Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ

ЗАПОРОЖСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ

УНИВЕРСИТЕТ

**ГОРБАЧЕВА**

**Светлана Васильевна**

 УДК 615.214.03: 616.831 – 005.4

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНАЦИИ ГЛИЦИНА, МАГНИЯ И ГАМК ПРИ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ**

 14.03.05 – фармакология

 Диссертационная работа на соискание ученой степени

 кандидата биологических наук

 Научный руководитель:

 д. биол. н., проф. И.Ф. Беленичев

Запорожье 2008

**оглавление**

**список сокращений 4**

**введение 5**

**глава 1 Современные подходы к метаболической коррекции ишемических повреждений головного мозга (обзор литературы) 10**

* 1. Патобиохимические нарушения в головном мозге при ишемии **10**
	2. Роль NMDA-рецепторов в ишемическом поражении нервной ткани **15**
	3. Фармакобиохимические механизмы действия основных средств метаболической коррекции **27**

**глава 2 материалы и методы исследования 35**

2.1 Объекты и модели исследования **35**

2.2 Фармакологические и токсикологические методы **37**

2.3 Биохимические методы исследования **38**

2.4 Морфологические и гистоиммунохимические методы исследования **53**

**глава 3 изучение нейропротективного действия глицина в опытах in vitro и in vivo 58**

3.1 Нейропротективный эффект глицина при моделировании глутаматной эксайтотоксичности in vitro **58**

3.2 Скрининговые исследования дозозависимости глицина in vivo **60**

3.3 Влияние глицина на выживаемость и неврологический статус животных с экспериментальной церебральной ишемией **62**

3.4 Влияние глицина на показатели антиоксидантной системы в

коре головного мозга животных с экспериментальной церебральной ишемией **63**

**глава 4 изучение нейропротективного действия комбинации «Магнелонг» в условиях моделирования острого нарушения мозгового кровообращения 69**

4.1 Исследование нейропротективной активности глицина при моделировании острого нарушения мозгового кровообращения по типу ишемического инсульта **69**

4.2 Изучение нейропротективного действия глицина в условиях моделирования геморрагического инсульта **100**

4.3 Изучение нейропротективного действия комбинации глицина с ионами магния (Магнелонг) в условиях моделирования ишемии – реперфузии **123**

**заключение И ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ**

**РЕЗУЛЬТАТОВ 140**

**выводы 156**

**литература 158**

**список сокращений**

АТФ – аденозин-5-фосфорная кислота

АДФ – аденозин-5-дифосфорная кислота

АМФ – аденозин-5-монофосфорная кислота

АФГ – альдегидфенилгидразоны

ГИ – геморрагический инсульт

ГПР – глутатионпероксидаза

ДК – диеновые конъюгаты

ИИ – ишемический инсульт

КФГ – кетонфенилгидразоны

МДА – малоновый альдегид

ОМБ – окислительная модификация белка

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ПОЛ – перекисное окисление липидов

СРО – свободнорадикальное окисление

СОД – супероксиддисмутаза

ТК – триенкетоны

УРПИ – условная реакция пассивного избегания

ЦНС – центральная нервная система

**введение**

**Актуальность проблемы.** Отмеченный в последние годы рост распространенности сосудистых заболеваний обусловил увеличение частоты острых нарушений мозгового кровообращения. Согласно международным эпидемиологическим исследованиям в мире от инсульта ежегодно умирают 4,7 млн. человек. В большинстве стран инсульт занимает 3-е место в структуре общей смертности населения, в России второе, уступая лишь кардиоваскулярной патологии. Ранняя 30-дневная летальность после инсульта составила 35%, в течение года умирают примерно 50% больных. Инсульт является основной причиной инвалидизации населения. Лишь около 20% выживших больных возвращаются к прежней работе. Среди всех видов инсульта преобладают ишемические поражения мозга [1-3].

 В связи с этим концепция нейропротекции приобретает в последнее время все большее значение. Комплексные исследования в этой области направлены на разработку методов, предупреждающих повреждение и гибель нервных клеток, обусловленные гипоксией, ишемией, травмой, токсическими воздействиями, нейродегенеративными процессами [4-5]. Сейчас уже известна структура механизмов, приводящих к гибели нервных клеток. Этими механизмами являются эксайтотоксичность - повреждающее действие на нейроны повышенных концентраций возбуждающих аминокислот (глутамата, аспартата); ,,окислительный стресс” - повреждение мембран нейронов токсичными свободными кислородными радикалами и продуктами перекисного окисления липидов; дефицит нейротрофических факторов, способствующий апоптозу – программированной гибели клеток [5].

Перспективным направлением первичной нейропротекции при церебральной ишемии является коррекция дисбаланса возбуждающих и тормозных нейротрансмиттерных систем с помощью активации естественных тормозных процессов [6]. Естественным тормозным нейротрансмиттером в ЦНС является глицин [7]. Глицин повышает умственную работоспособность, снимает психо-эмоциональное напряжение, устраняет депрессивные состояния, нормализует сон. Он обладает также общеметаболическим эффектом, оказывает противосудорожное действие, связывает низкомолекулярные токсичные продукты, в больших количествах образующиеся при патологических процессах [8]. Глицин применяется при астенических состояниях и алкогольных энцефалопатиях [9-10]. Однако, в литературе отсутствуют сведения относительно его эффективности в условиях острых нарушений мозгового кровообращения и возможности создания на его основе комбинаций с нейропротективной активностью, что и определяет актуальность таких исследований.

**Связь работы с научными программами, планами, темами:** Диссертационная работа выполнена как фрагмент плановой научно-исследовательской работы кафедр фармакологии и фармацевтической химии Запорожского государственного медицинского университета: «Целенаправленный поиск биологически активных веществ в ряду пяти - и шестичленных азагетероциклов и создание на их основе лекарственных препаратов (№ гос. регистр. 0102 U 002863; шифр IH 15.00.02.01.) и научно-исследовательской работы кафедры фармакологии «Изучение механизмов нейропротективной активности и ее взаимосвязи с параметрами молекулярного строения в ряду производных N та S- замещенных азогетероциклов у опытах in vitro и в условиях моделирования ишемических поражений головного мозга» (№ гос. регистр. 0107U005112, шифр ІН 14.03.05.04).

**Цель исследования.** На основе экспериментальных данных установить терапевтическую эффективность и особенности нейропротективного действия глицина и его комбинации с солями магния и γ-аминомасляной кислотой в условиях церебральной ишемии

**Задачи исследования:**

1. Изучить нейропротективную активность глицина в опытах in vitro и in vivo (гипоксический тест, амнезии навыка, ишемии).

2. Теоретически обосновать и в опытах in vitro изучить влияние комбинации глицина и магния на толерантность нейронов к глутаматной эксайтотоксичности.

3. Установить действие комбинации глицина, магния и ГАМК на степень неврологических (по шкале McGrow) и когнитивных нарушений (по тесту УРПИ), возникающих на фоне моделирования церебральной ишемии.

4. Исследовать влияние комбинации глицина, магния и ГАМК на состояние антиоксидантной системы (активность СОД, каталазы, ГПР, содержание маркеров ОМБ, уровень ДК, ТК, МДА) и энергетического метаболизма (пируват, малат, лактат, АТФ, АДФ, АМФ) при моделировании ишемии головного мозга.

5. Оценить влияние глицина, магния и ГАМК на морфофункциональное состояние нейронов, глиальных клеток сенсомоторной зоны фронтальной коры головного мозга в условиях ишемии.

*Объект исследования.* Ишемическое поражение головного мозга.

*Предмет исследования.* Нейропротективная активность глицина и его комбинации с ионами магния и ГАМК.

*Методы исследования.* Фармакологические, биохимические, гистоморфометрические, статистические, математические.

**Научная новизна полученных результатов.** Впервые установлена нейропротективная активность комбинации глицина с хлоридом магния и γ-аминомасляной кислотой под рабочим названием «Магнелонг» при внутрибрюшинном введении животным с церебральной ишемией. Показано, что нейропротективный эффект «Магнелонга» обусловлен суммарным действием глицина, магния и ГАМК и направлен на снижение гибели нейронов при глутаматной эксайтотоксичности in vitro и в условиях церебральной ишемии. Выявлена способность «Магнелонга» повышать окислительную продукцию энергии за счет активации шунта Робертса и дикарбонового участка цикла Кребса, снижать окислительную модификацию белков, активировать супероксиддисмутазу, глутатионпероксидазу и каталазу. Установлено, что эта комбинация тормозит развитие неврологического и когнитивного дефицита.

**Практическая значимость полученных результатов.** Экспериментально обоснована целесообразность использования комбинации глицина с хлоридом магния и ГАМК (рабочее название «Магнелонг») в условиях церебральной ишемии.

Результаты исследований внедрены в учебную и научную работу кафедры фармакологии Запорожского государственного медицинского университета, кафедры фармакологии, клинической фармакологии и технологии лекарственных средств Днепропетровской государственной медицинской академии, кафедры клинической фармакологии Национального фармацевтического университета, кафедры фармакологии Крымского государственного медицинского университета им.С.И.Георгиевского.

**Личный вклад соискателя.** Работа выполнена на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории Запорожского государственного медицинского университета (начальник ЦНИЛ – д.мед.н., профессор Абрамов А.В.) и на кафедре фармакологии (заведующий – д.биол.н., профессор Беленичев И.Ф.). Диссертантом самостоятельно проведен патентно-информационный поиск, определены цели и задачи исследования, освоены и воспроизведены модели острого нарушения мозгового кровообращения. Самостоятельно выполнены исследования нейрофармакологического профиля глицина в условиях in vitro, гипоксического теста, теста УРПИ, экспериментальной церебральной ишемии. Диссертант самостоятельно провел биохимические исследования по изучению показателей оксидативного стресса и энергетического метаболизма головного мозга в условиях ишемического поражения, а также все гистоморфометрические исследования, проведена статистическая оброботка полученных данных, обобщены и проанализированы результаты исследований, сформулированы выводы.

**Апробация работы.** Фрагменты диссертационной работы докладывались на Международной научно-практической конференции ,,Биологическое окисление в норме и патологии” (г. Тернополь, 2006), научно – практической конференции студентов и молодых ученых ,,Теоретические и практические аспекты современной медицины” (г.Симферополь, 2006), научно – практической конференции с международным участием ,,Актуальные вопросы фармакологии” (г.Винница, 2007), на ІІІ Национальном съезде фармакологов Украины ,,Фармакологія 2006 – крок у майбутнє” (г.Одесса, 2006), на ІІІ съезде фармакологов России ,,Фармакология – практическому здравоохранению” (г. Москва, 2007), на ІІ Международном моложежном медицинском конгрессе ,,Санкт-Петербургские научные чтения” (г. Санкт-Петербург, 2007).

**Публикации.** По материалам диссертации опубликовано 15 работ, из них 7 статей и 8 тезисов в материалах научно – практических конференций и съездов разных уровней.

**ВЫВОДЫ**

В результате опытов in vitro и in vivo показано нейропротективное действие комбинации глицина, магния хлорида, ГАМК, экспериментально обоснована целесообразность использования такой комбинации при церебральной ишемии.

1. В условиях in vitro глицин (100 мкмоль) способен снижать гибель нейронов на 10,4% (р<0,05) в условиях нейротоксических концентраций глутамата и N-метил-D-аспартата. При моделировании экспериментальной ишемии глицин (200 мг/кг) снижает проявления неврологического (на 10,8 балов) и когнитивного (на 42,8%) дефицита.
2. Внесение в нейрональную суспензию глицина с ионами магния в условиях токсических концентраций глутамата предупреждает гибель нейронов на 27%, что свидетельствует о развитии толерантности нейронов, снижении гиперактивации NMDA-рецепторов и предупреждении глутаматной эксайтотоксичности.
3. Комбинация глицина с магнием хлоридом и ГАМК (рабочее название «Магнелонг») снижает гибель крыс на 60%, снижает проявления неврологического дефицита на 11 балов по шкале P.McGrow, снижает развитие когнитивных нарушений (на 66%) у крыс с церебральной ишемией (р<0,05).
4. Введение «Магнелонга» животным с экспериментальной ишемией головного мозга вызывало повышение активности СОД (138%), каталазы (70%), ГПР (68,%), снижению маркерных продуктов оксидативного стресса (МДА на 52%, АФГ на 76%, КФГ на 75%), увеличивало продукцию АТФ на 165 % за счет окисления в цикле Кребса (повышение малата на 154%) и активации компенсаторного шунта Робертса (повышение ГАМК на 241,%, активности СДГ на 132%, ГДК на 25%). Достоверность отличий (р<0,05) по сравнению с группой контроля)
5. Магнелог нормализирует морфофункциональные показатели нейронов сенсомоторной зоны коры: повышает плотность нейронов (на 28%), площадь нейронов (25%), увеличивает содержание РНК (на 74%), снижает количество апоптических и деструктивно измененных нейронов (на 67%) у крыс с острым нарушением мозгового кровообращения ( р <0,05).
6. По силе нейропротективного действия «Магнелонг» достоверно (р<0,05) превосходит препарат-сравнения – пирацетам по таким показателям, как снижение неврологического дефицита (на 2,2 бала), увеличение содержания АТФ (на 115%), РНК (на 33,1%), снижение количества апоптических и деструктивно измененных нейронов (на 62,6%).

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Гусев Е.И. Ишемия головного мозга / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова - М.: Медицина, 2003 – 328 с.
2. Черний В.И. Острая церебральная недостаточность /В.И. Черний, В.Н.Ельский, Г.А. Городник, А.Н. Колесников. – Донецк: ООО «ИПП «Промінь», 2007. – 514 с.
3. Скворцова В.И. Механизмы повреждающего действия церебральной ишемии и нейропротекция / В.И. Скворцова // Вест. РАМН. – 2003. - №11. – С.74-81.
4. Гусев Е.И. Церебральный инсульт: проблемы и решения /Е.И. Гусев, В.И. Скворцова, М.Ю. Мартынов // Вестник РАМН. – 2003. - №11. – С.44-48.
5. Григорова И.А. Патогенетические механизмы ишемического церебрального инсульта /И.А. Григорова // Лік.справа.- 1998.-№1.-С.58-65.
6. Громов Л.О. Фармакологічний профіль дії ГАМК-ергічних препаратів в ряду психотропних засобів /Л.О. Громов // Механізм дії ліків. - 2001. - №1. - С. 22 - 25.
7. Хижняк А.А. Участие возбуждающих аминокислотных трансмиттеров в механизмах нейродеструкции и перспективные методы патогенетической коррекции /А.А. Хижняк, С.В. Курсов //Біль, знеболювання, інтенсивна терапія. - 2003. - № 1 - С. 43 - 46.
8. Скворцова В.И. Комплексное клинико-нейрофизиологическое изучение эффективности фармацевтического препарата глицина в остром периоде ишемического инсульта /В.И. Скворцова, Е.И. Гусев, И.А. Комиссарова // Журн. невропатологии и психиатрии им.С.С.Корсакова. - 1995.- Т.95, №1. - С.11-18.
9. Астахов А. Гліцисед КМП: просто амінокислота чи універсальні ліки проти стресу? / А.Астахов // Ліки України - 2004. - № 1. - С. 35 – 36.
10. Чекман И.С. Очерки фармакологии средств метаболической терапии /И.С.Чекман, Н.А. Горчакова - М.: Медицина ,2001.- 240 с.
11. Дзяк Л.А. Особливості стану вегетативної нервової системи у хворих з гострими церебральними ішеміями у каротидному басейні, захворювання яких закінчилося летально / Л.А. Дзяк, О.М. Шульга // Клін. медицина.- 1999. – Т.4, №1.- С.24-26.
12. Зозуля І.С. Гострі порушення мозкового кровообігу як критичні стани в невропатології / І.С. Зозуля, В.І. Боброва // Укр. неврологічний журнал. – 2006. - №1. – С. 5 – 8.
13. Дубенко О.Є. Причини і наслідки лакунарних інсультів головного мозку / О.Є.Дубенко, Г.Є.Костюковська, С.Л. Костюковський //Укр. неврологічний журнал. – 2007. - №1. – С. 7 – 10.
14. Гусев Е.И. Механизмы повреждения ткани мозга на фоне острой фокальной церебральной ишемии и нейропротективная терапия в остром периоде ишемического инсульта / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова, Е.Ю. Журавлева //Международный медицинский журнал.-1999.- №1.- С.54-51
15. Гусев Е.И. Ишемия головного мозга / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова - М.: Медицина, 2001 – 328 с.
16. Верещагин Н.В. Предупреждение ишемического инсульта: неврологические и ангиохирургические аспекты /Н.В. Верещагин, Т.С.Гулевская, Ю.К. Миловидов, В.И. Шмырев // Клин. мед. - 1992. - №11-12. - С. 5-9.
17. Жулёв Н.М. Инсульт экстракраниального генеза. Руководство для врачей / Н.М. Жулёв, Н.А. Яковлев, Д.В. Кандыба, Г.Ю. Сокуренко - СПб МАПО. – 2004г. – 587с.
18. Хватова Е.М. Нуклеотиды мозга / Е.М. Хватова, А.Н. Сидоркина – М.: Медицина, 1987. – 260с.
19. Буравкова Л.Б. Роль циклических нуклеотидов в патогенезе острой гипоксии /Л.Б. Буравкова, Э.С. Маилян, Е.А. Коваленко //Патологическая физиология и экспериментальная терапия.- 1983.- №5.- С.40-43
20. Бєленічев І.Ф. Функціональні і патобіохімічні зміни мозкової тканини за умов експериментальної ішемії та їх корекції сумішшю тіотріазоліну та пірацетаму / І.Ф. Бєленічев, І.А. Мазур, В.Р. Стець // Фізіол. журн. – 1998. – Т.44, №3. – С.16-19.
21. Середенин С.Б. Доказательства нейропротективных свойств афобазола на экспериментальной модели фокальной ишемии головного мозга /С.Б.Середенин, О.В. Поваров, О.С. Медведев // Экспер. и клин. фармакол.- 2006.- Т. 69, №4.-С. 3-5.
22. Дунаев В.В. Фармакобиохимические аспекты противоишемического действия препарата «Тиотриазолин в условиях эксперимента /В.В.Дунаев, И.Ф. Беленичев, И.А. Мазур, В.Р. Стец // «Актуальні питання фармац. та медичної науки і практики»: Зб. наук. ст. – Запоріжжя, 2002. – Вип.8. – С.73-81.
23. Виничук С.М. Метаболічна терапія ішемічного інсульту; до питання про доцільність її застосування у гострий період /С.М. Винничук // Укр. мед. часопис. – 2004. – Т.39, №1. – С.52-61.
24. Петров В.И. Вариабельность повреждений нейронов и соотношение активностей изоформ нитроксидсинтазы при ишемии-реперфузии головного мозга у крыс / В.И. Петров, В.Б. Писарев, Э.А. Пономарев //Бюлл. экспер. биологии и медицины. – 2007. - Т. 144, № 11. – С. 495 – 500.
25. Савченкова Л.В. Гіпоксичний синдром: молекулярні механізми патогенезу та фармакотерапія / Л.В. Савченкова // Ліки.- 1998.- №2.- С.66-68.
26. Бульон В.В. Метаболические эффекты цитофлавина и пирацетама при острой экспериментальной ишемии мозга и в процессе его реперфузии /В.В.Бульон, Л.К. Хныченко, Н.А. Сапронов, А.Л. Коваленко// Успехи современного естествознания. – 2007. - №3. – С. 74 – 78.
27. Верещагин Н.В. Нейронаука и клиническая ангионеврология: проблемы гетерогенности ишемических поражений головного мозга /Н.В.Верещагин // Вестник РАМН. - 1993. - № 7. - С. 40-42.
28. Лук’янчук В.Д. Окисний гомеостаз мозку при ішемії мозку і досвід експериментальної фармакотерапії / В.Д. Лук’янчук, Л.В. Савченкова, О.Ю. Бібік // Журн. АМН України. – 2001.- Т. 7, №4. – С.647-659.
29. Бибик О.Ю. Пошук засобів медикаментозної профілактики гострої ішемії головного мозку / О.Ю. Бибик // Ліки.- 1999.- №2.- С.83-85.
30. Зозуля Ю.А. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная защита при патологии головного мозга / Ю.А. Зозуля, В.А. Боровой, Д.А.Сутковой М.: Знание-М, 2000.- 344 с.
31. Григорова І.А. Порушення прооксидантно-антиоксидантної системи, зміни фракцій фосфоліпідів в клітинних мембранах у хворих на ішемічний мозковий інсульт та їх медикаментозна корекція /І.А.Григорова // Клінічна фармація.- 1997.- Т.1,№1.-С.44-47.
32. Шульга О.М. Гіпотетична модель вегетативно-імунних взаємовідносин у хворих з гострими церебральними ішеміями / О.М. Шульга// Медичні перспективи.- 1999.- Т.4, №1.- С.31-35
33. Гусев Е.И. Ишемия головного мозга / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова - М.: Медицина, 2001 – 328 с
34. Iadecola C. Mechanisms of cerebral ischemic damage / C. Iadecola / In: Cerebral ischemia. - New Jersey: Humana Press, 1999. - P.30 – 33.
35. Yoshida S. Influence of transient ischemia on lipid-soluble antioxidants, free fatty acids and energy metabolites in rat brain / S. Yoshida, K. Abe// Brain Res. – 2002. – Vol.245, №5. – P.307-316.
36. Sheng H. Mice overexpressing extracellular superoxide dismutase have increased resistance to focal cerebral ischemia / H. Sheng, R.D. Bart, T.D.Oury, R.D. Pearlstein // Neuroscience.- 1999.- V.88, №1.- Р.185-191.
37. Vchihashi Y. Na+channеl block prevents the ishemia-induced rellease of norepinephrine from spinal cord slicesed / Y. Vchihashi, A. Bencsics, E.Umeda // Eur. J.Pharmacol.- 1998- №11.- Р.145-150.
38. Holmström T.H. C-jun supports ribosomal RNA processing and nucleolar localization of RNA helicase DDX21 / T.H. Holmström, A. Mialon, M.Kallio, Y. Nymalm //Journal of Biological Chemistry. – 2008. - №283. – Р. 7046-7053.
39. Dhar-Mascareno M. Hypoxia – reoxygenation – induced mitochondrial damage and apoptosis in humsn endothelial cells / M. Dhar-Mascareno, J.M.Cacramo // Free Radic. Biol. Med. – 2005. – Vol.38, №10. – P.1548-1554.
40. Akaike N. Distribution of different types of calcium channels in the brain structures / N. Akaike // Neurophysiology.- 1997.- V.29, №4-5.- Р.297-306.
41. Капля А.А. Чувствительность изоформ каталитической субъединицы Na/К-АТФазы мозга крыс к пероксидной модификации мембран /А.А.Капля // Укр. биохим. журн.- 1998.- Т.70, №4.- С.118-120.
42. Рудик Ю.С. Антагоністи кальцію: нові перспективи / Ю.С. Рудик // Клінічна фармація.- 1998.- Т.2, №3.- С.13-16.
43. Савченкова Л.В. Биохимические основы патогенеза гипоксического синдрома / Л.В. Савченкова // Укр. мед. альманах.- 1998.- №1.- С. 90-99.
44. Іщенко М.М. Вплив дилтіазему на системно-церебральну гемодинаміку та реологічні властивості крові у хворих на ішемічний інсульт на фоні атеросклеротичного ураження магістральних артерій голови /М.М.Іщенко, І.І. Гара //Лікарська справа.- 1995.- №9-10.- С.124-131
45. Болдырев А.А. Свободные радикалы в нормальном и ишемическом мозге / А.А. Болдырев, М.Л. Куклей // Нейрохимия. – 1996.- Т.13. – С.271-278.
46. Турпаев К.Т. Активные формы кислорода и регуляция активности генов (обзор) / К.Т. Турпаев// Биохимия. – 2002. – Т.67, №3. – С.339-352.
47. Halliwell B. Free radicals in biology and medicine /B. Halliwell, J.M.C.Gutteridje– Oxford Press, 1999. – 248p.
48. Halliwell B. Molecular Biology of Free Radicals in Human Diseases /B.Halliwell, O. Auroma– St. Lucia London: OICA Int, 1999. – 352p.
49. Болдырев А.А. Роль активных форм кислорода в жизнедеятельности нейрона / А.А. Болдырев // Успехи физиол. наук. – 2003. – Т.34, №3. – С.21-34.
50. Cao W. Oxygen free radical involvement in ischemia and reperfusion injury to brain / W. Cao, J.M. Carney// Neurosci. Lett. – 2000. – Vol.88, №4/ - P.233-238.
51. Бєленічев І.Ф. Антиоксидантна система захисту організму (огляд літератури) / І.Ф. Бєленічев, Ю.І. Губський, Є.Л. Левицький // Совр. пробл. токсикол. – 2002. - №3. – С.24-31.
52. Болдырев А.А. Введение в биохимию мембран /А.А.Болдырев – М.: Высшая школа, 1986. – С.77-78.
53. Witko-Sarsat V. Advamed oxidation protein products as a novel markers of oxidative stress in ischemia / V. Witko-Sarsat, M. Friedlander // J. Neurochem. – 2000. – Vol.22, №6. – P.342-350.
54. Владимирская Е.В. Механизмы апоптической гибели клеток /Е.В.Владимирская // Гематол. и трансфузиол. – 2002. – Т.47, №2. – С.35-40.
55. Buttini M. Induction of interleukin-1 beta m RNA after cerebral ischemia in the rat / M. Buttini, A. Sauter // Mol. Brain Res. – 2003, Vol.23, №7. - P.126-134.
56. Колесник Ю.М. Сигнальная роль активных форм кислорода в регуляции физиологических функций / Ю.М. Колесник, И.Ф.Беленичев, О.В. Ганчева // Патология. – 2005. – Т.2, №1. – С.4-10.
57. Губський Ю.І. Основні шляхи утворення активних форм кисню в нормі та при ішемічних патологіях / Ю.І. Губський, І.Ф. Бєленічев, С.І.Коваленко // Совр. пробл. токсикол. – 2004. - №2. – С.8-16.
58. Губский Ю.И. Токсическая гибель клетки: свободно-радикальное повреждение ДНК и апоптоз / Ю.И. Губский // Лікування та діагн. – 2001. – №4. – С.8-11.
59. Баснакьян А.Г. Апоптоз при травматическом повреждении спинного мозга: перспективы фармакологической коррекции / А.Г. Баснакьян, А.В. Басков, Н.Н. Соколов, И.А. Борщенко //Вопросы медицинской химии. – 2000. - № 5. – С. 23-25.
60. Vemuganti R. Inhibition of intercellular adhesion molecule-1 protein expression by antisense oligonucleotides is neuroprotective after transient middle cerebral artery occlusion in rat / R. Vemuganti, R.I. Dempsey, K.K.Bowen // Stroke. – 2004. – Vol.35, №1. – P.179-184.
61. Sinner C. Nitric oxide is involved in the modulation of serotonin release in rat locus coeruleus in vivo / C. Sinner, S.T. Kaehler, A. Philippu, N.Singewald // N. Pharmacol. – 2000. - Vol.61, №4. – P.276.
62. Дунаев В.В. Церебропротекторные эффекты антиоксидантов при нейроиммуноэндокринных нарушениях, связанных с токсическим действием кислородных радикалов / В.В. Дунаев, Ю.И. Губский, И.Ф.Беленичев // Совр. пробл. токсикол. – 2004. - №1. – С.33-39.
63. Бизенкова М.Н. Метаболические эффекты антиоксидантов в условиях острой гипоксической гипоксии /М.Н. Бизенкова, М.Г. Романцов, Н.П.Чеснокова //Фундаментальные исследования. – 2006. - №1. – С. 74 – 78.
64. Максимович Н.Е. Показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в плазме крови крыс с ишемией-реперфузией головного мозга при введении L-аргинина и различных ингибиторов NO-синтаз / Н.Е. Максимович, В.В. Зинчук, Д.А. Маслаков // Белорусский медицинский журнал. – 2004. - № 4. – C. 67 - 69.
65. Савченкова Л.В. Взаимосвязь между перекисным окислением липидов, антиоксидантной системой и содержанием цАМФ и цГМФ в организме животных при гипоксическом синдроме с гипертермией /Л.В.Савченкова // Укр. биохим. журн.- 1995.- №6.- С.102-105.
66. Савченкова Л.В. Современные представления о генезе гипоксического синдрома и принципах его фармакокоррекции (обзор литературы и собственных исследований) / Л.В. Савченкова, В.Д. Лукьянчук// Журн. АМН Украины.- 1997.- Т.№3, №4.- С.554-566.
67. Дунаев В.В. Церебропротективные эффекты антиоксидантов при нейродеструктивных нарушениях, обусловленных токсических действием кислородных радикалов / В.В. Дунаев, Ю.И. Губский, И.Ф.Беленичев // Современные проблемы токсикологии. - 2004. - N. 1. - С. 7-14.
68. Болдырев А.А. Окислительный стресс и мозг / А.А. Болдырев //Соросовский образовательный журнал. 2001. №4. с. 21-28.
69. Губский Ю.И. Токсикологические последствия окислительной модификации белков при различных патологических состояниях (обзор литературы) / Ю.И. Губский, И.Ф. Беленичев, Е.Л. Левицкий// Совр. пробл. токсикол. – 2005. - №3. – С.20-26.
70. Дубинина Е.Е. Окислительная модификация белков: окисление триптофана и образование битирозина в очищенных белках с использованием системы Фентона / Е.Е. Дубинина, С.В. Гавровская, Е.В. Кузьмич // Биохимия. – 2002. – Т.67, №3. – С.413-421.
71. Paul V.N. Рrooxidant role of histidine in hypoxic stressed mice and Fe3+-induced lipid peroxidation / V.N. Paul, K. Chopra, S.K. Kulkarni// Meth. and. Find. Exp. and Clin. Pharmacol. – 2000. – Vol.22, №7. – P.551-555.
72. Болдырев А.А. Функциональные взаимодействия между глутаматными рецепторами разных классов / А.А. Болдырев // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2000. – Т.130, №9. – С.244-251.
73. Лозовая Н.А. Увеличение вклада рецепторов N-метил-D-аспартатав в синаптическую передачу в зоне СА1 гиппокампа крыс после кратковременных периодов гипоксии/агликемии /Н.А. Лозовая, Т.Ш.Цинцадзе, М.В. Копаница // Нейрофизиология.- 1997.- Т.29, №1.- С.7-15.
74. Crozier R. BDNF modulation **of** NMDA receptors is **activity**-dependent /R.Crozier, C. Bi, Y. Han, M. Plummer //J Neurophysiol. – 2008. - №5. – Р.1152 – 1158.
75. Акопян В.П. Участие системы ГАМК в адаптационной перестройке мозгового кровообращения в условиях гипокинезии / В.П. Акопян // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2003. - №3. – С. 4 – 7.
76. Grabb M.C. Ischemic tolerance in murine cortical cell culture: critical role for NMDA receptors / M.C. Grabb, D.W. Choi// J. Neurosci.- 1999.- V.19, №5.-Р.1657-1662.
77. **Forward F.** Influence of Lipid-Soluble Gating Modifier Toxins on Sodium Influx in Neocortical Neurons. /**F. Forward.** //**Journal of Pharmacology And Experimental Therapeutics. – 2008 - №4. – Р. 108 – 138.**
78. Nakagawa Y. Cytotoxic effects of 3,4-methylenedioxy-N-alkylamphetamines, MDMA and its analogues, on isolated rat hepatocytes. /Y.Nakagawa, T. Suzuki, S. Tayama, H. Ishii, A. Ogata //Arch Toxicol. – 2008. - №6. – Р. 134 – 145.
79. Сирота Т.В. Энергетический метаболизм в структурах мозга крыс при воздействии каиновой кислотой на фронтальную кору / Т.В. Сирота, А.А. Шевченко, Д.С. Лебедев, В.И. Архипов // Бюлл. экспер. биологии и медицины. – 2007. - Т. 144, № 11. – С. 510 – 514.
80. Brasier D. J. Synapse-Specific Expression of Functional Presynaptic NMDA Receptors in Rat Somatosensory Cortex / D. J. Brasier, D. E. Feldman //J. Neurosci. – 2008. - №2. – Р. 2199 - 2211.
81. Nakamura T. Increased intracellular Ca2+ concentration in the hippocampal CA1 area during global ischemia and reperfusion in the rat: a possibile cause of delayed neuronal death / T. Nakamura, H. Minamisawa, Y. Katayama //Neuroscience.- 1999.- V.88, №1.- Р.57-67
82. Антонов С.М. Регуляция посредством Mg2+ блока NMDA - рецепторов нейротоксического действия глутамата на нейроны различных возрастов / С.М. Антонов, Е.В. Миронова, А.А. Лукина // Биол. мембраны - 2006. - Т.23, - № 2. - С. 129 – 138
83. Scimemi A. Anchors aweigh: NMDA receptors set sail from their presynaptic port /A. Scimemi //J. Physiol. – 2008. - №7. – Р. 586 - 588.
84. Gamelin L.Oxaliplatin-Related Neurotoxicity: Interest of Calcium-**Magnesium** Infusion and No Impact on Its Efficacy / L. Gamelin, M. Boisdron-Celle, A. Morel, A. L. Poirier, V. Berger //J. Clin. Oncol. – 2008. №3. – Р. 1188 - 1189.
85. Rouse D. J. Controlled Trial of **Magnesium** Sulfate for the Prevention of Cerebral Palsy / D. J. Rouse, D. G. Hirtz, E. Thom, M. W. //N. Engl. J. Med. – 2008. - №8. – Р. 895 - 905.
86. Сергеев В. П. Рецепторы физиологически активных веществ /В.П.Сергеев, Н. Л. Шимановский, В. И. Петров – Волгоград "Семь Ветров", 1999. –640 с.
87. [Liechti M.E](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=Search&Term=%22Liechti%20ME%22%5BAuthor%5D&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DiscoveryPanel.Pubmed_RVAbstractPlus). Role of the glutamatergic system in nicotine dependence : implications for the discovery and development of new pharmacological smoking cessation therapies / М.Е. [Liechti,](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=Search&Term=%22Liechti%20ME%22%5BAuthor%5D&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DiscoveryPanel.Pubmed_RVAbstractPlus) А. [Markou](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=Search&Term=%22Markou%20A%22%5BAuthor%5D&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DiscoveryPanel.Pubmed_RVAbstractPlus) // CNS Drugs. – 2008. - №22(9). – Р. 705 – 724.
88. Khosravani H. Prion protein attenuates excitotoxicity by inhibiting NMDA receptors / H. Khosravani, Y. Zhang, S.Tsutsui, S. Hameed //J. Cell Biol. – 2008. - №5. – Р. 551 - 565
89. Громова О.В. Роль и значение магния в патогенезе заболеваний нервной системы / О.В. Громова, А.А. Никонов// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2002. - Т. 102, - №. 12. - С. 62 - 66.
90. Скворцова В.И. Механизмы повреждающего действия церебральной ишемии и новые терапевтические стратеги / В.И. Скворцова // Журнал неврологи и психиатрии. – 2003. - №9. – С. 20 – 22.
91. Берлянд А.С. Доклиническая оценка фармакологической активности смешанного глутамата калия и магния / А.С. Берлянд, Ю.Ф. Крылов, А.Г.Муляр // Экспер. и клин. фармакол.-1997.- Т.60, №2. – С.16 – 19.
92. Degos V. **Neuroprotective** Strategies for the Neonatal /V. Degos, G. Loron, J. Mantz, P. Gressens //Brain Anesth. Analg. – 2008. - №8. – Р.1670 - 1680.
93. Liu М. 1325-Pos Strychnine Inhibition of Human 1 **Glycine** Receptors / М. Liu, J.Dilger //Biophys. J. – 2008. - №2. – Р. 1325 – 1326.
94. Kilb W. **Glycine** Receptors Mediate Excitation of Subplate Neurons in Neonatal Rat Cerebral Cortex /W. Kilb, I. L. Hanganu, A. Okabe, B. A. Sava //J Neurophysiol. – 2008. - №8. – Р. 698 - 707..
95. Baki L.Wild-Type But Not FAD Mutant Presenilin-1 Prevents Neuronal Degeneration by Promoting Phosphatidylinositol 3-Kinase **Neuroprotective** Signaling L. Baki, R. Neve, Z. Shao, J. Shioi, A. Georgakopoulos, N. Robakis //J. Neurosci. – 2008. - №1. – Р. 483 - 490.
96. Yanagitani S. Ischemia induces metallothion III expression neurons of rat brain / S. Yanagitani, H. Miyazaki, Y. Nakahashi //J.Life Sci. Article. - 1999.- V.64, №8.- Р.707-715.
97. Thoresen M. Lactat and pyruvate changes in the cerebral gray and white mather during posthypoic seizures in new born pigs / M. Thoresen, A.Hallstrom, A. Whitelow // Pediatr. Res.- 1998.-V.44, №5.-P.746-754.
98. Joseph J.A. Membrane and receptor modifications of oxidative stress vulnerbility in aging / J.A. Joseph, N. Denisova, D. Fisher // Ann. N.Y. Acad. Sci.- 1998.- V.858, №20.- Р.268-276.
99. Sheng H. Mice overexpressing extracellular superoxide dismutase have increased resistance to focal cerebral ischemia / H.Sheng, R.D. Bart, T.D.Oury, R.D. Pearlstein // Neuroscience.- 1999.- V.88, №1.- Р.185-191.
100. Vchihashi Y. Na+channеl block prevents the ishemia-induced rellease of norepinephrine from spinal cord slicesed / Y. Vchihashi, A. Bencsics, E.Umeda // Eur. J.Pharmacol.- 1998- №11.- Р.145-150.
101. Лазебник Л.Б. Коррекция магниевого дефицита при сердечно-сосудистой патологии / Л.Б. Лазебник, С.Л. Дроздова //Кардиология.- 1997.- №5.- С.103-104
102. Стукс И.Ю. Магний и кардиоваскулярная патология / И.Ю. Стукс //Кардиология.-1996.- №4.- С.74-76
103. Андрианова М.Ю. Магний и его баланс (обзор литературы) /М.Ю.Андрианова, И.И. Дементьева, А.Ю. Мальцева // Анестезиология и реаниматология. - 1995. - № 6. - С. 73 - 76.
104. Боброва Е.В. Регуляция обмена магния при эссенциальной гипертензии / Е.В. Боброва // Укр. кардіол. журн. - 1997. - № 4, вып.2. - C. 37 - 39.
105. Богослов Т.В. Применение комбинированных препаратов магния и пиридоксина (Магне - В6) при нарушениях ритма сердца у больных с первичным пролапсом митрального клапана / Т.В. Богослов // Укр. кардіол. журн. - 2002. - №. 1. - С. 64 - 68.
106. Громова О.А. Потенциирование нейропротекторной терапии у больных с ранними формами цереброваскулярной патологии препаратом Магне - В6 / О.А. Громова, А.Н. Галустян, А.А. Скоромец //Рос. педиатр. журнал. - 2005. - №. 1. - С. 30 - 35.
107. Коломиец В.В. Физиологические механизмы регуляции метаболизма магния / В.В. Коломиец, Е.В. Боброва // Укр. кардіол. журн. - 1998. - №4. - С. 54 - 58.
108. Сенчук А.Я. Роль препаратів магнію в лікуванні невиношування вагітності / А.Я. Сенчук, О.О. Михальский // Мистецтво лікування. - 2002. - № 4. - С. 64 - 66.
109. Чекман И.С. Магний в медицине / И.С. Чекман, Н.А. Горчакова, С.Л. Николай – Кишинев: Штиинца, 1992. - 102 с.
110. Школьникова М.А. Метаболизм магния и терапевтическое значение его препаратов / М.А. Школьникова, С.Н. Чупрова, А.А. Каменин - М.: Изд. Медпрактика, 2004. - 28 с.
111. Явелов И.С. Внутривенная инфузия магния при остром инфаркте миокарда / И.С. Явелов // Кардиология. - 1996. - Т.36. - № 10. - С.79 - 82.
112. Altura B.M. Magnesium metabolism and cardiovascular pathobiology /B.M.Altura, B.T. Altura // Magnesium Research, - 1995. - № 8 - P. 7 - 8.
113. Пескин А.В. Взаимодействие активного кислорода с ДНК (обзор) /А.В. Пескин // Биохимия. – 1997. – Т.62, вып.12. – С.1571-1578.
114. Щербакова И.В. Взаимосвязь воспалительных и аутоиммунных факторов при ишемическом инсульте / И.В. Щербакова, Т.П. Клюшник, С.А. Ермакова, Н.М. Ефремова, В.И. Скворцова //Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. – 2001 – вып. 4. – С. 23 – 26.
115. Манухина Е.Б. Стресс-лимитирующая система оксида азота /Е.Б.Манухина, И.Ю. Малышев // Рос. физиол. журн. им. И.М.Сеченова. – 2000. – Т.86, №10. – С.1283-1291.
116. Реутов В.П. Цикл окиси азота в организме млекопитающих /В.П.Реутов // Успехи биол. химии. – 1995. – Т. 35, № 3. – С. 189 – 228.
117. Маньковская И.Н. Активность маркерных ферментов клеточных мембран крыс при адаптации к гипоксической гипоксии /И.Н.Маньковская, Г.Л. Вавилова,О.Н. Харламова // Укр биохим.журн. - 1997.-Т.69, №2.-С.79-87.
118. Беленичев И.Ф. Фармакологическая нейропротекция постинсультных повреждений нейронов сенсомоторной зоны фронтальной коры и гиппокампа у крыс /И.Ф. Беленичев, И.В.Сидорова, В.В. Дунаев, М.А. Орловский // Экспер. и клин. фармакология. - 2006. - Т.69, - № 5. - С. 11 – 15.
119. Mezler M. Inhibitors **of** GlyT1 affect **glycine** transport via discrete binding sites /M. Mezler, W. Hornberger, R. Mueller, M. Schmidt, W. Amberg //Mol. Pharmacol. – 2008. - №9. – Р. 1124 – 1127.
120. Скворцова В.И. Механизмы повреждающего действия церебральной ишемии и новые терапевтические стратеги / В.И. Скворцова // Журнал неврологи и психиатрии им. С.С. Корсакова - 2003.- №9.- С.20-22.
121. Верещагин Е.И. Нейропротекция кетамином и допаминсберегающими препаратами в остром периоде черепно-мозговой травмы и терапии апаллического синдрома / Е.И. Верещагин, Р.С. Тарасов, С.В. Астраков, С.Г. Волков //Анестезиология и реаниматология. - 2004. - №4. - С.47-51.
122. Виноградов В.М. Фармакологическая защита мозга от гипоксии / В.М. Виноградов, Б.И. Криворучко // Психофармакология и биол. наркология. – 2001. - №1. – С.37-37.
123. Воронина Т.А. Гипоксия и память. Особенности эффектов и применения ноотропных препаратов / Т.А. Воронина // Вестн. РАМН. – 2000. - №9. – С.531-537.
124. Гарибова Т.Л. Эффект нооглютила у крыс с интрацеребральной посттравматической гематомой (гемморагическим инсультом) /Т.Л.Гарибова, И.П. Галаева, Т.А. Воронина //Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2003. - №3. – С. 18 – 22.
125. Луценко Р.В. Пірацетам, мекидол та церебролізин у корекції порушень обміну глюкози за умов гострого стресу / Р.В. Луценко //Ліки. – 2001. - №5-6. – С.97-100.
126. Ярош О.К. Комбінована дія аміналону та пірацетаму на процесі пам’яті й інші функції ЦНС / О.К.Ярош, О.Т. Дудко // Ліки. – 2003. - №1-2. – С.59-65.
127. Зленко О.Т. Корегуюча дія пірацетаму на ВНД та перекисне окислення ліпідів кори головного мозку під час стресорних ситуацій /О.Т.Зленко, О.М. Демченко, Т.А. Скочко-Волкова // Тез. доп. II Укр. наук. конфер з міжнар. участю «Актуальні проблеми клінічної фармакології» Вінниця, 1998. – С.42.
128. Савченкова Л.В. Деякі аспекти енергетичного обміну в тканині мозку при гіпоксичному синдромі та фармакокррекції / Л.В. Савченкова // Ліки. – 1999. - №3-4. – С.59-62.
129. Островская Р.У. Эволюция проблемы нейропротекции /Р.У.Островская, А.В. Гудашева, Т.А. Воронина // Экспер. и клин. фармакол. – 2003. – Т.66, №2. – С.32-37.
130. Ваизова О.Е. Влияние этомерзола на локальный мозговой кровоток и отек мозговой ткани в условиях хронической ишемии / О.Е. Ваизова, Т.М. Плотникова, М.Б. Плотников // Эксперим. и клиническая фармакология.-1994.- Т.57, №7.- С.25-27.
131. Григорова И.А. Патогенетические механизмы ишемического церебрального инсульта / И.А. Григорова // Лік.справа.- 1998.-№1.-С.58-65.
132. Іщенко М.М. Вплив дилтіазему на системно-церебральну гемодинаміку та реологічні властивості крові у хворих на ішемічний інсульт на фоні атеросклеротичного ураження магістральних артерій голови / Іщенко М.М., Гара І.І.//Лікарська справа.- 1995.- №9-10.- С.124-131.
133. Киреев М.М. Нуклеотидный фонд головного мозга крыс в восстановительном периоде после реанимации /М.М. Киреев, В.Д.Конвой, В.Г. Корпачев // Вопр. мед. химии.- 1990.- №2.- С.158-162.
134. Гусев Е.И. Клинико-нейрофизиологическое исследование влияния церебролизина на функциональное состояние головного мозга в остром и раннем восстановительном периодах ишемического инсульта /Е.И.Гусев, Г.С. Бурд, А.Б. Гехт // Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С.Корсакова.- 1994.- Т.94, №1.-С. 9-13
135. Іщенко М.М. Вплив дилтіазему на системно-церебральну гемодинаміку та реологічні властивості крові у хворих на ішемічний інсульт на фоні атеросклеротичного ураження магістральних артерій голови / М.М. Іщенко, І.І. Гара //Лікарська справа.- 1995.- №9-10.- С.124-131.
136. Бульон В.В. Метаболические эффекты пирацетама при экспериментальной ишемии головного мозга и в процессе его реперфузии /В.В. Бульон, Л.К. Хныченко, Н.А. Сапронов //Фундаментальные исследования. – 2007. - №4. – С. 57 – 63.
137. Гусев Е.И. Клинико-нейрофизиологическое исследование влияния церебролизина на функциональное состояние головного мозга в остром и раннем восстановительном периодах ишемического инсульта /Е.И.Гусев, Г.С. Бурд, А.Б. Гехт // Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. - 1994. - Т.94, №1. - С. 9-13.
138. Рудик Ю.С. Антагоністи кальцію: нові перспективи / Ю.С. Рудик //Клінічна фармація. - 1998. - Т.2, №3. - С.13-16.
139. Румянцева С.А. Комплексная антиоксидантная терапия реамбирином у больных с критическими состояниями неврологического генеза /С.А.Румянцева // Международный медицинский журнал. - 2002. - №2. - С.129-137.
140. Харкевич Д.А. Основные направления создания новых лекарственных средств /Д.А.Харкевич //Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2003. - Т.66, - № 3. - С. 74 - 79.
141. Залесский В.Н. Методы ранней диагностики апоптоза in vitro, in vivo для оценки хронических токсикантов / В.Н. Залесский, Н.В. Великая //Совр. пробл. токсикол. -2006. - №1. – С.78-82.
142. Вьюшина А.В. Перекисное окисление белков сыворотки крови у крыс, селектированных по скорости выработки условного рефлекса активного избегания в норме и при стрессе /А.В. Вьюшина, И.Г.Герасимова, М.А. Флеров // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2002. – Т.133, №3. – С.286-288.
143. Дубініна О.Ю. Окиснювальний стрес і окиснювальна модифікація білків / О.Ю. Дубініна // Мед. хімія. – 2001. – Т.3, №2. – С.5-11.
144. Бєленічев І.Ф. Продукти вільнорадикального окиснення та методи їх ідентифікації (огляд літератури) / І.Ф. Бєленічев, Е.Л. Левицький, Ю.І.Губський // Совр. пробл. токсикол. -2002. - №4. – С.9-14.
145. Гуськова Т.А. Опыт применения антиоксиданта эмоксипина в неврологии / Т.А. Гуськова // Мед.-фармац. вестн. – 1996. – Вып.3. – С.53-56.
146. Бєленічев І.Ф. Деякі аспекти антиоксидантної та протиішемічної дії нового потенційного препарату "Нітрокол" в умовах моделювання ішемічного і геморрагічного пошкодження головного мозку /І.Ф.Бєленічев, С. І. Коваленко, Н. В. Бухтіярова // Клінічна фармація. – 2001. – Т.5. - № 2. – С. 68-72.
147. Дунаев В. В. Фармако-биохимические аспекты противоишемического действия препарата тиотриазолин в условиях эксперимента / В.В. Дунаев, И.Ф. Беленичев, И.А. Мазур // Акт. питання фармац. та мед. науки і практ. – Запоріжжя. - 2002. – Випуск VIII. – С.73-82.
148. Дюмаев К. М. Антиоксиданты в профилактике и терапии патологии ЦНС / К. М. Дюмаев, Т. А. Воронина, Смирнов Л. Д.: М.: Медицина, 1995. - 415 с.
149. Морозова О. Г. Порушення біоенергетичного гомеостазу при хронічній судинній патології мозку та шляхів ії нормалізації /О.Г.Морозова // Клін. фармація. – 1998. – Т.2, №6. – С.19-21.
150. Нестерова Н.О. Нейропротективні ефекти 4-іліденгідразинохіназолінів в умовах моделювання судом та амнезії /Н.О.Нестерова, І. Ф. Бєленічев, С. І. Коваленко // Ліки. - 2004. - №1-2. - С.65-69.
151. Андреева Н. А. Нейропротективные эффекты ноотропного дипептида ГВС-11 при кислородно-глюкозной депривации, глутаматной токсичности и оксидативном стрессе in vitro /Н.А.Андреева, Е. А. Стельмашук // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 2000. – Т.130, №10. – С.418-421.
152. **Jones P.** Radical-free biology of oxidative stress /**P. Jones** //J Physiol Cell Physiol. – 2008. - №8. – Р. 283-290.
153. Лук'янчук В. Д. Пошук і експериментальне вивчення потенційних протигіпоксичних засобів /В.Д. Лук'янчук, Л.В. Савченкова, О.Д.Немятих // Метод. реком. – Київ: ДФЦ МОЗ України, 2002. – 26 с.
154. Суслина З. А. Антиоксидантная терапия при ишемическом инсульте / З. А. Суслина, Т. Н. Федорова, М. Ю. Максимова // Журн. неврол. и псих. – 2000. – Т.100, №10. – С.34-38.
155. Топчян А. В. Локальная ишемия мозга крыс, вызванная перевязкой средней мозговой артерии /А. В. Топчян, Р. С. Мирзоян, М.Г. Баласанян // Экспер. и клин. фармакол. – 1996. - Т.59, №5. - С.62-64.
156. Александрин В. В. Изменение локального мозгового кровотока при глобальной преходящей ишемии мозга у крыс /В.В. Александрин, Е.В.Луньшина, Р.С. Мирзоян // Методология флоуметрии. – 2002. - №6. – С. 143-149.
157. Floyd R. A. Antioxidants, oxidative stress and neurodegerative diseases /R. A. Floyd // PSEBM. - 1999. - Vol. 222, №1. - P.236-245.
158. Зленко О. Т. Вплив мелатоніну на процеси перекисного окислення ліпідів у різних відділах мозку в умовах гіпоксії / О.Т. Зленко, Т.А.Скочко-Волкова, О.Н. Демченко //Одеськ. мед. журн. – 2000. – Т.62, №6. – С.24-26.
159. Яснецов В.В. Фармакологическая коррекция мнестических расстройств, вызванных комплексным экстремальным воздействием у мышей с перевязанными общими сонными артериями /В. В. Яснецов, Ю. В. Иванов // Экспер. и клин. фармакол. – 2004. – Т.67, №5. – С.3-4.
160. Яковлева Е. В. Исследование эффективности семакса при глобальной ишемии мозга in vivo / Е. В. Яковлева, В. С. Кузенков, В. Н. Федоров //Бюлл. экспер. биол. и мед. – 1999. – Т.128, №8. – С.172-174.
161. Takagi S. M. Altered extracellular signal-regulated kinase signal transduction by the muscarinic acetylcholine and metabotropic glutamate receptors after cerebral ischemia /S.M. Takagi, S.M. Allan, F.M. Lee // J. Biol. Chem. – 2002. – Vol.277. – P.6382-6390.
162. Полевик И.В. Церебропротективные эффекты эмоксипина при моделировании мозговых сосудистых расстройств /И.В. Полевик //Фармакол. вісн. – 1999. - №5. – С.29-33.
163. Стефанов О.В. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) / О.В. Стефанов // Київ: «Авіацена», 2002. – 527с.
164. Яснецов В.В. Фармакологическая коррекция мнестических расстройств, вызванных комплексным экстремальным воздействием у мышей с перевязанными общими сонными артериями / В.В. Яснецов, Ю.В. Иванов // Экспер. и клин. фармакол. – 2004. – Т.67, №5. – С.3-4.
165. Ярош О.К. Метод відтворення інтрацеребральної геморагії у білих щурів / О.К. Ярош, С.В. Кириченко, С.П. Халіманчик // Кровообіг та гемостаз. – 2005. - №1. – С.77-80.
166. Hartman A. Cerebral ischemia and basic therapy / A. Hartman, F. Yatsu, E. Kushinsky – Berlin: Spriger-Verlag, 2000. – 514 p.
167. Головенко М.Я. Експериментальне вивчення ноотропної активності фармакологічних сполук / М.Я. Головенко // Метод. реком. – Київ: ДФЦ МОЗ України, 2002. – 26с.
168. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Д. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / Я. Буреш, О. Бурешова, Д. Хьюстон – М.: Высшая школа, 1991. – 527с.
169. McGrow C.P. Experimental Cerebral Infarction Effects of Pentobarbital in Mongolian Gerbils / C.P. McGrow // Arch. Neurol. - 1977. - Vol. 34, - №6. - P. 334-336.
170. Закс Л. Статистическое оценивание /Л. Закс – М.: Статистика. – 1976. – 598с.
171. Прохорова М.И. Современные методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен) /М.И. Прохорова – Л.: Изд-во Ленинградского университета. – 1982. – 272с.
172. Halliwell B. Free radical in Biology and Medicine /B. Halliwell, M.C.Yutteridge - Oxpord: Clarendon Press.- 1999.- 320 p.
173. Камышников В.С. Клинико–биохимическая лабораторная диагностика /В.С. Камышников – Минск. – 2003. -345с.
174. Чевари С.И. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах в клетки и метод определения ее в биологических материалах /С.И.Чевари, И. Секей // Лаб. дело. – 1988. - №11. – С.678-681.
175. Королюк М.А. Метод определения активности каталазы /М.А.Королюк, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова // Лаб. дело. – 1988. - №1. – С.16-19.
176. Горбунов Н.В. Активация образования окиси азота, опосредованная метаботропными глутаматными рецепторами в первичных культурах клеток- зерен мозжечка / Н.В. Горбунов // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1995. - №7. – С.40-48.
177. Патент № 13132 (Україна), МПК JOIN 33/48.- (UA). - №200509119 / Колесник Ю.М., Бєленічев І.Ф., Абрамов А.В., Павлов С.В. / Спосіб визначення активності ферменту NO- синтази в гомогенатах тканин. – Заявл. 27.09.2005.
178. Захарова Н.Б. Тонкослойная хромотография нуклеотидов эритроцитов на пластинках «Силуфол» /Н.Б. Захарова, В.И. Рубин //Лаб. дело. – 1980. - №12. – С.735-738.
179. Дунаев В.В. Изучение показателей метаболизма при экспериментальной ишемии тканей головного мозга /В.В. Дунаев, Л.С.Никоненко, И.Н. Бакшин, И.Ф. Беленичев // Фармакологическая коррекция гипоксических состояний: Материалы 2-ой всесоюзной конференции.- Часть 1. – Гродно, 1991.- С.149.
180. Асатиани В.С. Ферментные методы анализа. / В.С. Асатиани – М.: «Наука», 1969. – 739 с.
181. Зинченко И.Е. Креатинфосфокиназа в в спинномозговой жидкости у больных с инсультом в остром периоде / И.Е. Зинченко, В.И.Скорняков, Е.И. Калиничев // Журн. невропатол. и психиатрии им. С.С.Корсакова.- 1989. - №7. - С.92-95.
182. Коган В.С. Проблема анализа эндогенных продуктов перекисного окисления липидов. /В.С. Коган, О.Н. Орлов, Л.Л. Прилипко – М.: Медицина, 1986. – 287 с.
183. Андреева Л. И. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой /Л.И. Андреева, Л.А.Кожемякин, А.А. Кишкун // Лаб. дело. – 1988. - №11. – С. 41-46.
184. Пирс Э. Гистохимия. /Э.Пирс – М.: Изд-во иностр. литературы, 1962. – 962с.
185. Kolesnik Y.M. Image analysis system for quantitative immunofluorescence measurement /Y.M. Kolesnik, A.V.Abramov //Microscopy and Analysis. – 2002. - №5. – P.12-16.
186. Johnstone A.P. Immunochemistry. /A.P. Johnstone, M.W. Turner – Oxford.:Oxford University Press., 1997. – 286 p.
187. Беленичев И.Ф, Сидорова И.В., Дунаев В.В, Орловский М.А, Бухтиярова Н.В., Коваленко С.И. Фармакологическая нейропротекция постинсультных повреждений нейронов сенсомоторной зоны фронтальной коры и гиппокампа у крыс // Экспер. и клин. Фармакология. – 2006. – Т.69, №5. – С.11 – 15.
188. Shenouda S.K, Lord KC, McIlwain E, Lucchesi PA, Varner KJ. Ecstasy produces left ventricular dysfunction and oxidative stress in rats /S.K.Shenouda, K.C. Lord, E. McIlwain, P.A. Lucchesi, K.J. Varner //Cardiovasc Res. – 2008. - № 4. – Р. 233-240.
189. Baki L.Wild-Type But Not FAD Mutant Presenilin-1 Prevents Neuronal Degeneration by Promoting Phosphatidylinositol 3-Kinase **Neuroprotective** Signaling L. Baki, R. Neve, Z. Shao, J. Shioi, A. Georgakopoulos, N. Robakis //J. Neurosci. – 2008. - №1. – Р. 483 – 490
190. Kimura R. Protein kinase CK2 modulates synaptic plasticity by modification of synaptic NMDA receptors in the hippocampus / R. Kimura, N. Matsuki //J. Physiol. – 2008. - №7. – Р. 3195 – 3206
191. Яснецов В.В. Фармакологическая коррекция мнестических расстройств, вызванных комплексным экстремальным воздействием у мышей с перевязанными общими сонными артериями / В.В. Яснецов, Ю.В. Иванов // Экспер. и клин. фармакол. – 2004. – Т.67, №5. – С.3-4.
192. Дунаев В.В. Изучение показателей метаболизма при экспериментальной ишемии тканей головного мозга /В.В. Дунаев, Л.С.Никоненко, И.Н. Бакшин, И.Ф. Беленичев // Фармакологическая коррекция гипоксических состояний: Материалы 2-ой всесоюзной конференции.- Часть 1. – Гродно, 1991.- С.149.
193. Kelly T. Development and validation of a liquid chromatography-atmospheric pressure chemical ionization-tandem mass spectrometry method for simultaneous analysis of 10 amphetamine-, methamphetamine- and 3,4-methylenedioxymethamphetamine-related (MDMA) analytes in human meconium. / T. Kelly, T.R. Gray, M.A. Huestis //Technol Biomed Life Sci. – 2008. - №867(2). – Р. 194-204.
194. Виничук С.М. Метаболічна терапія ішемічного інсульту; до питання про доцільність її застосування у гострий період /С.М. Винничук // Укр. мед. часопис. – 2004. – Т.39, №1. – С.52-61.
195. Абакумов Г.З. Нарушение углеводного и фосфорного обмена в головном мозге крыс при острой гипоксии и коррекция его аденозином, никотинамидом и НАД / Г.З. Абакумов //Фармакологическая коррекция гипоксических состояний: Материалы 2-ой всесоюзной конференции.- Часть 1.-Гродно,1991.-С.127.
196. Зозуля Ю.А. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная защита при патологии головного мозга / Ю.А. Зозуля, В.А. Боровой, Д.А. Сутковой М.: Знание-М, 2000.- 344 с.
197. Кричун І.І. Зміни вмісту глюкози в крові, інсуліну та катехоламінів в еритроцитах у хворих в найгострішій фазі ішемічного інсульту /І.І.Кричун, Г.І. Конощук // Укр. мед.часопис.- 1999.- № 2.- С.153-155.
198. Вінничук С.М. Сучасні досягнення у вивченні патогенезу та лікуванні ішемічних порушень мозкового кровообігу / С.М. Вінничук / Актова промова 23 вересня 1998.- К., 1998.- 27 с.
199. Шульга О.М. Гіпотетична модель вегетативно-імунних взаємовідносин у хворих з гострими церебральними ішеміями / О.М. Шульга// Медичні перспективи.- 1999.- Т.4, №1.- С.31-35
200. Iadecola C. Mechanisms of cerebral ischemic damage / C. Iadecola / In: Cerebral ischemia. - New Jersey: Humana Press, 1999. - P.3-33.
201. Krieglstein J. Pharmacology of cerebral ischemia./ J.Krieglstein, H.Oberpichler-Schwenk – Stuttgart: Medpharm Scientific, 2000. – 548 p.
202. Yoshida S. Influence of transient ischemia on lipid-soluble antioxidants, free fatty acids and energy metabolites in rat brain / S. Yoshida, K. Abe// Brain Res. – 2002. – Vol.245, №5. – P.307-316.
203. Sheng H. Mice overexpressing extracellular superoxide dismutase have increased resistance to focal cerebral ischemia / H. Sheng, R.D. Bart, T.D.Oury, R.D. Pearlstein // Neuroscience.- 1999.- V.88, №1.- Р.185-191.
204. Pearce W.J. Mecanisms of hypoxic cerebral vasodilatation / W.J. Pearce // Pharmacol. Ther.- 1995.- V.65, № 1.- P.9-12.
205. Pjcerous M. Prognostic significance of cerebrospinal fluid cyclic adenosine monophosphate in neonatal asphyxia / M. Pjcerous, H.S. Bada, W. Yang // J. Pediatr.- 1999.- V.134, №1.- P.90-96.
206. Madry C. Supralinear potentiation of NR1/NR3A excitatory **glycine** receptors by Zn2+ and NR1 antagonist / C. Madry, H. Betz, J. Geiger, B. Laube //PNAS. – 2008. -№8. – Р. 12563 – 12568/
207. Crawford D. K. Roles for Loop 2 Residues of 1 **Glycine** Receptors in Agonist Activation / D. K. Crawford, D. I. Perkins, J. R. Trudell, Е. J. Bertaccini //J. Biol. Chem. – 2008. - № 7. – Р. 27698 – 27706/
208. Zhang X. ά2 Subunit Specificity of Cyclothiazide Inhibition on **Glycine** Receptors / X. Zhang, G. Sun, L. Liu, F. Yu, T. Xu //Mol. Pharmacol. – 2008. - №4. – Р. 1195 – 1202
209. Hashimoto K. CSF Serine Enantiomers and **Glycine** in the Study of Neurologic and Psychiatric Disorders / K. Hashimoto //Clin. Chem. – 2008. - №10. – Р. 1413 – 1414/
210. Liu М. 1325-Pos Strychnine Inhibition of Human 1 **Glycine** Receptors / М. Liu, J.Dilger //Biophys. J. – 2008. - №2. – Р. 1325 – 1326/
211. Zhang S.Cdk5 Regulates the Phosphorylation of Tyrosine 1472 NR2B and the Surface Expression of NMDA Receptors / S. Zhang, L. Edelmann, J. Liu, J. E. Crandall, A. Morabito //J. Neurosci. – 2008. - №1. – Р. 415 - 424
212. Rouse D. J. Controlled Trial of **Magnesium** Sulfate for the Prevention of Cerebral Palsy / D. J. Rouse, D. G. Hirtz, E. Thom, M. W. //N. Engl. J. Med. – 2008. - №8. – Р. 895 - 905
213. Tauskela J. S. Elevated synaptic activity preconditions neurons against an in vitro model of **Ischemia /** J. S. Tauskela, Н. Fang, M. Hewitt, E. Brunette, T. Ahuja **//**J. Biol. Chem. – 2008. - №9. – Р. 1074 – 1076
214. Touyz R. M. Transient receptor potential melastatin 6 and 7 channels, **magnesium** transport, and vascular biology: implications in hypertension / R. M. Touyz //Am J Physiol Heart Circ Physiol. – 2008. - №3. – Р.1103 - 1118
215. Cauli О.Acute liver failure-induced death of rats is delayed or prevented by blocking NMDA receptors in brain / О. Cauli, R. Rodrigo, J. Boix, B. Piedrafita //Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. – 2008. - №9. – Р. 503 - 511
216. Milton A. L. Intra-Amygdala and Systemic Antagonism of NMDA Receptors Prevents the Reconsolidation of Drug-Associated Memory and Impairs Subsequently Both Novel and Previously Acquired Drug-Seeking Behaviors /A.L.Milton, J. Lee, V. J. Butler, R. Gardner, B. Everitt //J. Neurosci. – 2008. - №8. – Р. 8230 - 8237
217. Scimemi A. Anchors aweigh: NMDA receptors set sail from their presynaptic port /A. Scimemi //J. Physiol. – 2008. - №7. – Р. 586 - 588
218. Morishita W. Mechanisms Underlying Dedepression of Synaptic NMDA Receptors in the Hippocampus / W. Morishita, R. C. Malenka//J Neurophysiol. – 2008. - №1. – Р. 254 - 263
219. Crozier R. BDNF modulation **of** NMDA receptors is **activity**-dependent /R.Crozier, C. Bi, Y. Han, M. Plummer //J Neurophysiol. – 2008. - №5. – Р.1152 – 1158
220. Tauskela J.Elevated synaptic **activity** preconditions neurons against an in vitro model **of** Ischemia / J. Tauskela, Н. Fang, M. Hewitt, E. Brunette //J. Biol. Chem. - 2008. - №6. – Р.1074 – 1077
221. Madry C. Supralinear potentiation of NR1/NR3A excitatory **glycine** receptors by Zn2+ and NR1 antagonist / C. Madry, H. Betz, J. Geiger, B. Laube //PNAS. – 2008. -№8. – Р. 12563 – 12568.

Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>