

ГЛУТАМАТ И ПЕРОКСИДНОЕ ОКИСЛЕНИЕ В ПАТОГЕНЕЗЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЦНС

П. К. ТЕЛУШКИН.

Ярославская государственная медицинская академия, Ярославль, Россия.

Факс : (0852)-30-50-13

В обзоре суммированы данные литературы по взаимосвязи глутамата и окислительного стресса в патогенезе заболеваний головного мозга. Определенное внимание уделено оксиду азота и его роли в окислительном стрессе. Введение ловушек свободных радикалов ослабляет проявления нейротоксического эффекта глутамата.

Ключевые слова: головной мозг, патологические состояния, механизм повреждения нейронов, перспективы терапии.

В последние десятилетие со всей очевидностью установлено, что активация рецепторов возбуждающих аминокислот играет решающую роль в патогенезе как острых, так и хронических заболеваний мозга [1,2,3]. Имеются убедительные свидетельства вовлечения рецепторов глутамата и эксайтотоксического процесса в нейродегенерацию в результате глобальной [4] и фокальной [5,6] церебральной ишемии. Портальная системная энцефалопатия предположительно является результатом повреждения глутаматергической синаптической регуляции в ЦНС [7]. Нейрогликопения также приводит к эксайтотоксическому повреждению нейронов [8].

В ходе нейродегенеративных расстройств (болезни Паркинсона, Альцгеймера и др.) нарушения жизнедеятельности нейронов развиваются постепенно, что может быть следствием изменений энергетического метаболизма [2,9,10], которые приводят к увеличению восприимчивости к эксайтотоксическому повреждению и гибели клеток в ответ на нормальные концентрации возбуждающих аминокислот [10, 11, 12].

Глутамат является основным медиатором в составе ЦНС и представлен в высокой концентрации в нервной ткани (10 мМ), при этом нейротрансмиттерный пул глутамата гораздо меньше метаболического [13]. Ферменты, ответственные за синтез глутамата, являются частью общих метаболических путей и присутствуют во всех клетках, однако комплексная система компартментализации нейронов предполагает разделение метаболического и освобождаемого (нейротрансмиттерного) пула глутамата. В качестве возможного предшественника медиаторного пула глутамата рассматривают глутамин, поэтому глутаминаза может быть использована как маркер глутаматергических нейронов. Хотя выделение нейротрансмиттерного пула глутамата из большого метаболического пула всегда представляло определенные трудности, на настоящий момент путем комбинации различных приемов, включая гистохимию ферментов синтеза глутамата и ретроградный транспорт радиоактивного глутамата, получены строгие доказательства его медиаторной роли в большом количестве нервных путей [14,15].

Нейротрансмиттерная функция глутамата убедительно продемонстрирована в кортикофугальных волокнах, особенно кортикостриатных [16,17] и кортикоталамических [18,19] проекциях, а также для волокон, проецирующихся в другие области, включая аккумбальное ядро перегородки [20], обонятельные

бугорки, миндалину, верхние холмики пластинки четверохолмия [21], вентральное поле покрышки, красные ядра [22], черную субстанцию, ядра моста и спинной мозг [14]. Эти пути формирует слой V пирамидных нейронов коры.

В кортико-кортикальных путях и путях, проходящих через мозолистое тело (образованы нейронами II и III слоев коры), глутамат также является основным медиатором [23]. Изучение гиппокампа млекопитающих позволило сделать заключение о том, что все основные входящие и выходящие нервные пути гиппокампа являются глутаматергическими [14].

Выделено пять основных классов рецепторов глутамата, которые получили свое название от агонистов, вызывающих их селективную активацию: 1. N-метил-D-аспартат (NMDA), 2. AMPA (α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол-пропионат), 3. каинат 4. L-2-амино-4-фосфобутират (L-AP4) и 5. ACPD (транс-1-аминоциклопентан-1,3-дикарбоксилат) [24].

NMDA-рецептор играет важную роль в осуществлении пластичности синапсов и эксайтотоксичности и изучается наиболее интенсивно. Имеются веские доказательства участия NMDA-рецептора в развитии долговременной потенциации - процесса, который лежит в основе некоторых форм обучения [25].

Высокая плотность NMDA-рецепторов обнаружена в структурах конечного мозга, преимущественно в гиппокампе, коре мозга, амигдале и стриатум. NMDA-рецепторы имеют большинство структур промежуточного, среднего и продолговатого мозга. Подобно NMDA-рецепторам, наибольшая плотность AMPA и каинатных рецепторов выявлена в ростральных отделах мозга [24].

NMDA, AMPA и каинатные рецепторы - ионотропные и связаны с ионными каналами. L-AP4 и ACPD - метаботропные рецепторы, сопряженные с G-белками. Активация L-AP4 приводит к усилению гидролиза цГМФ и блокаде входящих ионных токов, а активация ACPD-рецепторов вызывает накопление инозитол-осфатов/диацилглицерина и выделения Ca^{2+} из внутриклеточных депо [26].

В роли второго посредника при активации рецепторов глутамата выступают ионы Ca^{2+} . Увеличение концентрации внутриклеточного Ca^{2+} осуществляется путем открытия связанных с NMDA и AMPA-рецепторами Ca^{2+} каналов. Деполяризация мембраны, связанная с активацией ионотропных рецепторов, приводит к открытию потенциал-зависимых Ca^{2+} каналов. Активация метаботропных рецепторов, которые через G-белок активируют фосфолипазу C, сопровождается образованием инозитол-1,4,5-трифосфата, который освобождает Ca^{2+} из внутриклеточных запасов. В дополнение к этому, вход Ca^{2+} извне и освобождение Ca^{2+} в цитоплазму из пула, регулируемого фосфоинозитами, еще более стимулирует Ca^{2+} -индуцированное освобождение Ca^{2+} из внутриклеточных запасов [27].

Клеточные механизмы, ответственные за гибель нейронов при избыточной активации рецепторов аминокислот, не совсем понятны. Связывание глутамата с рецепторами приводит к увеличению внутриклеточной концентрации Ca^{2+} , что в свою очередь вызывает активацию протеинкиназ, фосфолипаз, протеаз, нитроксидсинтазы (НОС), нарушению митохондриальных функций и образованию свободных радикалов. Увеличение $[Ca^{2+}]$ может привести к активации одного или более из этих потенциально летальных процессов [2].

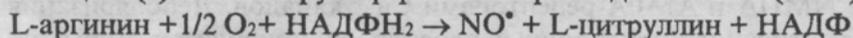
Дегенерация нейронов в ходе эксайтотоксического повреждения все чаще связывается с активацией процессов, вовлекающих высокотоксичные формы кислорода, такие как гидроксил ($\cdot OH$) и супероксид $\cdot O_2^-$ - радикалы. Гидроксилрадикал реагирует с большой скоростью и сродством почти со всеми молекулами, находящимися в живой клетке, в частности, вызывая химическое повреждение дезоксирибозы, пуриновых и пиримидиновых оснований, мембранных липидов и углеводов [28], что приводит к каскаду реакций, вызывающих повреждение митохондриальной электронтранспортной системы, нарушению внутриклеточного гомеостаза Ca^{2+} , индукции протеаз, увеличению пероксидации липидов мембран и в финале - смерть клетки [28,29]. С аккумуляцией окислительных

повреждений может быть связана медленно прогрессирующая природа нейродегенеративных расстройств [30,31]. Представляется вероятным, что эксайтотоксичность и окислительный стресс могут быть последовательными и взаимодополняющими механизмами, ведущими к дегенерации нейронов [3].

Интерес к роли свободных радикалов в гибели клеток, связанной с действием возбуждающих аминокислот, был инициирован сообщением Dykens о связи свободных радикалов с эксайтотоксичностью: как оказалось, каинат-индуцированное повреждение нейронов мозжечка может быть ослаблено супероксиддисмутазой (СОД), аллопурином и ловушками гидроксильных радикалов, такими как маннитол [32]. Последующими исследованиями было показано, что введение α -токоферола, аскорбиновой кислоты, убихинона или 21-аминостероидов может ослаблять токсичность глутамата *in vitro* [33,34,35], тогда как отсутствие глутатиона усиливает токсичность [36]. Культура нейронов коры мышечной, способная вырабатывать в больших количествах СОД, оказалась более резистентной к токсическому действию глутамата [37]. Исследования синапсомозга с использованием флюоресцентных методов показало, что воздействие NMDA, каината или AMPA увеличивает окислительный стресс [38].

Более прямым свидетельством связи эксайтотоксичности и образования активных форм кислорода являются исследования в культуре нейронов мозжечка [39], в которых с использованием метода электронного парамагнитного резонанса было показано, что активация NMDA-рецепторов приводит к генерации супероксидного радикала. Эти авторы также продемонстрировали, что ловушки свободных радикалов дозозависимо ослабляют NMDA-нейротоксичность в культуре церебральных нейронов.

Установлено, что одним из условий раннего этапа развития цитотоксических эффектов и гибели нейронов при активации рецепторов глутамата является увеличение продукции оксида азота II (нитроксид, NO) из аргинина [40,41,42]. Образование NO происходит с участием молекулярного кислорода и НАДФН₂. Реакцию (1) катализирует фермент нитроксид-синтаза (НОС):



Фермент имеет по крайней мере три изоформы, которые различаются в основном по их регуляции Ca^{2+} и субклеточной локализации [43,44]. В мозге крыс НОС иммуноцитохимически выявлена в различных нейрональных популяциях, включая корзинчатые и гранулярные клетки мозжечка, нейроны базальных ганглиев и коры мозга [43].

NO выполняет чрезвычайно разнообразные физиологические функции, принимая участие в модуляции сосудистого тонуса, в механизмах памяти и в реакциях воспаления. NO в норме является антиоксидантом, поскольку он реагирует с липофильными пероксильными радикалами, важнейшими и широко распространенными соединениями в биологической цепи реакций пероксидации липидов, приводя к генерации значительно более стабильных алкилпероксинитратов (LOONO), что позволяет NO остановить пероксидацию липидов. Вместе с тем, при нарушении баланса между образованием NO и $^*\text{O}_2^-$ образуется ряд токсических агентов [45].

NO активно взаимодействует (2) с молекулярным кислородом и супероксид-анионом:



Результатом последней реакции является образование пероксинитританиона ($^*\text{ONO}_2^-$) - высоко реакционноспособной молекулы, обладающей оксидантными свойствами. Пероксинитританион разрушается до гидроксильного свободного радикала и азотсодержащего диоксида, которые также являются потенциальными активаторами пероксидации липидов [46,47].

Известно, что NO ингибирует некоторые ферменты, включая НАДН-убихинредуктазу и сукцинат-убихинредуктазу митохондриальной дыхательной цепи

[48,49,50,51], фермент цикла Кребса аконитазу [50] и скорость-лимитирующий фермент в репликации ДНК-рибонуклеотидредуктазу [52,53]. Эти ферменты имеют в составе активного центра железосерные комплексы. Активированные макрофаги способны ингибировать негемовые железозависимые митохондриальные ферменты путем синтеза NO; существуют доказательства образования железонитрозильных комплексов в клетках, атакованных макрофагами [54].

Кроме того NO, также как супероксидрадикал, пероксид водорода и гидроксилрадикал способны мобилизовать железо из ферритина [55,56]. Добавление NO-образующего агента, нитропрусида натрия к ферриту приводит к освобождению из него железа и вызывает перекисидацию липидов [56,57]. Функциональный антагонист NO, гемоглобин [57,58] и хелатор железа десфероксамин [29,56] ингибируют эти процессы. Таким образом, увеличение образования NO *in vivo* может привести к нарушению внутриклеточного гомеостаза железа и стимулировать продукцию активных форм кислорода с последующей перекисидацией липидов.

Перспективным инструментом исследования связи эксайтотоксичности и перекисидного окисления липидов является использование сборщиков, ловушек свободных радикалов. Недавно появились такие ловушки свободных радикалов, как альфа-фенил-N-тертбутилнитрон (PBN) и (N-терт-бутил- α -(2-сульфофенил)-нитрон) (S-PBN). После введения *in vivo* они проникают через гемато-энцефалический барьер [60] и реагируют с нестабильными свободными радикалами с образованием более стабильных соединений, что следует из данных, полученных методом электронного парамагнитного резонанса [59].

Ловушки свободных радикалов оказывают нейропротективный эффект против токсичности NMDA и глутамата *in vitro* [39,61]. Оказалось, что они защищают белки от окислительных повреждений и уменьшают гибель нейронов *in vivo*, вызванную ишемией и реперфузией [61,62,63].

Schulz J.B. et al. использовали ловушки свободных радикалов для определения роли окислительного стресса в цитотоксическом повреждении клеток *in vivo* и обнаружили, что предварительное введение S-PBN значительно ослабляет процессы, приводящие к повреждению стриатума при инъекции в него NMDA, AMPA или каината [64].

Также исследовали эффект S-PBN и PBN на повреждение стриатума, связанное 3-ацетилпиридином (3-AP), 1-метил-4-фенилпиридинием (MPP⁺) и малонатом. 3-AP - аналог никотинамида, который после системного введения вызывает избирательное разрушение нижних оливи и черной субстанции и поэтому используется для создания модели множественной системной атрофии [65]. MPP⁺ является основным метаболитом 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (MPTP), который вызывает у экспериментальных животных состояние, сходное с синдромом Паркинсона [66]. Малонат, конкурентный ингибитор сукцинатдегидрогеназы, может вызывать избирательное повреждение нейронов стриатума, приводя к развитию неврологической симптоматики, наблюдающейся при болезни Рейтингтона у человека [67].

Инъекция в стриатум каждого из этих трех соединений вызывает эксайтотоксическое повреждение нейронов, причем их действие ослабляется антагонистами рецепторов возбуждающих аминокислот [64,68,69]. Вызываемая этими веществами гибель нейронов значительно ослабляется предварительным введением S-PBN [64]. Это действие особенно эффективно против 3-AP, приводящего к истощению НАДФН₂, необходимого для восстановления глутатиона в глутатионредуктазной реакции.

Комбинация S-PBN и неконкурентного ингибитора NMDA-рецепторов МК-801 более эффективно, чем каждый из этих компонентов в отдельности, уменьшает повреждение нейронов стриатума, вызываемое 3-AP и малонатом, причем эти эффекты не были связаны с гипотермией или восполнением дефицита

энергии [64]. Таким образом, эксайтотоксическое повреждение нейронов связано с образованием свободных радикалов. Исследования, в которых был обнаружен генетический дефект супероксиддисмутазы при семейном амиотрофическом латеральном склерозе, в значительной степени усиливают эту гипотезу [31,70].

Одним из потенциальных процессов, которые могут приводить к накоплению свободных радикалов, является активация фосфолипазы A₂, инициирующей каскад арахидоновой кислоты. Ингибиторы фосфолипазы A₂ оказывают частично защитное действие против токсичности глутамата *in vitro* [39,71]. Другим источником выступают митохондрии, которые обнаруживают ярко выраженное увеличение генерации свободных радикалов после помещения в среду, содержащую 2,5 мкМ Ca²⁺. Такая концентрация кальция возникает в цитоплазме нейронов после воздействия эксайтотоксинов [72].

Результаты исследований связи эксайтотоксичности и окислительного стресса имеют непосредственное отношение к терапии нервных заболеваний. Как опосредованная рецепторами глутамата, так и связанная с нарушениями энергетического метаболизма вторичная эксайтотоксичность могут быть ослаблены сборщиками свободных радикалов. Комбинация антагонистов возбуждающих аминокислот и сборщиков свободных радикалов может быть более эффективна, чем каждый из компонентов сам по себе [64].

Дантролен, соединение, которое предотвращает мобилизацию кальция из внутриклеточных запасов [73,74], полностью блокирует индуцированное глутаматом образование NO [75]. Ингибитор нейрональной НОС 7-нитроиндазол существенно ослабляет повреждение нейронов стриатума, вызванное инъекцией в него NMDA и малоната [42]. Антиишемический агент ифенпродил [77] и ганг-лиозиды [78] оказывают нейропротективный эффект при связанной с глутаматом эксайтотоксичности.

Хелаторы металлов (десфероксамин, лазароид), противовоспалительные средства, дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов (нифедипин и нимодипин) и ингибиторы ксантиноксидазы *in vivo* по отдельности или в их комбинации должны быть опробованы в лечении нейродегенеративных расстройств [75].

ЛИТЕРАТУРА

1. Choi D.W. (1988) *Neuron*, **1**, 623-634.
2. Beal M.F. (1992) *FASEB J.*, **6**, 3338-3344.
3. Coyle J.T., Puttfarcken P. (1993) *Science*, **262**, 689-695.
4. Sheardown M.J., Nielsen E.G., Hansen A.J., Jacobsen P., Honore T. (1990) *Science*, **247**, 571-574.
5. Germano I.M., Pitts L.M., Meldrum B.S., Bartkowski H.M., Simon R.P. (1987) *Ann. Neurol.*, **22**, 730-734.
6. Park O.K., Nehis D.G., Graham D.I., Teasdale G.M., McCulloch J. (1988) *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **8**, 757-762.
7. Butterworth R.F. (1992) *Mol. Neuropharmacol.*, **2**, P.229-232.
8. Auer R.N. (1986) *Stroke*, **17**, 699-708.
9. Albin R.L., Greenamyre J.T. *Neurology*. (1992), **42**, 733-738.
10. Beal M.F. (1992) *Ann. Neurol.*, **31**, 119-130.
11. Copani A., Koh J.Y., Cotman C.W. (1991) *NeuroReport.*, **2**, 763-765.
12. Greenamyre J.T. (1991) *Neurobiol. Aging.*, **12**, 334-336.
13. Fonnum F. (1984) *J. Neurochem.*, **42**, 1-11.
14. Ottersen O. P. (1991) In: *Excitatory Amino Acid Antagonists* (Meldrum B.S., ed), 14-38, Blackwell Scientific, Oxford.
15. Peinado J.M., Mora F. (1986), *J. Neurochem.*, **47**, 1598-1603.
16. Young A.M.J., Bradford H.F. (1986), *J. Neurochem.*, **47**, 1399-1404.

17. Palmer A.M., Hutson P.H., Lowe S.L., Bowen D.M. (1989) *Exp. Brain Res.*, **75**, 659-663.
18. Fosse V.M., Fonnum F. (1987) *Brain Res.*, **400**, 219-224.
19. Kaneko T., Mizuno N. (1988) *J. Comp. Neurol.*, **267**, 590-602.
20. Christie M.J., Suinmers R.J., Stephenson J.A., Cook C.J. Beart P.M. (1987) *Neuroscience*, **22**, 425-439.
21. Matute C., Streit P. J. (1985), *Corp. neurol.* **241**, 34-49.
22. Bernays R.L., Heeb L., Cuenod M., Streit P. (1988) *Neuroscience*, **26**, 601-619.
23. Francis P.T., Sims N.R., Procter A.W., Bowen D.M. (1993) *J. Neurochem.*, **60**, 1589-1604.
24. Monaghan D.T., Beaton J.A. (1992), In: *Excitatory Amino Acids and Second Messenger systems*. Schering Foundation Workshop, **3**, (Teichberg V.I. and Turski L. eds), 1-15. Springer-Verlag, Berlin.
25. Cotman C.W., Bridges R.J., Taube J.S., Clark A.S., Geddes J.W., Monaghan D.T. (1989) *J. NIH. Res.*, **I**, 65-74.
26. Grasic G.P., Hollman M. (1992) *Annu. Rev. Physiol.* - Palo Alto (Calif.), 507-586.
27. Alford S., Collingrige G.L. In: *Excitatory amino acids and second messenger systems*. Schering Foundation Workshop, (1992) **3**, (Teichberg V.I. and Turski L. eds), 43-53. Springer-Verlag, Berlin.
28. Halliwell B. (1992) *J. Neurochem.*, **59**, 1609-1623.
29. Youdim M.B.H., Ben-Shachar D., Riederer P. (1993) In: *Advances in Neurology*, **60**, (Narabayashi H., Nagatsu T., Yanagisawa N., Mizuno Y., eds), pp.259-266. Raven Press, New York.
30. Olanow C.W. (1992) *Ann. Neurol.*, **32** (Suppl.), S2-S9.
31. Rosen D.R., Siddique T., Patterson D., Figlewicz D.A., Sapp P. et al. (1993) *Nature*, **362**, 59-62.
32. Dykens J.A., Stern A., Trenkner E. (1987) *J. Neurochem.*, **49**, 1222-1228.
33. Majewska M.D., Bell J.A. (1990) *Neuroreport*, **I**, 194-196.
34. Favit A., Nicoletti F., Scapagnini U., Canonico P.L. (1992) *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **12**, 638-645.
35. Puttfarcken P.S., Getz R.L., Coyle J.T. (1993), *Brain Res.*, **624**, 223-232.
36. Bridgest R.J., Koh J.-Y., Hatalski C.G., Cotinan C.W. (1991) *Eur. J. Pharmacol.*, **192**, 199-220.
37. Chan P. H., Chu L., Chen S.F., Carlson E.J., Epstein C.J. (1990) *Stroke*, **21** (Suppl. III), 11180-11182.
38. Bondy S.C., Lee D.K. (1992) *Brain Res.*, **610**, 229-233.
39. Lafon-Cazal M., Pietri S., Culcasi M., Bockaert J. (1993) *Nature*, **364**, 535-537.
40. McCall T. Val lance P. (1991) *Trends Pharmacol. Sci.*, **13**, 1-6.
41. Dawson T.M., Dawson V.L., Snyder S.N. (1992) *Ann. Neurol.*, **32**, 297-311.
42. Schuiz J.B., Matthews R.T., Jenkins B.G., Ferrante R.J., Siwek D. Henshaw D.R., Cipolloni P.B., Mecocci P. Kowall N.W., Rosen B.R. et al. (1995) *J. Neurosci.*, **15**, 8419-8423.
43. Bredt D.S., Snyder S.H. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* (1990) **87**, 682-685.
44. Schmidt H.H.W., Murad F. (1991) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **181**, 1372-1377.
45. Darley-Usmar V., Wiseman H., Halliwell B. (1995) *FEBS Letters.*, **369**, 131-135.
46. Becman J.S., Becman T.W., Chen J., Marshall P.A., Freeman B.A. (1990) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **87**, 1620-1634.
47. Radi R., Beckman J.S., Bush K.M., Freeman B.A. (1991) *J. Biol. Chem.* **266**, 4244-4250.
48. Granger D.L., Lehninger A.L. (1982) *J. Cell Biol.*, **95**, 527-535.
49. Hibbs J.B. Jr., Taintor R.R., Vavrin Z. (1984) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **123**, 716-723.
50. Drapier J.C., Hibbs J.B. Jr. (1988) *J. Immunol.*, **40**, 2829-2838.
51. Wharton M., Granger D.L., Durack D.T. (1988) *J. Immunol.*, **141**, 1311-1317.

52. Keller R. (1973) *J.Exp.Med.*, **138**, 625-644.
53. Nakaki T., Nakayama M., Kato R. (1990) *Eur.J.Pharmacol.*, **189**, 347-353.
54. Lancaster J.R., Hibbs J.B.Jr. (1990) *Proc.Natl. Acad. Sci.USA.*, **87**, 1223-1227.
55. Lauffer R.B. (1992) *Iron and Human Diseases*, CRC Press, Boca Raton, Florida.
56. Youdim M.B.H., Riederer P. (1993) *J.Neurochem.*, **61** (Supp), S53A.
57. Reif D.W., Simmons R.D. (1990) *Arch. Biochem.Biophys.*, **283**, 537-541.
58. Moncada S., Radomski M.W., Palmer R.M. (1988) *J. Biochem.Pharmacol.*, **37**, 2495-2501.
59. Knecht K.T., Mason R.P. (1993) *Arch. Biochem.Biophys.*, **303**, 185-194.
60. Cheng H.-Y., Liu T., Feuerstein G., Barone F.C. (1993) *Free Radic.Biol.Med.*, **14**, 243-250.
61. Yue T.-L., Gu J.-L., Lysko P.O., Cheng H.-Y., Barone F.C., Feuerstein G. (1992) *Brain Res.*, **574**, 193-197.
62. Oliver C.N., Starke R.P., Stadtman E.R., Liu G.J., Carney J.M., Floyd R.A. (1990) *Proc.Natl.Acad.Sci. USA.*, **87**, 5144- 5147.
63. Phillis J.W. Clough-Helfman C. (1990) *Neurosci. Lett.*, **116**, 315-319.
64. Schuiz J.B., Henshaw D.R., Siwek D., Jenkins B.G., Ferrante R.J., Cipolloni P.B., Kowall N.W., Rosen B.R., Beal M.F. (1995) *J. Neurochem.*, **64**, N 5, 2239-2247.
65. Deutch A.Y., Rosin D.L., Goldstein M., Roth R.H. (1989) *Exp. Neurol.*, **105**, 1-9.
66. Tipton K.F., Singer T.P. (1993) *J.Neurochem.*, **62**, 1191-1206.
67. Greene J.G., Porter R.H.P., Eller R.V., Greenamyre J.T. (1993) *J. Neurochem.*, **61**, 1151-1154.
68. Schuiz J.B., Henshaw D.R., Jenkins B.G., Ferrante R.J., Kowall N.W., Rosen B.R., Beal M.F. (1994) *J.Cereb. Blood Flow Metab.*, **14**, 1024-1029.
69. Storey E., Hyman B.T., Jenkins B., Brouillet E., Miller J.M., Rosen B.R., Beal M.F. (1992) *J. Neurochem.*, **58**, 1975-1978.
70. Bowling A.C., Schuiz J.B., Brown R.H., Beal M.F. (1993) *J.Neurochem.*, **61**, 2322-2325.
71. Rothman S.M., Yamada K.A., Lancaster N. (1993) *Neuropharmacology*, **32**, 1279-1288.
72. Dykens J.A. (1994) *J.Neurochem.*, **63**, 584-591.
73. Frandsen A., Schousboe A. (1991) *J.Neurochem.*, **56**, 1075-1078.
74. Frandsen A., Schousboe A. (1992) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **89**, 2590-2594.
75. Gorbunov N., Esposito T. (1994) *J.Neurochem.*, **62**, N 6,
76. Gerlach M., Ben-Shachar D., Riederer P., Youdim M.B.H. (1994) *J.Neurochem.*, **63**, N 3, 793-807.
77. Zeevalk G.D., Nicklas W.J., (1990) *Brain Res.* **522**, N I, 135-139.
78. Costa E., Armstrong D.M., Guidotti A., Kharlarnov A., Kiedrowski L., Manev H., Polo A., Wroblewski J.T. (1994) *Prog. Brain Res.*, **101**, 357-373.

GLUTAMATE AND OXIDATIVE STRESS IN THE BRAIN DAMAGE

P.K.TELUSHKIN.

Yaroslavl state medical academy, Russia. 5 ST.Revolutsyonnya, Yaroslavl, 150000, Russia.
Fax: (0855)-30-50-13.

The review summarises literature data on the interrelationship between glutamate and oxidative stress. Certain attention is paid to nitric oxide and its contribution to the oxidative stress. Free radical scavengers attenuate brain damage caused by glutamate neurotoxicity.

Key Words: Brain - diseases - metabolism; excitotoxicity; Brain - drug - effects.