении в клинических исследованиях.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, глутамат, эксайтотоксичность.

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время интерес к инсульту все возрастает не только у неврологов, но и у нейрохирургов, интервенционных хирургов, ангиохирургов. В клинику внедряются инновационные инструментальные методы диагностики и лечения. Появилось понимание меха-

низмов возникновения инфаркта мозга, расширились представления о метаболических, биохимических и нейрональных изменениях, лежащих в основе патогенеза ишемических повреждений мозга и, наконец, изменились стратегия и тактика лечения инсульта с воз-

возможностью применения эффективных патогенетически обоснованных методов терапии.

Поражение головного мозга сосудистого генеза возникает вследствие недостаточности его кровообращения, т.е. снижения мозгового кровотока, чаще всего на фоне атеросклеротического стенозирующего процесса в магистральных артериях головы или процесса гиалиноза пенетрирующих артерий головного мозга при гипертонической болезни, приводящая к ишемии и гипоксии мозговых структур, вызывающих их некроз и атрофию.

## ПАРАМЕТРЫ МОЗГОВОГО КРОВОТОКА

Нормальные параметры мозгового кровотока обеспечивают протекание 55 мл крови через 100 грамм мозгового вещества в 1 минуту. Общий объем мозгового кровотока достигает 800-1000 мл в 1 минуту, что составляет не менее 15% сердечного выброса и 20% общего потребления кислорода организмом. Снижение мозгового кровотока ниже 50 мл/100г/мин. вызывает начальные изменения связанные со снижением формирования внутриклеточного белка и развитием, так называемой «маргинальной зоны ишемии» с отсутствием нарушения функции нейронов. Последующее снижение мозгового кровотока ниже 35 мл/100г/мин приводит к биохимическим нарушениям, т.е. расщепление глюкозы завершается уже не по аэробному пути, а по анаэробному пути с образованием 2-х молекул АТФ, при котором уже начинает страдать функция нейронов. При церебральном кровотоке ниже 20мл/100г/мин значительно снижается электрическая активность нейронов коры большого мозга в очаге инфаркта, одновременно с увеличением экстракции кислорода, являющейся частью кислорода, извлеченного из крови и величиной постоянной (около 1/3), а также падает общее потребление кислорода мозгом, измеряемое как скорость церебрального метаболизма кислорода. В этом состоянии нейроны достигают своего максимума ишемии, когда происходит значительное снижение электрической активности клеток, однако продолжает сохраняться мембранный потенциал нейронов [9]. При снижении мозгового кровотока до 15мл/100г/мин ис-

Только в 70-80-х годах XX столетия была доказана отсроченность необратимого повреждения мозга от развития гипоперфузии и определен алгоритм реакций тканей мозга на последовательное снижение мозгового кровотока, т.к. сам сосудистый процесс в большинстве случаев имеет длительное и медленно прогрессирующее развитие, но может осложняться состояниями острой локальной ишемии в определенном сосудистом бассейне и введены понятия «ядерной» зоны ишемии и «ишемической полутени или пенумбры» [1-8].

чезают электроэнцефалографические изменения и вызванные потенциалы, но морфологических нарушений пока не наступает. Мозговой кровоток 10мл/100г/мин является критическим порогом, когда подавляется метаболизм в митохондриях, стимулируется анаэробный путь расщепления глюкозы с накоплением лактата, снижением рН и развитием вне- и внутриклеточного ацидоза. Эту степень ишемии считают «порогом утраты клеточного ионного гемостаза или нижним ишемическим порогом» [10-11]. При данном мозговом кровотоке в течение 6-8 минут формируется зона ишемии мозговой ткани с необратимостью процесса [1]. Зона ишемической полутени, которая является ишемизированной областью, но жизнеспособной тканью мозга, окружающая зону инфарктного ядра, где имеется только функциональный дефект с утратой электрической функции нейронов с мозговым кровотоком соответствующим «критической» перфузии. Доказано, что в течение 1-6 часов эти нарушения функции нейронов имеют обратимый характер и именно за эту область мозговой ткани ведется борьба в первые часы заболевания, чтобы сохранить функцию нервных клеток и уменьшить выраженность неврологического дефицита. Но динамика как функциональных, так и морфологических изменений нейронов ишемической полутени может в дальнейшем идти в двух направлениях: или восстановление их функции при реперфузии или трансформация в инфаркт при продолжающемся снижении перфузии [12].

## КОНЦЕПЦИЯ ГЛУТАМАТНОЙ ЭКСАЙТОТОКСИЧНОСТИ

На клеточном уровне энергетический дефицит приводит к выраженной деполяризации клеточных мембран, что способствует повреждению ионных насосов, массивному высвобождению возбуждающих эксайтотоксинов из терминалей аксонов - аминокислот глутамата и аспартата, которые приводят к снижению влияния ГАМК, как тормозного медиатора и активации глутаматзависимых NMDA –рецепторов. Все это способствует открытию потенциал-зависимых Са каналов и поступлению ионов Ca<sup>2+</sup> и Na<sup>+</sup> внутрь клетки. В конечном итоге развивается эксайтотоксичность, обусловленная нарушением блокирования обратного захвата этих аминокислот поврежденной глиальной тканью и снижением тормозного влияния на NMDA-рецепторы [13]. На фоне окислительно-восстановительных процессов образуется оксид азота, высвобождение сво-

бодных радикалов и развитие оксидантного стресса. Глутаматная эксайтотоксичность приводит к повышению проницаемости стенок сосудов, а затем и ГЭБ, усугублению реакции местного воспаления и апоптозу (генетически запрограммированной гибели клеток). Этот ишемический каскад описали U.Dirnagl et al., 1999; H.Timimoto et al., 2002; T.Brott, J. Bogousslavsky, 2000. В течение первых нескольких минут наступает эксайтотоксическое повреждение нейронов, а затем в периоде от нескольких часов до нескольких дней развивается воспаление и апоптоз клеток.

Изучение раннего появления биомаркеров в острейшем периоде ишемического инсульта (первые часы) позволило разграничить различные зоны жизнеспособной ишемизированной ткани [14]. Так было определено клинко-диффузионное несоответствие

(КДН) – наличие зоны ишемической полутени у больных с тяжелым клиническим дефицитом, но относительно небольшим объемом поражения по данным МРТ-ДВ. В данном исследовании оценивались клиническая симптоматика, нейровизуализационная картина, а также лабораторные показатели, которые включали определение маркеров эксайтотоксичности – глутамата и аспартата с помощью жидкостной хроматографии высокого разрешения. В результате исследования выявлено, что у пациентов с более выраженным КДН уровень глутамата значительно выше. У пациентов, которым не проводилась реперфузионная терапия отмечено увеличение содержания глутамата в сыворотке крови, которое напрямую связано с более ранним ухудшением в неврологическом статусе и большим объемом самого ядра ишемии и ишемической полутени. Таким образом, существует корреляция между уровнем выброса ранних биомаркеров, а именно, увеличение содержания глутамата, обладающего высокой чувствительностью и специфичностью с положительной прогностической значимостью до 97% можно рассматривать в качестве молекулярного маркера объема ишемического повреждения головного мозга.

В последние годы достаточно широко обсуждается роль глутамата в патогенетических механизмах ишемического повреждения мозга и возможность ее коррекции. Глутамат, наиболее распространенный возбуждающий нейротрансмиттер в ЦНС, составляющий 60% от общего объема нейромедиаторной активности в головном мозге. Он играет важную роль в развитии и функционировании нормальной деятельности мозга, глутамат участвует в регулировании процесса коммуникации между нейронами, в развитии пластичности ЦНС, выступает в качестве источника энергии и активация N-метил D-аспартат (NMDA) рецепторов глутамата является жизненно важным для функционирования мозга. Этот нейромедиатор лежит в основе формирования памяти и обучения, в зависимости от изменений в синаптических связях. Существуют доказательства того, что физиологические уровни синаптической активации рецептора NMDA способствуют выживанию многих типов нейронов или делают их более устойчивыми к травме [15]. Благотворное влияние глутамата сильно зависит от равновесия гомеостаза, поддержания концентрации глутамата в межклеточной жидкости (ECF) ниже их токсического диапазона. Низкая концентрация (0,3-2мкМ/л) глутамата в ECF мозга поддерживается за счет хорошо развитого механизма раздробленности глутамата [16]. Глутамат высвобождается из нейронов и стимулирует глутаматергические рецепторы – ионотропную NMDA и AMPA рецепторы или метаболитные рецепторы глутамата, а те в свою очередь приводят к открытию ионных каналов, в том числе и кальциевых. Поступление кальция в нейроны активируют плазматические протеолитические ферменты, приводящие к гибели нейронов с помощью апоптоза или некроза [17-21]. Эксперименты на животных и клинические исследования выявили связь патологически повышенного уровня глутамата в ECF и несколько острых состояний, таких как инсульт [22], ЧМТ [23], внутримозговое крово-

излияние [24], менингита и гипоксии мозга [25]. Эти состояния характеризовались в несколько раз повышенной концентрацией глутамата в межклеточной жидкости при нарушении ГЭБ. Но, в эксперименте доказано, что на эндотелии сосудов ГЭБ, на сосудистых эпителиях крови, цереброспинальной жидкости имеются транспортеры глутамата, перевозчики глутамата, способные удалять излишний глутамат [26,27]. Удаление глутамата из головного мозга в кровь через ГЭБ связано с существованием abluminal транспортеров глутамата и очень васкуляризированной природой мозга, которая состоит из разветвленной сети капиллярных кровеносных сосудов, со средним капиллярным расстоянием  $19\pm 4$  мкм, с общей поверхностью капиллярной сети  $12\text{ м}^2$ . Эта сосудистая сеть приходится на пропорционально высокий мозговой кровоток (достигая 20% от общего сердечного выброса), что и позволяет этому механизму быть эффективным [28-29].

В недавних исследованиях в остром периоде ишемического инсульта, а также черепно-мозговой травмы применяли различные методики с целью снижения токсического влияния глутамата – ингибирование синтеза глутамата, путем блокирования его высвобождения из пресинаптических окончаний, использовали антагонистическое действие глутамата на постсинаптические рецепторы и ускорение его обратного захвата из синаптической щели. Применение антагониста глутаматных NMDA-рецепторов в острейшем периоде инсульта показало свою некоторую эффективность [30].

Кулеш С.Д., Дорошенко Е.М. (кафедра неврологии Гродненского государственного медицинского института. Институт биохимии НАН Республики Беларусь) исследовали клиническую значимость нарушений метаболизма нейроактивных аминокислот (НАК) в остром периоде ишемического инсульта и определили в качестве прогностически неблагоприятных исходов повышение уровня глутамата, аспартата и таурина в плазме крови, что отражает, по их мнению, недостаточность компенсаторных метаболических реакций в организме, и при своевременной оценке дает возможность интенсифицировать терапию и повысить ее эффективность. Однако, в ЦСЖ больных в остром периоде инсульта не было выявлено повышения концентрации возбуждающих аминокислот, что наталкивает их на мысль о нецелесообразности применения антагонистов возбуждающих НАК в сроки, превышающие 24 часа от начала инсульта [31].

Однако, эксперименты на модели животных доказали, что укрепление роли антагонистов рецепторов NMDA в нейропротекции, клинические испытания с использованием антагонистов рецепторов NMDA при инсульте и ЧМТ не смогли обеспечить значительное неврологическое улучшение, а в некоторых случаях ухудшили неврологические осложнения и увеличили смертность [32,33]. Антагонисты рецепторов NMDA не делают различий между различными действиями рецепторов и смешиваются как отрицательные, так и положительные последствия этой сигнализации [33,34]. Их действие распространяется за пределы мозга: они

противодействуют экстрамозговым транспортерам глутамата, таким как, например, в поджелудочной железе и влияют вообще на регуляцию метаболизма глутамата.

В последние годы появились предложения с альтернативными методами лечения, направленные на устранение избыточного токсичного нейромедиатора глутамата из мозга на ранних стадиях инсульта с возможным терапевтическим значением [35]. Одним из таких методов удаления глутамата могут быть экстракорпоральные методы, в частности гемофильтрация, при которой осуществляется диффузия метаболитов и эндотоксинов, имеющих малую молекулярную массу, путем фильтрации крови через искусственные высокопроницаемые мембраны под действием трансмембранного давления с одновременным замещением удаляемого фильтрата полиэлектролитной смесью.

Ученые предположили, что избыток глутамата в межклеточной жидкости мозга (ECF) может быть безопасно и эффективно удален в плазму с помощью системы эндотелиальных транспортеров [36]. При нор-

мальных обстоятельствах, концентрация в плазме крови глутамата 5-100 мкМ/л (1), всего в крови концентрация глутамата составляет 150-300 мкМ/л (47-48), а в ECF мозга это только 0,3-2 мкМ/л. Удаление избытка глутамата из мозга в кровь означает преодоление градиента (разности) концентрации. Уменьшение концентрации глутамата в крови/плазме, уменьшает этот неблагоприятный градиент, и облегчает отток глутамата из головного мозга в кровь. Мощност фермента глутамата оксалоацетат трансминазы (GOT) представляет собой стратегию, чтобы снизить уровень глутамата в крови [35]. На животной модели было показано, что оксалоацетат-опосредованная активация GOT индуцирует нейропротекторное действие, показывая этот эндогенный фермент крови в качестве нового нейропротективного средства против ишемического инсульта [37]. Однако, факт того, что снижение уровня глутамата в крови у больных ишемическим инсультом, приведет к положительным результатам, нуждается в подтверждении в клинических исследованиях.

## ВЫВОДЫ

Таким образом, на основании результатов многочисленных исследований доказана важная роль одного из основных биомаркеров – глутамата, появляющегося в раннем острейшем периоде ишемического инсульта. Увеличение содержания глутамата напрямую зависит от объема ишемизированного очага и зоны пенумбры и может прогнозировать выраженность неврологического

дефицита. Можно предположить, что своевременное удаление глутамата обладающего токсическим влиянием в остром периоде ишемического инсульта путем экстракорпоральных методов лечения покажет свою клиническую эффективность и повлияет на исход заболелания в целом.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Astrup J., Siesjo B., Symon L. Thresholds in cerebral ischemia – the ischemic penumbra, *Stroke*, 1981, No.12(6), pp.723-725.
2. Abstracts 22-nd International Conference on Stroke and Cerebral Circulation *Stroke*, 1977, No.1, pp.71-76.
3. *Acute Stroke Management: Part II Stroke clinical updates*, 1993, No.3, pp. 21-24.
4. Toole J. *Cerebrovascular Disease*. – N.Y.5-th Ed; 1995.
5. Toole J. *Management of Acute Ischemic Stroke*. Winston-Salem; 1995.
6. Adams H., Brott T., Growell R. Guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke. *Stroke*, 1994, No.9, pp.1913.
7. Gusev EI. *Ishemicheskaja bolezn' mozga: Aktovaja rech' (Ischemic brain disease: it acts)*, *Medicina*, Moskva, 1992, 35 p.
8. Vereshhagin N.V., Morgunov V.A., Gulevskaja T.S. *Patologija golovnogo mozga pri ateroskleroze i arterial'noj gipertonii (Brain pathology in atherosclerosis and hypertension)*, M.: *Medicina*, 1997, 283 p.
9. Heiss W.D. Experimental evidence of ischemic thresholds and functional recovery. *Stroke*, 1992, No.23, pp.1668-1672.
10. Siesjo B.K. Pathophysiology and treatment of focal cerebral ischemia stroke. Part II: Pathophysiology. *J.Neurosurg*, 1992, No.77(2), pp.169-184.
11. Siesjo B.K. Pathophysiology and treatment of focal cerebral ischemia stroke. Part II: Mechanisms of damage and treatment. *J.Neurosurg*, 1992, No.77(3), pp.337-354.
12. Baron J. von Kumer R., del Zoppo G. Treatment of acute ischaemic stroke: challenging the concept of a rigid and universal time window, *Stroke*, 1995, No.12, pp.2219-2221.
13. Blanpied T.A., Clarke R.J., Johnson J.W. Amantadine inhibits NMDA receptors by accelerating channel closure during channel block. *J. Neurosci*, 2005, No.25, pp. 3312-3322.
14. Rodriguez-Yanez M., Sobrino T., Arias S. et al. Early biomarkers of clinical-diffusion mismatch in acute ischtmic stroke, *Stroke*, 2011, No.42(11), pp.2813-2818.
15. Zauner A., Bullock R., Kuta A.J., et al. Glutamate release and cerebral blood flow after severe human head injury. *Acta Neurochir*, 1996, No.67, pp.40-44.
16. Hawkins R.A. The blood-brain barrier and glutamate. *Am. J. Clin. Nutr*, 2009, No.90, pp.867-874.
17. Richards D.A., Tolias C.M., Sgouros S., Bowery N.G. Extracellular glutamine to glutamate ratio may predict outcome in the injured brain: A clinical microdialysis study in children. *Pharmacol. Res.*, 2003, 48, pp.101-9.
18. Hawkins R.A., Mokashi A., DeJoseph M.R. et al. Glutamate permeability at the blood-brain barrier in insulinopenic and insulin-resistant rats. *Metabolism*, 2010, 59, pp.258-266.
19. Rossi D.J., Oshima T., Attwell D. Glutamate release in severe brain ischaemia is mainly by reversed uptake, *Nature*, 2000, 403, pp.316-321.
20. Jensen A.M., Chiu S.Y. Differential intracellular calcium responses to glutamate in type 1 and type 2 cultured brain astrocytes. *J. Neurosc*, 1991, 11, pp.1674-1684.
21. Kato B.M., Lachica E.A., Rubel E.W. Glutamate modulates intracellular Ca<sup>2+</sup> stores in brain stem auditory neurons, *J. Neurophysiol*, 1996, 76, pp.646-650.

22. Castillo J., Davalos A., Naveiro J., Noya M. Neuroexcitatory amino acids and their relation to infarct size and neurological deficit in ischemic stroke, *Stroke*, 1996, 27, pp.1060–1065.
23. Zauner A., Bullock R., Kuta A.J. et al. Glutamate release and cerebral blood flow after severe human head injury, *Acta Neurochir*, 1996, 67, pp.40-44.
24. Castillo J., Davalos A., Alvarez-Sabin J. et al. Molecular signatures of brain injury after intracerebral hemorrhage. *Neurology*, 2002, 58, pp.624–629.
25. Johnston M.V., Trescher W.H., Ishida A., Nakajima W. Neurobiology of hypoxic-ischemic injury in the developing brain, *Pediatr. Res.*, 2001, 49, pp.735-741.
26. O’Kane R.L., Martinez-Lopez I., DeJoseph M.R. et al. Na<sup>+</sup>-dependent glutamate transporters (EAAT1, EAAT2, and EAAT3) of the blood-brain barrier. A mechanism for glutamate removal. *J. Biol. Chem.*, 1999, 274, pp.31891-31895.
27. Helms H.C., Madelung R., Waagepetersen H.S. et al. In vitro evidence for the brain glutamate efflux hypothesis: Brain endothelial cells cocultured with astrocytes display a polarized brain-to-blood transport of glutamate. *Glia*, 2012, 60, pp.882-893.
28. Bickel U., Yoshikawa T., Pardridge W.M. Delivery of peptides and proteins through the blood-brain barrier, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2001, 46, pp.247-279.
29. Schlageter K.E., Molnar P., Lapin G.D., Groothuis D.R. Microvessel organization and structure in experimental brain tumors: Microvessel populations with distinctive structural and functional properties, *Microvasc. Res.*, 1999, 58, pp. 312-328.
30. Krivonos O.V., Amosova N.A., Smolenceva I.G. Primenenie antagonista glutamatnyh NMDA- receptorov PK-Merc v ostrom periode insul'ta (The use of an antagonist of glutamate receptors NMDA- PK-Merc in the acute phase of stroke), *Zhurnal nevrologii i psikiatrii*, 2009, No.109(4), pp.72.
31. Kulesh S.D., Doroshenko E.M. Osobennosti metabolizma nevroaktivnyh aminokislot v ostrom periode ishemicheskogo insul'ta (Features metabolism of neuroactive amino acids in acute ischemic stroke), *Zhurnal nevrologii i psikiatrii*, 2000, No.5, pp.64-65.
32. Buchan A.M., Lesiuk H., Barnes K.A., Li H. et al. AMPA antagonists: Do they hold more promise for clinical stroke trials than NMDA antagonists? *Stroke*, 1993, No.24, pp.148-152.
33. Ikonomidou C., Turski L. Why did NMDA receptor antagonists fail clinical trials for stroke and traumatic brain injury? *Lancet Neurol*, 2002, No.1, pp.383-386.
34. Hardingham G.E., Bading H. The Yin and Yang of NMDA receptor signalling. *Trends, Neurosci*, 2003, No.26, pp.81-89.
35. Gottlieb M, Wang Y, Teichberg VI. Blood-mediated scavenging of cerebrospinal fluid glutamate, *J. Neurochem*, 2003, No.87, pp.119-126.
36. Teichberg VI, Cohen-Kashi-Malina K, Cooper I, et al. Homeostasis of glutamate in brain fluids: An accelerated brain-to-blood efflux of excess glutamate is produced by blood glutamate scavenging and offers protection from neuropathologies, *Neurosci*, 2009, No.158, pp.301-308.
37. Campos F., Sobrino T. Ramos-Cabrer P. et al. High blood glutamate oxaloacetate transaminase levels are associated with good functional outcome in acute ischemic stroke, *J. Cereb Blood Flow Metab*, 2011, No.31, pp.1378-1386.