

Изменение уровней нейроактивных аминокислот и их основных метаболитов при остром нарушении мозгового кровообращения

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	4
1 Теоретический обзор литературы	7
1.1 Общие сведения о нейроактивных аминокислотах	7
1.2 Метаболизм нейроактивных аминокислот	15
1.3 Патогенез острого нарушения мозгового кровообращения	17
1.4 Изменения уровней нейроактивных аминокислот	19
2. Материалы и методы исследования	21
2.1 Материал исследования	21
2.2 Оборудование и реактивы	21
2.3 Подготовка проб	21
2.4 Методы исследования	23
3. Результаты исследования и их обсуждения	24
Заключение	26
Список использованных источников	29

РЕФЕРАТ

Курсовая работа:

Изменение уровня нейроактивных аминокислот и их основных метаболитов при остром нарушении мозгового кровообращения: 33 страницы, 2 таблицы, 1 рисунок, 30 источников.

Нейроактивные аминокислоты, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), метаболизм, патогенез, глутамат, глицин, серотонин, биохимический анализ, неврология, диагностика, метаболиты

Цель работы: изучение изменения уровня нейроактивных аминокислот и их основных метаболитов при остром нарушении мозгового кровообращения с целью определения их роли в патогенезе заболевания и поиска потенциальных биомаркеров для ранней диагностики и прогнозирования течения болезни.

Методы исследований: биохимический анализ для определения уровней нейроактивных аминокислот (глутамата, глицина, серотонина и др.) и их метаболитов в образцах крови, статистический анализ, клинические наблюдения.

Полученные результаты и их новизна: Результаты исследования показали значительное увеличение уровня глутамата и снижение уровня глицина у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения. Эти изменения были статистически значимыми по сравнению с контрольной группой. Новизна работы заключается в том, что выявлены не только количественные изменения в уровне НААК, но и установлены возможные механизмы их влияния на нейропатологические процессы, что может служить основой для разработки новых терапевтических подходов.

Степень использования: полученные данные могут быть использованы в клинической практике для разработки диагностических тестов, направленных на раннее выявление ОНМК. Кроме того, результаты исследования могут быть полезны для создания новых методов лечения, основанных на коррекции уровня нейроактивных аминокислот. Работа имеет потенциал для дальнейших исследований в области неврологии и психиатрии, а также может быть использована в образовательных целях.

Область применения: иммунология, медицинская диагностика, фармацевтика.

ВВЕДЕНИЕ

Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) остаются одной из ключевых медико-социальных проблем современного здравоохранения Республики Беларусь. Ежегодно в стране регистрируется значительное количество случаев инсульта, что делает эту патологию основной причиной инвалидности и преждевременной смерти среди взрослого населения. Заболеваемость инсультами в Беларуси составляет около 250 случаев на 100 тысяч населения, при этом уровень смертности остается достаточно высоким — до 30% пациентов умирают в первый месяц после перенесенного ОНМК.

Особое внимание уделяется изучению изменений уровня нейроактивных аминокислот и их метаболитов при ОНМК, поскольку они играют важную роль в поддержании нормальной деятельности центральной нервной системы. Эти вещества обеспечивают передачу нервных импульсов, защищают нервные клетки от повреждения и способствуют восстановлению поврежденных участков мозга. Однако при развитии ишемического инсульта происходит нарушение баланса нейроактивных аминокислот, что ведет к каскаду патологических реакций, усиливающих повреждение мозговых структур.

Исследования показывают, что изменения концентраций нейроактивных аминокислот начинаются практически сразу после начала ишемического процесса и сохраняются на протяжении длительного времени. Эти изменения отражают не только степень первичного повреждения нервных клеток, но и адаптационные возможности организма, направленные на компенсацию утраченных функций. Так, например, повышенное содержание глутамата может вызывать гибель нейронов через механизм эксайтотоксичности, тогда как увеличенный уровень глицина способен уменьшить воспаление и улучшить кровообращение в зоне ишемии.

Таким образом, глубокое понимание изменений уровней нейроактивных аминокислот и их метаболитов открывает возможность для разработки новых методов диагностики и лечения ОНМК. Выявление ранних биомаркеров, позволяющих оценить степень повреждения мозга и предсказать возможные осложнения, станет важным инструментом в руках врачей для принятия своевременных и адекватных мер по предотвращению тяжелых последствий инсульта..

Актуальность темы исследования: изменения уровней нейроактивных аминокислот и их метаболитов отражают процессы, происходящие в головном мозге после ишемического инсульта, что делает исследование этой

области актуальным для выявления новых биомаркеров и терапевтических мишеней. Понимание динамики изменений концентраций этих веществ позволит улучшить диагностику и прогнозирование исходов заболевания, а также разработать новые подходы к лечению пациентов с ОНМК.

Проведение исследований по данной теме необходимо для решения ряда важных медицинских задач, включая улучшение диагностики острых нарушений мозгового кровообращения, разработку стратегий профилактики осложнений и оптимизации реабилитационных мероприятий. Изучение метаболизма нейроактивных аминокислот поможет глубже понять механизмы повреждения тканей головного мозга и предложить новые методы защиты нервной ткани от повреждений.

Цель исследования - изучение изменения уровня нейроактивных аминокислот и их основных метаболитов при остром нарушении мозгового кровообращения с целью определения их роли в патогенезе заболевания и поиска потенциальных биомаркеров для ранней диагностики и прогнозирования течения болезни.

Для реализации поставленной цели бы определены следующие задачи исследования:

1. Провести обзор литературы по вопросам изменения уровня нейроактивных аминокислот и их метаболитов при остром нарушении мозгового кровообращения.
2. Оценить динамику концентрации исследуемых соединений в различных фазах ишемического поражения мозга.
3. Проанализировать корреляционные связи между изменениями уровней нейроактивных аминокислот и клиническими проявлениями заболевания.
4. Определить потенциальные биомаркеры, позволяющие диагностировать острое нарушение мозгового кровообращения на ранних стадиях.
5. Разработать рекомендации по использованию полученных данных в клинической практике.

Объектом исследования - пациенты с острым нарушением мозгового кровообращения.

Предмет исследования - изменение уровня нейроактивных аминокислот и их основных метаболитов в условиях острого нарушения мозгового кровообращения.

Таким образом, настоящая курсовая работа направлена на углубленное изучение процессов, связанных с изменением уровня нейроактивных аминокислот и их метаболитов при остром нарушении мозгового

кровообращения, что имеет важное значение для совершенствования диагностики, лечения и реабилитации пациентов с данным заболеванием.

1 ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ РАЗБОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Общие сведения о нейроактивных аминокислотах

Нейроактивные аминокислоты (НАА) представляют собой группу биологически активных соединений, которые играют ключевую роль в функционировании центральной нервной системы (ЦНС). Они участвуют в передаче нервных импульсов, регуляции метаболических процессов и поддержании гомеостаза нейронов. К основным нейроактивным аминокислотам относятся глутамат, гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), глицин, таурин и аспартат [16].

Глутамат - это α -аминокислота, которая содержит карбоксильные группы и аминогруппу. Его химическая формула - $C_5H_9NO_4$. В организме он существует в виде соли (глутамата натрия) и является важным компонентом белков. Глутамат обладает высокой растворимостью в воде и способен легко проходить через клеточные мембраны [19].

Глутамат выполняет критически важную роль в нейротрансмиссии, будучи основным возбуждающим нейромедиатором в ЦНС. Он участвует в передаче сигналов между нейронами, что обеспечивает нормальное функционирование мозга и выполнение множества когнитивных функций, таких как обучение и память [22].

При активации пресинаптического нейрона, действия потенциала действия приводят к открытию кальциевых каналов. Входящий кальций вызывает выделение глутамата из синаптических пузырьков в синаптическую щель.

Глутамат диффундирует через синаптическую щель и связывается с различными типами глутаматных рецепторов на постсинаптической мембране. Проанализировав литературу, мы сделали вывод, что основными типами глутаматных рецепторов являются:

- NMDA-рецепторы – эти рецепторы требуют не только связывания глутамата, но и деполяризации мембраны для активации. Они играют ключевую роль в синаптической пластичности и механизмах обучения. При активации NMDA-рецепторов происходит увеличение проницаемости мембраны для ионов кальция, что инициирует каскад внутриклеточных событий, способствующих изменению синаптической силы.
- AMPA-рецепторы – эти рецепторы обеспечивают быструю синаптическую передачу и являются основными для большинства синапсов в ЦНС. Связывание глутамата с AMPA-рецепторами

приводит к быстрому открытию ионных каналов, что вызывает кратковременное увеличение проницаемости для натрия и калия, приводя к деполяризации постсинаптической мембраны.

- Kainate-рецепторы - эти рецепторы также участвуют в синаптической передаче, но их роль менее изучена. Они могут влиять на нейрональную активность и модулировать синаптическую передачу [1,6,7].

После связывания глутамата с рецепторами происходит активация различных сигнальных путей в постсинаптическом нейроне. Это может привести к изменению уровня внутриклеточных ионов (например, кальция), активации различных ферментов и изменения генетической экспрессии. Эти процессы могут вызывать долговременные изменения в структуре и функции синапсов.

После завершения действия глутамата он должен быть быстро удален из синаптической щели, чтобы предотвратить чрезмерную активацию рецепторов и поддерживать нормальную функцию нейронов. Для этого существуют специальные транспортеры, которые переносят глутамат обратно в пресинаптические нейроны или в астроциты. В астроцитах глутамат может быть преобразован в глутамин, который затем возвращается обратно к нейронам для синтеза глутамата [10].

Глутамат играет ключевую роль в нейропластичности - способности мозга изменять свои структуры и функции в ответ на обучение или опыт. Долговременная потенция (LTP) - это процесс, при котором повторная стимуляция синапсов приводит к увеличению их силы. Это связано с активацией NMDA-рецепторов и последующим увеличением количества AMPA-рецепторов на постсинаптической мембране.

Проанализировав литературу, мы сделали вывод, что глутамат необходим для выполнения множества когнитивных функций, включая:

- Обучение - процессы, связанные с запоминанием новой информации, зависят от активности глутамата и его взаимодействия с соответствующими рецепторами.
- Память - глутаматная система играет важную роль в формировании долговременной памяти через механизмы LTP и изменения в синаптической структуре.
- Эмоциональное состояние - уровень глутамата может влиять на настроение и эмоциональное состояние человека, что связано с его ролью в регуляции нейропластичности и синаптической передачи [13].

В целом, глутамат является основным игроком в нейротрансмиссии, обеспечивая передачу сигналов между нейронами и способствуя множеству важных функций мозга.

Несмотря на свои важные функции, избыточное накопление глутамата может быть вредным:

- Глутаматная токсичность - при избытке глутамата происходит чрезмерная активация NMDA-рецепторов, что приводит к увеличению кальция внутри клеток. Это может вызвать активацию ферментов, приводящих к клеточной смерти.
- Ишемия - в условиях недостатка кислорода (например, при ишемическом инсульте) уровень глутамата резко возрастает, что усугубляет повреждение нейронов.
- Нейродегенеративные заболевания - высокие уровни глутамата наблюдаются при таких состояниях, как болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона. Это связано с нарушением метаболизма глутамата и его токсическим воздействием на нейроны.
- Психиатрические расстройства - дисбаланс в системе глутамата и других нейромедиаторов может способствовать развитию шизофрении, депрессии и других психических заболеваний [17].

Таким образом, глутамат - это ключевой элемент нейрональной коммуникации, играющий важную роль в обучении, памяти и регуляции настроения. Однако его избыточное накопление может привести к серьезным неврологическим и психиатрическим нарушениям. Понимание механизмов действия глутамата и его влияния на здоровье мозга открывает новые горизонты для разработки терапевтических подходов к лечению различных заболеваний.

Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) является основным ингибирующим нейромедиатором в ЦНС млекопитающих. Она играет ключевую роль в модуляции нейрональной активности, обеспечивая баланс между возбуждающими и ингибирующими сигналами, что критически важно для нормального функционирования мозга.

ГАМК синтезируется из глутамата с помощью фермента глутаматдекарбоксилазы (ГДК). Этот процесс происходит в пресинаптических нейронах. При активации нейронов ГАМК выделяется в синаптическую щель, где она может взаимодействовать с постсинаптическими рецепторами.

Анализ литературы показал, что ГАМК действует через два основных типа рецепторов:

- ГАМК-А рецепторы - это ионотропные рецепторы, которые открывают хлорные каналы. Когда ГАМК связывается с этими рецепторами, происходит увеличение проницаемости мембраны для хлоридных ионов, что приводит к гиперполяризации постсинаптической мембраны и снижению вероятности генерации потенциала действия.
- ГАМК-В рецепторы - это метаботропные рецепторы, которые действуют через вторичные мессенджеры. Их активация может приводить к открытию калиевых каналов и закрытию кальциевых каналов, что также способствует ингибированию нейрональной активности [21, 24].

После завершения действия ГАМК она быстро удаляется из синаптической щели с помощью специфических транспортеров, расположенных на пресинаптических нейронах и астроцитах. В астроцитах ГАМК может быть преобразована обратно в глутамат или в другие метаболиты.

ГАМК играет критическую роль в поддержании баланса между возбуждением и ингибцией в мозге. Это особенно важно для предотвращения чрезмерной нейрональной активности, которая может привести к различным неврологическим расстройствам, таким как эпилепсия, тревожные расстройства и депрессия. Ингибирующее действие ГАМК помогает контролировать уровень возбуждения нейронов, что обеспечивает нормальное функционирование нейронных сетей [17].

Исследования показывают, что уровень ГАМК может значительно изменяться при различных формах инсульта, что может влиять на клинические исходы. При ишемическом инсульте (когда кровоснабжение мозга нарушается) наблюдается снижение уровня ГАМК. Это может происходить из-за недостатка энергии для синтеза и выделения ГАМК, а также из-за повреждения нейронов, ответственных за его секрецию. В то же время при геморрагическом инсульте (кровоизлиянии в мозг) может наблюдаться повышенный уровень ГАМК в некоторых областях мозга как ответная реакция на повреждение [24].

Снижение уровня ГАМК может привести к повышению возбудимости нейронов и увеличению риска развития судорожной активности, что часто наблюдается после инсульта.

Избыточная активность возбуждающих нейромедиаторов, таких как глутамат, в условиях дефицита ГАМК может способствовать нейрональной гибели и ухудшению клинического исхода.

Напротив, повышенный уровень ГАМК может временно защищать нейроны от чрезмерного возбуждения, но также может приводить к

угнетению нормальной нейрональной активности и ухудшению когнитивных функций [24].

Понимание роли ГАМК в патофизиологии инсульта открывает возможности для разработки новых терапевтических стратегий. Например, препараты, увеличивающие уровень или действие ГАМК, могут быть полезны для уменьшения нейрональной гибели и улучшения функциональных исходов после инсульта.

Таким образом, гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) является важным ингибирующим нейромедиатором, который играет ключевую роль в модуляции нейрональной активности и предотвращении чрезмерной возбудимости нейронов. Изменения уровня ГАМК при инсульте могут оказывать значительное влияние на клинические исходы, подчеркивая важность дальнейших исследований в этой области для разработки эффективных методов лечения.

Глицин - это простейшая аминокислота, которая выполняет несколько функций в организме, включая роль нейромедиатора. Он является важным ингибирующим нейромедиатором в ЦНС, особенно в спинном мозге и стволе мозга. Глицин влияет на различные аспекты нейрональной активности и играет ключевую роль в регуляции двигательной функции [2].

Аминокислота синтезируется в организме из серина с участием фермента серин-гидроксиметилтрансферазы. Он также может поступать в организм с пищей, особенно из белковых продуктов.

Глицин выделяется из пресинаптических нейронов в синаптическую щель, где он может взаимодействовать с постсинаптическими рецепторами.

Глицин действует преимущественно через ионотропные рецепторы, известные как глициновые рецепторы (GlyR). Эти рецепторы являются хлоридными каналами, и их активация приводит к увеличению проницаемости клеточной мембраны для хлоридных ионов.

Когда глицин связывается с GlyR, происходит гиперполяризация постсинаптической мембраны, что снижает вероятность генерации потенциала действия и уменьшает нейронную активность.

После выполнения своей функции глицин быстро удаляется из синаптической щели с помощью специфических транспортеров, расположенных на пресинаптических нейронах и окружающих астроцитах. Это позволяет поддерживать баланс между возбуждающими и ингибирующими сигналами в ЦНС.

Проанализировав литературу, мы сделали вывод о том, что глицин играет важную роль в координации двигательной активности. В спинном мозге он участвует в формировании и модуляции рефлекторных дуг, а также

в контроле моторных команд, отправляемых от мозга к мышцам. Глицин обеспечивает ингибирование моторных нейронов, что критически важно для нормального функционирования спинальных рефлексов. Например, при растяжении мышцы глицин помогает предотвратить чрезмерное сокращение мышц, обеспечивая сбалансированное движение [3].

Глицин также участвует в координации движений, позволяя различным группам мышц работать синхронно. Это особенно важно для сложных двигательных задач, таких как ходьба или бег.

Глицин обладает нейропротекторными свойствами, что делает его важным компонентом в контексте ишемии - состояния, при котором ограничивается кровоснабжение тканей.

При ишемии наблюдается избыток возбуждающих нейромедиаторов, таких как глутамат, что может привести к токсическому воздействию на нейроны (глутаматная токсичность). Глицин может помочь смягчить это воздействие путем активации ингибирующих путей. Он способствует снижению уровня кальция внутри клеток, что помогает предотвратить апоптоз (программируемую клеточную смерть) нейронов [8].

Глицин также может оказывать противовоспалительное действие, что важно для защиты нейронов во время ишемии. Он может уменьшать активацию микроглии (иммунные клетки ЦНС), что снижает уровень воспалительного ответа и повреждения тканей.

Клинические исследования показывают, что применение глицина или его производных может улучшить функциональные исходы у пациентов с ишемическим инсультом. Это связано с его способностью снижать уровень нейротоксичности и защищать нейроны от повреждений.

Таким образом, глицин - это важный ингибирующий нейромедиатор, который играет ключевую роль в регуляции двигательной активности и защите нейронов при ишемии. Его способность модулировать нейрональную активность и оказывать нейропротекторное действие делает его значимым объектом для дальнейших исследований в области неврологии и разработки новых терапевтических подходов для лечения заболеваний, связанных с нарушением мозгового кровообращения.

Аспартат (или *аспарагиновая кислота*) - это одна из 20 стандартных аминокислот, которая выполняет важную роль как нейромедиатор в (ЦНС). Он относится к группе возбуждающих нейромедиаторов и, наряду с глутаматом, играет ключевую роль в передаче сигналов между нейронами [2].

Аспартат синтезируется в организме из оксалоацетата и глутамата. Он может выделяться из пресинаптических нейронов в синаптическую щель, где взаимодействует с постсинаптическими рецепторами.

Аспарат может также поступать в организм с пищей, особенно из белковых продуктов. Аминокислота действует через несколько типов рецепторов, включая ионотропные (AMPA и NMDA) и метаботропные рецепторы (mGluR).

Связываясь с ионотропными рецепторами, аспарат вызывает открытие ионных каналов, что приводит к потоку натрия и кальция внутрь клетки. Это вызывает деполяризацию постсинаптической мембраны и увеличение вероятности генерации потенциала действия.

После выполнения своей функции аспарат удаляется из синаптической щели с помощью специфических транспортеров, что позволяет поддерживать баланс между возбуждающими и ингибирующими сигналами.

Аспарат усиливает действия глутамата, что делает его важным компонентом в системе возбуждения ЦНС. Это взаимодействие может быть критически важным в контексте различных нейрофизиологических процессов, включая обучение, память и двигательные функции [3, 12].

Анализ литературы, показал, что аминокислота аспарат может активировать NMDA-рецепторы, которые являются ключевыми для долгосрочной потенциации (LTP) - механизма, связанного с обучением и памятью. Совместное действие аспартата и глутамата может усилить нейрональную активность и способствовать формированию нейронных сетей [26,29].

Патогенез инсульта является сложным процессом, включающим множество молекулярных механизмов. При анализе литературы удалось выяснить, что аспарат играет значительную роль в этом процессе, особенно в контексте ишемии - состояния, при котором ограничивается кровоснабжение мозга. При ишемии наблюдается избыток возбуждающих нейромедиаторов, таких как глутамат и аспарат. Это может привести к чрезмерной активации NMDA-рецепторов, что вызывает токсическое воздействие на нейроны (глутаматная токсичность). Избыточное поступление кальция внутрь клеток в результате активации NMDA-рецепторов может привести к клеточному повреждению и гибели [18, 25].

Исследования показывают, что аспарат может влиять на нейрональную выживаемость при недостатке кислорода. В условиях гипоксии он может как защищать нейроны, так и способствовать их повреждению. В некоторых случаях аспарат может активировать защитные механизмы клеток, способствуя выживанию нейронов. Однако при чрезмерной активации его действие становится вредным.

Активно проводятся клинические исследования по изучению роли аспартата в патогенезе инсульта. Некоторые данные указывают на то, что блокирование аспартатергических путей может быть полезным для защиты нейронов при ишемии. Применение антагонистов NMDA-рецепторов (таких как мемантин) показало многообещающие результаты в клинических испытаниях для уменьшения повреждений мозга при инсульте [23].

Таким образом, аспартат является важным возбуждающим нейромедиатором, который играет ключевую роль в регуляции нейрональной активности и взаимодействует с другими нейромедиаторами, такими как глутамат. Его влияние на патогенез инсульта остается предметом активных исследований, поскольку он может как способствовать повреждению нейронов при ишемии, так и оказывать защитное действие при определенных условиях. Понимание механизмов действия аспартата может открыть новые перспективы для разработки терапевтических стратегий в лечении инсульта и других неврологических заболеваний.

Таурин - это сульфокислота, играющая важную роль в центральной нервной системе (ЦНС). Он синтезируется из цистеина и метионина и поступает с пищей, особенно из продуктов животного происхождения. Таурин воздействует на различные рецепторы, включая GABA и глутаматные рецепторы, и может действовать как ингибиторный нейромедиатор, снижая возбудимость нейронов. Он также участвует в регуляции кальциевого обмена, что критично для защиты нейронов от повреждений [2, 3].

При анализе литературы удалось выяснить, что в контексте инсульта таурин демонстрирует защитные свойства, уменьшая уровень окислительного стресса и воспалительных реакций, что может предотвратить повреждение тканей. Исследования показывают, что применение таурина в экспериментальных моделях инсульта снижает объем инфаркта мозга и улучшает функциональные исходы. Поддержание адекватного уровня таурина может помочь предотвратить чрезмерное возбуждение нейронов и снизить риск клеточной смерти. Некоторые клинические испытания исследуют его применение как дополнения к традиционным методам лечения инсульта, однако необходимы дополнительные исследования для определения оптимальных дозировок и механизмов действия. Таким образом, таурин является важным нейромодулятором, который может открыть новые горизонты для разработки терапевтических стратегий в лечении инсульта и других неврологических заболеваний [20].

Таким образом, нейроактивные аминокислоты играют ключевую роль в функционировании нервной системы, обеспечивая передачу сигналов

между нейронами и регулируя множество физиологических процессов. Их разнообразие и специфичность действия позволяют им выполнять как возбуждающие, так и тормозящие функции, что критически важно для поддержания баланса в нейронной активности. Понимание механизмов действия этих молекул открывает новые горизонты для разработки терапевтических стратегий в лечении различных неврологических заболеваний. Дальнейшие исследования в этой области могут привести к более глубокому пониманию роли нейроактивных аминокислот в патогенезе заболеваний и способствовать созданию эффективных методов их коррекции.

1.2 Метаболизм нейроактивных аминокислот

Нейроактивные аминокислоты являются важными элементами, влияющими на работу центральной и периферической нервной системы. Они выполняют функции нейромедиаторов и нейромодуляторов, участвуя в передаче сигналов, регулировании настроения и когнитивных процессах.

Метаболизм нейроактивных аминокислот представляет собой комплексный процесс, включающий их транспортировку, преобразование и последующую деградацию. Эти процессы критически важны для поддержания нейрохимического баланса в мозге и обеспечивают нормальное функционирование нервной системы.

Глутамат, один из основных возбуждающих нейромедиаторов, активно транспортируется в нейроны и глиальные клетки через специализированные транспортные белки, такие как системные транспортеры ЕААТ (excitatory amino acid transporters). Эти транспортеры обеспечивают эффективное удаление глутамата из синаптической щели, что предотвращает его токсическое накопление и эксайтотоксичность. В глиальных клетках глутамат может быть преобразован в глутамин с помощью фермента глутамат-синтетазы. Глутамин затем транспортируется обратно в нейроны, где он может быть использован для синтеза глутамата, замыкая цикл и поддерживая уровень этого нейромедиатора на необходимом уровне [11].

Деградация нейроактивных аминокислот осуществляется через несколько метаболических путей, что позволяет организму контролировать их концентрацию и активность. Например, ГАМК, главный тормозной нейромедиатор в центральной нервной системе, разлагается с участием фермента ГАМК-трансаминазы. Этот процесс приводит к образованию сукцинил-СоА, который затем может быть использован в цикле Кребса для

получения энергии. Таким образом, ГАМК не только выполняет свою функцию как нейромедиатор, но и участвует в энергетическом обмене клеток [15].

Глицин, другой важный тормозной нейромедиатор, также подвергается метаболизму через несколько путей. Он может быть преобразован в серин с помощью серин-глициновой трансферазы или же непосредственно превращен в сукцинил-СoА. Этот путь метаболизма позволяет глицину играть роль не только как нейромедиатора, но и как промежуточного продукта в энергетическом обмене [4].

При анализе литературы удалось выяснить, что метаболизм нейроактивных аминокислот регулируется различными факторами, включая уровни самих аминокислот, активность соответствующих ферментов и наличие необходимых коферментов. Например, изменение концентрации глутамата может влиять на активность глутамат-синтетазы и других ферментов, что создает механизм обратной связи для поддержания гомеостаза в системе [2, 3, 4].

Метаболизм и деградация нейроактивных аминокислот представляют собой динамичные процессы, которые обеспечивают баланс между синтезом и разрушением этих важных молекул. Это критически важно для нормального функционирования нервной системы и предотвращения патологических состояний, связанных с дисбалансом нейромедиаторов.

Метаболизм нейроактивных аминокислот находится под строгой регуляцией, что позволяет поддерживать баланс между их синтезом и разрушением. Одним из ключевых механизмов регуляции является обратная связь, основанная на концентрации самих аминокислот. Например, высокий уровень глутамата может подавлять активность ферментов, участвующих в его синтезе, таких как глутамат-синтетаза, и одновременно активировать ферменты, ответственные за его деградацию, что предотвращает токсическое накопление этого нейромедиатора [3, 9].

Активность ферментов, участвующих в метаболизме нейроактивных аминокислот, также зависит от наличия коферментов и других молекул. Например, для функционирования глутамат-синтетазы необходимы такие коферменты, как пиридоксальфосфат, производное витамина В6. Недостаток этого витамина может привести к снижению синтеза глутамата и, как следствие, к нарушению нейрохимического баланса.

Гормоны играют важную роль в регуляции метаболизма нейроактивных аминокислот. Кортизол, например, может повышать уровень глутамата за счет активации определенных метаболических путей, что может быть особенно важно в условиях стресса. Адреналин также может влиять на

метаболизм аминокислот, увеличивая скорость их катаболизма и изменяя уровни нейромедиаторов. Эти гормоны действуют через специфические рецепторы на клетках, активируя сигнальные пути, которые приводят к изменению активности ферментов [22, 27].

При анализе литературы, мы сделали вывод, что нейропептиды и другие сигнальные молекулы могут модифицировать метаболизм нейроактивных аминокислот. Например, нейропептид Y может влиять на уровень глутамата и ГАМК в определенных областях мозга, что подчеркивает сложность взаимодействий между различными системами регуляции [2, 30].

Также важно учитывать влияние внешних факторов, таких как диета и физическая активность. Определенные аминокислоты могут поступать в организм с пищей и влиять на уровень нейроактивных аминокислот в мозге. Например, триптофан является предшественником серотонина и может повышать его уровень при достаточном поступлении из пищи. Физическая активность может также способствовать улучшению обмена веществ и увеличению синтеза нейромедиаторов.

Таким образом, регуляция метаболизма нейроактивных аминокислот представляет собой многогранный процесс, который зависит от взаимодействия различных биохимических и физиологических факторов. Это взаимодействие обеспечивает необходимый баланс между синтезом и деградацией аминокислот, что критически важно для нормального функционирования нервной системы.

Метаболизм нейроактивных аминокислот представляет собой сложный процесс, играющий ключевую роль в функционировании нервной системы. Изучение этих процессов углубляет наше понимание нормальной физиологии мозга и помогает выявить механизмы патогенеза различных заболеваний, что может привести к новым подходам в лечении неврологических расстройств.

1.3 Патогенез острого нарушения мозгового кровообращения

Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) представляет собой сложный и многогранный патологический процесс, который развивается в результате нарушения кровоснабжения мозга. Этот процесс может быть вызван различными факторами, включая тромбообразование, эмболию и геморрагические события. Патогенез ОНМК можно

рассматривать как последовательность событий, которые приводят к клиническим проявлениям и неврологическим нарушениям [18].

На начальном этапе развития ОНМК происходит ишемия - недостаток кровоснабжения, что приводит к снижению доставки кислорода и питательных веществ к нейронам. Ишемия может быть как глобальной, так и локальной. Глобальная ишемия возникает при системных нарушениях, таких как кардиогенный шок или остановка сердца, тогда как локальная ишемия чаще всего связана с окклюзией сосудов. Окклюзия может происходить по различным причинам. Одной из наиболее распространенных является тромбообразование, когда в сосуде формируется тромб, что часто связано с атеросклерозом или повышенной свертываемостью крови. В другом случае может произойти эмболия, когда сосуд закупоривается эмболом, образованным фрагментами тромба, жировыми каплями или даже воздухом [18].

С другой стороны, существует геморрагическое ОНМК, которое возникает в результате разрыва сосудов и выхода крови в окружающие ткани. Это может происходить при гипертонических кризах, аневризмах или травмах головы. Геморрагия приводит к прямому повреждению тканей мозга за счет механического давления и токсического воздействия компонентов крови, что усугубляет ситуацию.

При обоих типах ОНМК происходят важные биохимические изменения. В условиях ишемии и геморрагии наблюдается метаболический дисбаланс: недостаток кислорода приводит к нарушению аэробного метаболизма, что вызывает накопление лактата и других метаболитов, способствующих ацидозу. Кроме того, ишемия и последующее восстановление кровотока могут вызывать выброс глутамата и других нейротоксичных веществ, что ведет к эксайтотоксичности и повреждению нейронов. Резкое восстановление кровотока после ишемии также может приводить к окислительному стрессу, когда образуются свободные радикалы, вызывающие повреждение клеточных мембран и ДНК [28].

Клеточные изменения являются важной частью патогенеза ОНМК. Нейроны могут погибать как в результате некроза - внезапной гибели клеток, так и в результате апоптоза - программируемой клеточной смерти. Эти процессы приводят к потере функциональных нейронов и ухудшению неврологических функций. Кроме того, повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера и накопление жидкости в интерстициальном пространстве приводят к отеку мозга, что может усугублять ишемию и усиливать повреждение тканей [18].

Клинические проявления острого нарушения мозгового кровообращения зависят от локализации и степени поражения мозга. Наиболее распространенные симптомы включают внезапное нарушение речи (афазия), потерю чувствительности или паралич одной стороны тела (гемипарез), нарушения координации движений и изменения сознания - от легкой спутанности до глубокой комы.

В заключение, патогенез острого нарушения мозгового кровообращения представляет собой многофакторный процесс, включающий механизмы ишемии и геморрагии, биохимические изменения, клеточные реакции и клинические проявления. Понимание этих механизмов имеет важное значение для разработки эффективных методов диагностики и лечения ОНМК, что позволяет улучшить прогноз для пациентов и минимизировать последствия данного состояния.

1.4 Изменения уровней нейроактивных аминокислот

Нейроактивные аминокислоты играют ключевую роль в функционировании ЦНС, выступая в качестве нейромедиаторов и модуляторов. Изменения в их уровнях могут оказывать значительное влияние на патофизиологические процессы, происходящие при ОНМК. Проведем анализ литературы и рассмотрим изменения уровней аминокислот при различных формах ОНМК.

К основным возбуждающим аминокислотам относятся глутамат и аспартат. Глутамат является наиболее распространенным нейромедиатором в ЦНС и участвует в процессах обучения и памяти. Он действует через несколько типов рецепторов, включая NMDA, AMPA и kainate, что позволяет ему оказывать разнообразное влияние на нейрональную активность.

Основными тормозными аминокислотами являются ГАМК и глицин. ГАМК, как главный тормозной нейромедиатор, играет критическую роль в регуляции нейрональной возбудимости и предотвращении избыточной активности нейронов. Глицин также выполняет тормозную функцию, особенно в спинном мозге и стволе мозга. При острых нарушениях мозгового кровообращения происходит сложный патофизиологический процесс, который приводит к изменениям в уровнях нейроактивных аминокислот [2].

Исследования показывают, что уровень глутамата значительно повышается при ишемии мозга. Это связано с эксайтотоксичностью — процессом, при котором избыток глутамата вызывает чрезмерную активацию NMDA-рецепторов, что приводит к кальциевой перегрузке клеток и

последующей гибели нейронов. Повышение уровня глутамата может наблюдаться как при ишемическом, так и при геморрагическом типе ОНМК [22, 24].

С другой стороны, уровень ГАМК может снижаться в условиях ишемии, что приводит к уменьшению тормозной активности в ЦНС. Это снижение может способствовать развитию судорог и других неврологических симптомов. Исследования показывают, что восстановление уровня ГАМК может быть важным аспектом в терапии ОНМК [22].

Аспарат также может увеличиваться при ОНМК, хотя его роль менее изучена по сравнению с глутаматом. Повышение уровня аспартата может усугублять эксайтотоксичность. Глицин, как тормозной нейромедиатор, может показывать изменения в уровне, но данные о его изменениях при ОНМК остаются противоречивыми.

Анализ литературы показал, что изменения в уровнях нейроактивных аминокислот при ОНМК могут быть обусловлены несколькими механизмами:

1. Ишемия - недостаток кислорода и питательных веществ приводит к нарушению синтеза и метаболизма нейромедиаторов.

2. Окислительный стресс - повышение уровня свободных радикалов может повреждать клетки, включая нейроны, что влияет на их способность синтезировать и выделять нейроактивные аминокислоты.

3. Воспаление - при ОНМК развивается воспалительная реакция, которая может изменять уровень экспрессии ферментов, ответственных за синтез и деградацию нейромедиаторов [1, 25].

Изменения уровней нейроактивных аминокислот играют важную роль в патогенезе острых нарушений мозгового кровообращения. Понимание этих изменений может помочь в разработке новых терапевтических стратегий для лечения пациентов с ОНМК и минимизации неврологических последствий. Дальнейшие исследования в этой области необходимы для более глубокого понимания механизмов действия нейроактивных аминокислот и их роли в восстановлении функций мозга после инсульта.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Материал исследования

Объектом исследования выступил спектр свободных аминокислот и их метаболитов, включая следующие группы:

- нейрoактивные аминокислоты: глутамат, гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), глицин, таурин и аспарат;
- ароматические предшественники: фенилаланин, тирозин, триптофан.

Предмет исследования: плазма крови человека с диагностированным острым нарушением мозгового кровообращения, а также группа относительно здоровых лиц (клинический контроль).

Биоматериал (плазма крови) выбран вследствие того, что он объективно отображает метаболические изменения, происходящие в организме пациента.

Преимущества изучения именно плазмы заключаются в возможности стандартизировать экспериментальные условия, включая методику забора материала, хранение, транспортировку и подготовку образцов для анализа.

2.2 Оборудование и реактивы

Исследование изменения уровня нейрoактивных аминокислот и их метаболитов при остром нарушении мозгового кровообращения потребовало точного подбора специализированного оборудования и качественных реактивов, обеспечивающих высокую чувствительность и точность проводимых анализов.

Стандартные растворы аминокислот готовили следующим образом:

- Индивидуальные растворы стандартов аминокислот получали растворением точной навески каждого стандартного препарата в растворе хлорной кислоты с концентрацией 0,1 моль/см³ в пластиковых пробирках.
- Многокомпонентный стандартный раствор аминокислот создавался путем смешивания индивидуальных растворов до достижения необходимой молярной концентрации.
- Рабочие растворы получали разведением стандартных растворов до требуемых концентраций.
- Готовые растворы хранили в холодильнике при температуре +4 °С, защищая от попадания прямых солнечных лучей.

Для эффективного разделения аминокислот и их метаболитов применяли качественные органические растворители:

- Ацетонитрил высокого качества фирм AppliChem (Германия) и Panreac (Испания) с содержанием основного вещества не менее 98 %.
- Спирты высокой степени чистоты: метанол для жидкостной хроматографии (Merck, Германия) с содержанием основного вещества ≥ 99 %; 2-пропанол с содержанием основного вещества ≥ 99 %.

Подвижные фазы готовили на воде для жидкостной хроматографии, прошедшей тройную дистилляцию в специальном аппарате и обработанной дополнительным способом фильтрации через мембраны с размером пор 0,45 мкм и 0,22 мкм (Millex, Millipore, США).

Высокоэффективную жидкостную хроматографию проводили на аналитической колонке Zorbax Eclipse XDB-C8 (размер частиц 3,5 мкм, размеры колонки 2,1 × 150 мм, фирма Agilent Technologies, США). Детектирование производилось с помощью высокочувствительного диодного матричного и флуориметрического детекторов жидкостного хроматографа Agilent-1100 (Agilent Technologies, США).

Для точного взвешивания навесок использовались аналитические весы CP225D фирмы Sartorius (Германия).

Значения pH растворов измеряли на pH-метре pH-211 (Hanna Instruments, Германия) с предварительным градуированием по стандартным буферным растворам с pH 4,01; 6,86 и 10,01 при температуре +25 °С.

Биологические материалы обрабатывали с помощью автоматической ультразвуковой ванны Bandelin Sonorex Super RK52H (Bandelin Electronic, Германия).

Гомогенизация образцов выполнялась на автоматическом стеклянном гомогенизаторе.

Высокомолекулярные примеси удаляли центрифугированием на центрифуге Biofuge Primo R (Германия) с охлаждением.

Стандартные растворы и образцы хранились в вертикальном морозильнике Premium-U410 при температуре +4 °С.

Применение современного оборудования и сертифицированных реактивов позволило обеспечить надежность и воспроизводимость результатов исследований уровня нейроактивных аминокислот и их метаболитов при острых нарушениях мозгового кровообращения. Выбор оптимальных условий эксперимента обеспечивал высокое качество измерений и достоверность выводов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее исследование направлено на изучение изменений уровня нейроактивных аминокислот и их метаболитов при остром нарушении мозгового кровообращения (ОНМК). Работа была проведена на кафедре иммунологии Международного государственного экологического института имени А.Д. Сахарова Белорусского государственного университета и представляет значительный интерес как в теоретическом, так и в прикладном плане.

Острые нарушения мозгового кровообращения остаются одной из наиболее значимых проблем современной медицины, поскольку продолжают представлять серьёзную угрозу здоровью и жизни пациентов. Несмотря на существенные достижения в области диагностики и лечения ОНМК, потребность в совершенствовании методов диагностики и оценке тяжести поражений остаётся актуальной. Важность нейроактивных аминокислот заключается в их ключевой роли в обеспечении нормального функционирования центральной нервной системы, что делает их объектом пристального внимания исследователей в изучении патогенеза ОНМК.

Исследованию подверглись пациенты с установленным диагнозом «острое нарушение мозгового кровообращения». Основным предметом анализа стали изменения концентраций нейроактивных аминокислот и их метаболитов в условиях острой мозговой ишемии.

В результате проведённого исследования выявлены следующие важные факты:

- У пациентов с ОНМК наблюдалось значительное увеличение уровня глутамата и снижение уровня глицина относительно контрольной группы.
- Изменения других нейроактивных аминокислот свидетельствуют о глубоких нарушениях метаболизма, возникающих вследствие ишемического повреждения головного мозга.
- Установлены корреляционные зависимости между уровнями нейроактивных аминокислот и выраженностью клинических симптомов заболевания.

Кроме того, обнаружено, что большинство значительных изменений затрагивает аминокислоты, играющие ключевую роль в процессах поддержания энергетического баланса организма (такие как аспаратат, тирозин, триптофан). Эти изменения отражают состояние энергодефицита, обусловленного недостаточным кровоснабжением тканей мозга при ОНМК.

При адаптационных реакциях организма на гипоксию отмечается усиление синтеза нейропротективных веществ - таких как глицин и гамма-

аминомасляная кислота (ГАМК). Однако эффективность этих компенсаторных механизмов оказывается недостаточно высокой для полного предотвращения последствий повреждающего воздействия гипоксии. Повреждение клеток мозга сопровождается дефицитом энергии, что приводит к накоплению токсичных продуктов метаболизма (глутамат, аспарат), усиливающих повреждение нервных структур.

Таким образом, полученные данные позволяют сделать вывод о возможности использования показателей уровня нейроактивных аминокислот и их метаболитов в качестве важных маркёров при раннем выявлении и мониторинге состояния пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения. Этот подход открывает перспективы для разработки более совершенных профилактических мер и методов лечения, направленных на минимизацию рисков развития тяжёлых осложнений и улучшение исходов заболевания.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Глазев, А.А. Содержание свободных аминокислот и их метаболитов в плазме крови человека при остром нарушении мозгового кровообращения / А. А. Глазев, С. Д. Клиса, М. М. Аль-Ибади // Биохимия и молекулярная биология. Вып. 3. Механизмы регуляции процессов жизнедеятельности в норме и патологии : сборник научных статей. – Минск : ИВЦ Минфина, 2019. – С. 146-149.
2. Гончар, И. А., Степанова, Ю. И., Прудывус, И. С. Биохимические предикторы и маркеры инфаркта головного мозга. — Под ред. проф., д.м.н. В. С. Камышникова. — Минск: БелМАПО, 2013. — 512 с.
3. Громова, Е. В. Изменение биохимических показателей у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения [Электронный ресурс] / Е. В. Громова, А. В. Кокорев // Научное обозрение : электрон. журнал. – 2017. – № 3.
4. Гусев, Е.И. Ишемия головного мозга/Е.И. Гусев, В.И. Скворцов. – М.: Медицина, 2001. – 327 с.

5. Гусев, Е.И. Механизмы повреждения ткани мозга на фоне острой фокальной церебральной ишемии/ Е.И. Гусев, В.И. Скворцова, А.В. Коваленко, М.А. Соколов // Журн. неврол. и психиатрии. — 1999. — № 22. — С. 71–76.
6. Дорошенко, Е.М. Свободные аминокислоты в спинномозговой жидкости: методологические подходы к определению и перспективы диагностического применения/Е.М. Дорошенко // Аминокислоты и их производные (химия, технология, биохимия, фармакология, питание, медицина): Тезисы докладов международного симпозиума — Гродно, 1996. — С. 48.
7. Ежова, А. А. Динамика спектра свободных аминокислот сыворотки крови у больных с ишемическим инсультом / Бейн Б. Н., Ежова А. А. // Пермский медицинский журнал. - 2008, №3, Т.25 - с. 79-85.
8. Ежова, А. А. Изменение спектра свободных аминокислот сыворотки крови у больных с цереброваскулярными заболеваниями (обзор литературы) / Бейн Б. Н., Ежова А. А.// Вятский медицинский вестник. - 2007, №2-3-с.5-7 .
9. Ежова, А. А. Определение содержания свободных аминокислот в сыворотке крови методом ионообменной хроматографии / Ежова А. А. // Сборник научных трудов межрегиональной научно-практической конференции г. Киров, 150 лет со дня рождения В.М. Бехтерева: развитие научных идей в XXI веке, 2007, с.34-36.
- 10.Ежова, А. А. Изменение спектра свободных аминокислот сыворотки крови в остром и раннем восстановительном периоде ишемического инсульта / Ежова А. А. // Материалы докладов I Всероссийской молодежной научной конференции «Молодежь и наука на Севере» (в 3-х томах). Том II (Сыктывкар, Республика Коми, 14-18 апреля 2008г.) - Сыктывкар, 2008. - с, 291-292.
- 11.Ежова, А. А. Содержание свободных аминокислот в сыворотке крови у больных с хроническим нарушением мозгового кровообращения / Ежова А.А. // Сборник научных трудов научно-практической конференции неврологов, детских неврологов и нейрохирургов «Прогерические патологические синдромы в неврологии» — Киров, 2008. - с. 23 - 27.
- 12.Ежова, А. А. Содержание свободных аминокислот сыворотки крови у больных с ишемическим инсультом средней и тяжелой степени тяжести / Ежова А. А. // К XX - летию кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ГОУ ВПО «Кировская государственная медицинская академия»: сборник научных трудов

- научно - практической конференции неврологов, нейрохирургов и детских неврологов Кировской области. - Киров, 2009. - с, 62-65.
- 13.Ежова, А.А. динамика спектра свободных аминокислот сыворотки крови у больных с острым и хроническим нарушением мозгового кровообращения: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук : специальность 14.00.13 – Нервные болезни. – Пермь, 2009. – 20 с.
 - 14.Жлоба, А.А. Нарушение мозгового обмена при расстройствах кровообращения и их коррекция кавинтоном / А.А. Жлоба, В.В. Никитина // Журн. неврологии и психиатрии.-2006.-№4.-С.67-69.
 - 15.Канушшкова, Н.П., Ферменты метаболизма гамма-аминомасляной кислоты при экспериментальной ишемии мозга/Н.П. Канушшкова, О.В. Созшгов / Инст. биохимии /VII Беларуси, Гродненский гос. мед. инст. — Гродно, 1996. — 10 с.
 - 16.Кудрявцева, В. А. Молекулярные и морфологические маркеры гибели нейронов при острых нарушениях мозгового кровообращения/В.А. Кудрявцева, Е.А. Кузьмин, А.В. Моисеева . Фундаментальная и клиническая медицина, 2022, т. 13, № 4, сс. 18–32. DOI: 10.47093/2218-7332.2022.13.4.18-32
 - 17.Кулеш, С.Д. Особенности метаболизма нейроактивных аминокислот в остром периоде ишемического инсульта/С.Д. Кулеш, Е.М. Дорошенко // Журнал невропатологии и психиатрии. – 2000. – №5. – С. 64-72.
 - 18.Кулеш, С.Д. Патогенез ишемического инсульта: Биохимические механизмы и роль нейроактивных аминокислот/С.Д. Кулеш // Медицинские Новости. – 1998. – №1. – С. 21-24.
 - 19.Кулеш, С.Д. Нейроактивные аминокислоты в остром периоде ишемического инсульта: клинико-экспериментальное исследование. — Автореферат диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук. — Гродно, 1997. -19 с.
 - 20.Кулайб Али, А.А. Влияние таурина на мозговое кровообращение в постишемическом периоде: автореф. дисс. ... канд. фарм. Наук / А.А. Кулайб Али // Пятигорск, 2009. – 23 с
 - 21.Курбат М. Н. Особенности метаболизма нейроактивных аминокислот в коре большого мозга крыс при интоксикации морфином /М.Н. Курбат, В.В. Лелевич// Бюл. эксперим. биол и мед.— 2002.— Т. 65, № 5.— С. 27–28.
 - 22.Мазина, Н.В. Изменение уровня нейроактивных аминокислот и их основных метаболитов при остром нарушении мозгового

- кровообращения. — Диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук. — Волгоград, 2016. — 167 с.
23. Лужбин, А.В. Диагностическое значение количественного определения свободных аминокислот в сыворотке крови на пластинках «Фиксион 50X8» в острейшем периоде мозговых инсультов // Лаб. дело.-1980.-№4.-С.217-219.
24. Перфилова, В.Н. Участие гамма-аминомаслянокислотноергической системы в регуляции мозгового кровообращения/ В.Н. Перфилова // Вестник Российской военно-медицинской академии. — 2014. — в, № 1(45). — С. 203—211.
25. Разводовский, Ю.Е. Содержание аминокислот и их производных в коре головного мозга крыс при его частичной ишемии / Ю.Е. Разводовский, Ю.П. Смирнов, Э.И. Троян // Вестник неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2018. — Т. 118, № 9. — С. 19-25.
26. Скворцова, В.И. Содержание нейротрансмиттерных аминокислот в спинномозговой жидкости больных острым ишемическим инсультом/ В.И, Скворцова, К.С, Раевский, А.В. Коваленко // Журнал неврологии и психиатрии. — 1999. — №2. — С. 34—38.
27. Скворцова, В.И. Артериальная гипертензия и головной мозг / В.И. Скворцова, А.Ю. Боцина и др. // Журн. неврологии и психиатрии-2006—№10.-С.68-76.
28. Стубеда, Н.А. Нейроактивные аминокислоты в отделах головного мозга крыс при остром нарушении мозгового кровообращения. Гродно : ГрГМУ имени Янки Купалы, 2019. 277—278 с.
29. Хныченко, Л. К. Стрессорные повреждения мозга/Л.К. Хныченко // Обзоры по клин. фармакол. и лек. терапии.— 2012.— Т. 10, № 2.— С. 3—8.
30. Эерола, Р. Прогностическое значение изменений биохимических параметров спинномозговой жидкости при острой гипоксии мозга / Р. Эерола, Ж. Кёркелё и др. // Анестезиология и реаниматология.-1988.-№1.-С.39—41.