

УДК 616.8-005:577.175

## РОЛЬ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ИШЕМИЧЕСКИХ И РЕПЕРФУЗИОННЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ В МОЗГЕ

Н.П. Канунникова, д.биол.н.

УО «Гродненский государственный университет им. Я.Купалы»,  
ГУ «НПЦ «Институт фармакологии и биохимии НАНБ», Гродно

*В обзоре представлены данные об основных биохимических изменениях ткани мозга при ишемии и реперфузии мозга, определяющих направления поиска новых средств лечения этих состояний. Анализируются причины неэффективности в клинике многих препаратов, проявивших высокую нейропротекторную активность в экспериментальных условиях. Показана важная роль изменений активности про- и антиоксидантных систем, а также нарушений энергетического метаболизма в ткани мозга, что свидетельствует о необходимости использования средств метаболической терапии в комплексном лечении ишемическо-реперфузионных повреждений в мозге.*

**Ключевые слова:** ишемия и реперфузия мозга, метаболическая терапия, энергетический метаболизм, антиоксиданты.

*The report contains data on the main biochemical changes in brain tissue following brain ischemia and reperfusion, which is important in finding new approaches to treatment of these diseases. Reasons why many substances are very active in experimental conditions but not during their use in men are analyzed. A significant role of changes in activity of pro- and antioxidant systems as well as energetic metabolism disturbances is described. It is stated that substances for metabolic therapy must be used in complex treatment of ischemic and reperfusion-induced damage of the brain.*

**Key words:** brain ischemia and reperfusion, metabolic therapy, energetic metabolism, antioxidants.

Мозг исключительно чувствителен к недостатку кислорода, однако гибель ткани мозга при ишемии происходит не сразу. Так, некрозу при инсульте подвергаются нейроны только в самом центре очага ишемии («ядро»), тогда как в окружающей области, в 5-6 раз превышающей размер ядра, вначале развиваются преходящие изменения, которые при своевременно начатом лечении могут пройти бесследно [4]. Именно эта область – так называемая пенумбра, или полутень, и составляет основной объект терапевтического воздействия при инсульте [1, 4].

При первом уровне снижения (кровоток менее 50 мл/100 г ткани мозга/мин), происходит снижение синтеза белков и экспрессии генов. Второй уровень наблюдается при глубокой ишемии мозга (объемный кровоток менее 30 мл/100 г ткани мозга/мин) и характеризуется активацией анаэробного гликолиза и нарастанием лактацидоза. При третьем уровне (снижение объемного кровотока до 20 мл/100 г ткани мозга/мин) отмечается дестабилизация клеточных мембран, нарушения каналов ионного транспорта, избыточное высвобождение глутамата.

Если окклюзия была обширной и длительной (более нескольких минут и даже часов), то после быстрого восстановления кровотока возникает каскад патологических изменений, связанный с реперфузией. Кровь поступает в ранее ишемизированную зону, сосуды которой обладают повышенной проницаемостью, что вызывает развитие последующего комплекса патологических изменений, зачастую даже более выраженных, чем на фоне ишемии.

В ишемических повреждениях ткани мозга *in vivo* участвуют и некроз, и апоптоз [15]. Предполагается, что сильная ишемия и высокий уровень внутриклеточного кальция направляют процессы в сторону некроза, а меньшая степень гипоксии и более низкий уровень кальция способствуют апоптозу. Апоптоз наблюдается преимущественно в зоне полутени и протекает медленнее, в течение дней и месяцев.

К процессам, инициирующим каскад патологических реакций, приводящих нейроны к гибели, относятся снижение парциального давления кислорода, значительное уменьшение содержания АТФ и глюкозы, деполаризация мембран, а также чрезмерное повышение внеклеточного уровня глутамата, оказывающего экзайтотоксическое действие и увеличение внутриклеточного уровня ионов кальция [4, 10, 18, 22, 25]. Сущность экзайтотоксичности заключается в чрезмерной активации рецепторов возбуждающих аминокислот, что приводит к неконтролируемому повышению внутри клетки концентрации ионов натрия и кальция и последующей гибели клеток [23].

Повышение концентрации ионов кальция способствует деполаризации мембран вследствие внутриклеточной гипонатриемии, которая приводит к повреждению нейронов [15]. Происходит активация АТФ-киназы, повышение внутриклеточного АТФ, активация кальций-зависимых протеаз, фосфолипаз, нарушение фосфорилирования белков. Это приводит к нарушению синтеза белков и экспрессии генов. Исходя из этого, неоднократно предпринимались попытки использовать модификаторы кальциевого обмена в лечении ишемии, однако их эффективность оказалась довольно ограниченной. И одной из основных причин таких ограничений оказались выраженные побочные эффекты данных лекарств [19].

Роль системы глутамата в явлениях нейротоксичности, развивающихся при ишемии мозга, несомненна, однако применение антагонистов глутаматных рецепторов как терапевтических средств оказалось мало эффективным [14, 24]. В экспериментальных моделях ишемии была показана высокая нейропротекторная эффективность антагонистов NMDA- и AMPA-рецепторов глутамата. В моделях ишемических повреждений на животных была показана высокая эффективность нейропротекторов I поколения – средств, уменьшающих размеры очагов безвозвратной гибели нервной ткани. Среди них – антагонисты глутамата (дизоцилин и МК-801), блокаторы кальциевых каналов (нимодипин), синтетические препараты – ловушки свободных радикалов (тирилазад). Однако масштабные попытки применить эти препараты в клинических условиях выявили их недостаточную эффективность [19]. Разочарование в первую очередь касается антагонистов NMDA-рецепторов, тогда как изучение антагонистов AMPA-рецепторов еще продолжается.

Хорошие результаты наблюдались при фибриноли-

тическом лечении с помощью рекомбинантного активатора тканевого плазминогена (rtPA). Однако оно достаточно эффективно и безопасно только тогда, когда начинается в течение 3 часов после нарушения кровотока. Если его начинать позже, возможны отрицательные последствия от быстрого восстановления кровотока в поврежденную ткань.

Важными факторами, ограничивающими эффективность предлагаемых средств в клинике, являются следующие.

- ♦ Тестируемые вещества в экспериментах на животных часто вызывают гипотермию, которая сама по себе оказывает нейропротекторное действие. А у людей эти препараты гипотермии не вызывают.

- ♦ Из этических соображений ишемия на животных моделируется на фоне общего наркоза. Однако анестезия может оказывать непосредственное (рецепторы ГАМК, NMDA-рецепторы) или опосредованное нейропротекторное действие.

- ♦ В моделях на животных нейропротекторная терапия начинается, как правило, не позднее чем через 2-4 часа после начала ишемии, тогда как больные поступают в клинику значительно позднее, через несколько часов или даже сутки после инсульта.

- ♦ Преклинические исследования проводятся на максимally гомогенных группах здоровых, молодых животных, чаще самцов, однородных по возрасту и массе, часто даже отдельных специальных линий, что позволяет получить статистически значимые результаты даже на небольшом количестве животных. В то же время клинические испытания проводят на гетерогенной популяции людей обоего пола и разного возраста, имеющих сопутствующие заболевания, которые могут оказать влияние на степень и выраженность ишемии.

- ♦ В экспериментальных условиях контролируется температура тела, артериальное давление, напряжение в крови газов, уровень глюкозы. Известно, что гипертермия, гипотензия, гипоксия и гипергликемия повышают выраженность ишемических повреждений.

- ♦ Одним из важнейших аспектов, определяющих эффективность терапии, является время, прошедшее с момента нарушения кровотока. У животных обычно наблюдения проводятся в течение нескольких дней. У людей важное значение имеют первые несколько месяцев после инсульта.

- ♦ У людей многие нейропротекторные препараты вызывают выраженные побочные эффекты, поэтому их дают в меньших дозах, чем это необходимо для достижения терапевтического эффекта.

Ответа на вопрос, почему фармакологическая нейропротекция, успешная в экспериментальных моделях на животных, неэффективна в клинике, до сих пор нет. Большинство экспериментальных исследований проводили на грызунах. Наличие какой-либо принципиальной разницы между реакциями на очаговое повреждение ткани мозга у грызунов и у человека вряд ли возможно. В фундаментальных обзорах на эту тему высказывались разные предположения. Например, было отмечено, что размер очага повреждения после нарушения кровотока оказался разным у разных линий грызунов. И чем он больше, тем легче обнаружить нейропротекторную активность. Исходя из этого, был выдвинут постулат, что нейропротекторную активность необходимо изучать только с соблюдением всех условий клинических испытаний III фазы, т.е. не только рандомизированные и с применением в контроле тех же растворителей или носителей, но и с применением плацебо. У животных необхо-

димо также контролировать физиологические параметры – артериальное давление, уровень гемоглобина и глюкозы в крови, количество крови, поступающей в мозг, которые могут значимым образом повлиять на ишемию в мозге. Необходимо также измерять температуру в мозге, так как ряд препаратов, у которых предполагалось нейропротекторное действие, просто вызывали гипотермию мозга.

Проблемы поиска новых способов нейропротекции при ишемии связаны также с наличием у большинства нейропротекторов высокой токсичности. Например, нейропротекторы II поколения включают в себя цитиколин, эритропоэтин, альбумин, соли магния, соли лития,  $\beta$ -оксимасляную кислоту, ловушки свободных радикалов, проникающие через гематоэнцефалический барьер (дегидроаскорбиновая кислота и ТЕМПОЛ – синтетический миметик СОД-1). У всех этих препаратов есть общая черта – достаточно высокая токсичность. Поэтому популярным подходом является поиск «коктейлей», чтобы снизить токсичность и увеличить эффективность.

В свете поиска новых подходов к комплексной терапии инсультов значимое место занимают поиски новых средств метаболической терапии [2, 5]. Например, ткань мозга не может метаболизировать жирные кислоты, поэтому основной источник энергии для мозга – глюкоза. Однако при очаговой ишемии превышение уровня глюкозы (гипергликемия) не только не помогает клеткам избежать «энергетической катастрофы», но и способствует усилению структурных и функциональных нарушений [27]. Механизмы этого явления могут включать в себя сдвиг pH внутри клетки в кислую сторону, повышение проницаемости барьера между кровью и мозгом, инфильтрацию паренхимы мозга нейтрофилами, накопление внеклеточного глутамата, а также вредное воздействие кортикостерона [19].

В экспериментах на животных показано, что снижение уровня глюкозы в крови при введении инсулина приводит к уменьшению зоны повреждения после инсульта. В то же время хорошо известно, что гипогликемия также оказывает вредное действие на ткань мозга. Было показано, что у животных с гипогликемией уменьшался размер очага некроза после инсульта, однако одновременно отмечалась избирательная гибель нейронов слоя 2 и 3 коры мозга в окрестностях очага некроза. Таким образом, гипогликемию нельзя считать хорошим способом лечения повреждений при ишемии.

Получены данные об успешном применении в экспериментальных моделях ишемии (сопровождающихся гипергликемией) 2-дезоксиглюкозы, которая является неметаболизируемым производным глюкозы [26, 27]. Однако похоже, что этот эффект обусловлен не ограничением потребления глюкозы, а увеличением тока крови в мозге или же увеличением эндогенной устойчивости мозга вследствие стимуляции экспрессии белка теплового шока, который оказывает нейропротекторное действие.

Не вызывает сомнений, что ограничение метаболического потребления глюкозы в ишемизированной ткани мозга может оказать защитное действие в том случае, когда одновременно поступает другое, «альтернативное», топливо. Возможности замены глюкозы в ткани мозга достаточно ограничены. Молочная кислота при определенных условиях может быть альтернативным источником энергии в мозге, так как глюкоза преимущественно метаболизируется в глиальных клетках, куда также преимущественно поступает глутамат из синаптической щели, а в нейронах энергетический метаболизм базиру-

ется в основном на окислении лактата [13, 22]. Есть определенные доказательства, что этот процесс имеет особое значение для поддержания жизнедеятельности нейронов в постишемическом периоде. Например, уменьшение переноса лактата через мембраны в мозге, подвергнутом предварительно общей ишемии, усиливает повреждение нейронов. Кроме того, прием лактата или пирувата при ишемии мозга оказывает нейропротекторное действие [17].

Другим соединением, которое может быть успешным в подобной ситуации и с аналогичным механизмом действия, является  $\beta$ -оксибутират. Возможность его использования вместо глюкозы в метаболизме в мозге известна давно и подтверждена в экспериментах на животных, применением здоровыми добровольцами и больными. Наряду с ацетоацетатом и ацетоном,  $\beta$ -оксибутират относится к кетоновым телам. Как в физиологических, так и при патологических гипогликемических условиях, например, при голодании, чрезмерной физической работе или гиперинсулинемии, а также при потреблении кетогенной диеты (безуглеводной) образующиеся в результате липолиза кетоновые тела поступают в кровь и могут использоваться мозгом как альтернативный источник энергии, к тому же выгодный в энергетическом отношении [20]. В работах [16] было показано нейропротекторное действие  $\beta$ -оксибутирата в моделях гипоксии на мышах и крысах, аноксии и разных моделях ишемии мозга.

Способность мозга к восстановлению функциональной активности нервной ткани после ишемии-реперфузии в первую очередь зависит от степени нарушений энергетического метаболизма и степени выраженности окислительного стресса в мозге [12]. Окислительный стресс заключается в чрезмерной активации процессов перекисного окисления липидов, избыточном накоплении свободных радикалов и ослабленном функционировании систем антиоксидантной защиты. Окислительный стресс взаимодействует с ишемическим каскадом и взаимно усиливает его. Поэтому при ишемических повреждениях большое значение имеет антиоксидантная терапия с помощью препаратов, связывающих избыток свободных радикалов. Одним из таких эффективных антиоксидантов является мексидол. Мексидол уменьшает активацию перекисного окисления липидов, улучшает синаптическую передачу, улучшает и стабилизирует мозговой метаболизм и кровоснабжение головного мозга.

Удачными примерами использования в клинике природных антиоксидантов являются  $\alpha$ -токоферол, аскорбиновая кислота, метионин и тиоктовая (липоевая) кислота (препарат «Тиоктацид») [1]. Тиоктовая кислота необходима для регенерации и восстановления витамина Е, цикла витамина С и генерации кофермента Q (убихинона), являющихся важными звеньями антиоксидантной защиты организма. Тиоктовая кислота облегчает превращение молочной кислоты в пировиноградную с последующим ее декарбоксилированием, что способствует ликвидации метаболического ацидоза. Недостатком этих соединений является слабо выраженная антиоксидантная фармакокинетика и необходимость для развития их эффекта длительного (в течение нескольких недель) применения этих препаратов.

Другим направлением нейропротекции для защиты от свободных радикалов является усиление антиоксидантной защиты, в частности, с помощью специфических ферментов антиоксидантной защиты – супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы. Необходимо подчеркнуть, что основной защитой организма от избытка свободных ра-

дикалов, образующихся внутри клетки, является не действие низкомолекулярных антиоксидантов, а действие ферментов антиоксидантной защиты. В нормальных условиях активности этих ферментов вполне достаточно для поддержания низких, не опасных для организма концентраций свободных радикалов. Однако в условиях реперфузии их активности уже не хватает для поддержания про- и антиоксидантного баланса. Еще в 80-х гг. предпринимались пробы в экспериментальных моделях давать животным препараты ферментов СОД и каталазы, однако они плохо проникают через ГЭБ и совсем плохо проникают через клеточные мембраны. Открытие препаратов ферментов, содержащих отдельные субъединицы этих ферментов, дало надежды на возможность их применения в клинике. Например, препарат ТЕМПОЛ, миметик СОД, препарат из группы нитрооксидов. ТЕМПОЛ действует как катализатор окисления свободных радикалов, но сам при этом не расходуется. Проникающие через ГЭБ антиоксиданты (мексидол, дегидроаскорбиновая кислота, ТЕМПОЛ) имеют то достоинство, что действуют быстро. Если будет доказано, что они не оказывают выраженных побочных эффектов, их можно назначать больным для предупреждения развития необратимых постишемических повреждений ткани мозга, продлить время терапевтического окна для действия более специфических лекарств, но требующих определенного времени для проявления своих эффектов.

Одними из наиболее ранних последствий ишемии в мозге являются нарушения транспорта электронов и окислительного фосфорилирования в митохондриях [22, 26]. По-видимому, основным объектом повреждения являются мембраны митохондрий и нарушения функций митохондрий. В результате нарушений функций митохондрий снижается уровень АТФ и фосфокреатина, вследствие чего нарушается работа Na, K-АТФазы, поднимается уровень ионов  $\text{Na}^+$  и снижается уровень ионов  $\text{K}^+$  внутри клетки, что приводит к деполяризации мембран.

При интенсификации энергетического метаболизма окисления карбоновых кислот не происходит по полной схеме цикла Кребса. Уже после нескольких минут гипоксии в мозге развиваются выраженные нарушения энергетических функций митохондрий, происходит обращение конечных этапов цикла трикарбоновых кислот, накопление сукцината и увеличение его окисления по «сукцинатаксидозному» пути [3, 6, 9]. Янтарная кислота является интермедиатом цикла трикарбоновых кислот, обеспечивающим образование макроэргических фосфатов и восстановленных эквивалентов в условиях физических нагрузок и стрессовых ситуаций. Янтарная кислота повышает микроциркуляцию в тканях мозга, не оказывая влияния на артериальное давление и показатели работы сердца. Высокая активность янтарной кислоты нашла применение в дезинтоксикационном растворе «Реамберин», в состав которого входят соль янтарной кислоты и микроэлементы.

Эффективными нейропротекторами оказались производные пантотеновой кислоты – предшественники кофермента А (КоА), в первую очередь D-пантенол, который проникает в мозг через гематоэнцефалический барьер и превращается там в КоА [8]. Сочетание предшественника КоА (пантенола) и сукцината, который также обладает высокой эффективностью по поддержанию энергетического метаболизма при различных патологических ситуациях, обладает выраженным защитным эффектом при ишемии-реперфузии мозга [7].

Таким образом, в лечении ишемических и реперфузионных повреждений ткани мозга в настоящее время

широко используются препараты метаболической терапии, способствующие поддержанию энергетического метаболизма в ишемизированной ткани, такие как ноотропил, глицин, аплегин, пантенол и сукцинат, реамберин, антиоксиданты – аскорбиновая кислота, витамин Е, эмоксипин, мексидол, цитофлавин и другие фенольные производные янтарной кислоты; цитохром С, актовегин, цериулоплазмин и некоторые другие. Средства метаболической терапии могут быть весьма полезными в случае их применения вместе с препаратами специфического действия при лечении нарушений мозгового кровообращения, как острых, так и хронических, учитывая отсутствие у них токсических эффектов, что обеспечивает возможность их длительного безопасного применения [10, 19].

### Литература

1. Антиоксидантная и энергопротекторная терапия ишемического инсульта / А.И. Федин [и др.] // М.-2004.- 48 с.
2. Антиоксидантная терапия при хирургическом лечении артериальных аневризм головного мозга / Ф.В. Олешкевич [и др.] // М.- 6-я междунар. конференция «Биоантиоксидант».- 2002.- С.432-434.
3. Влияние сукцината аммония на функциональные, биохимические и морфологические показатели восстановления ЦНС у крыс после 10-минутной остановки кровообращения / Е.А. Мутускина [и др.] // Янтарная кислота в медицине, пищевой промышленности, сельском хозяйстве. Сб.н.статей. Пушино.-1997.- С.145-150.
4. Гусев, Е.И. Ишемия головного мозга / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова.- М.: Медицина.-Изд-во «Медицина», 2001.- 328 с.
5. Камчатнов, П.Р. Хронические расстройства мозгового кровообращения. Возможности метаболической терапии / П.Р. Камчатнов.// М.- 2008.- 39 с.
6. Кондрашова, М.Н. Взаимодействие процессов переаминирования и окисления карбоновых кислот при разных функциональных состояниях клетки / М.Н. Кондрашова // Биохимия.- 1991.- Т.56, вып.3.- С.388-405.
7. Коррекция постишемических нарушений в больших полушариях мозга с помощью предшественников биосинтеза сукцинил-КоА / Н.З.Башун Н.З.[ и др.] // Нейрохимия.- 2007.-Т.24, № 1.- С.60-64.
8. Мойсеенок, А.Г. Пантотеновая кислота: от универсального распространения к универсальным функциям / А.Г. Мойсеенок // Биохимия, фармакология и клиническое применение производных пантотеновой кислоты. – Гродно. – 2003. – С. 107-114.
9. Хазанов, В.А. Прошлое, настоящее и будущее биоэнергетической фармакологии / В.А. Хазанов // Регуляторы энергетического метаболизма. Клинико-фармакологические аспекты. Мат. симп. – Томск. 2004. С.3-7.
10. Adamek, D. Neuroprotekcja w urazach mozgu I rdzenia / D. Adamek // Neuroprotekcja. XX Zimowa Szkola Farmakol. PAN / Pod red. Smialowskiej M. – Mogilany.- 2003.- P.107-125.
11. Brain ischemia and reperfusion: molecular mechanisms of neuronal injury / В.С. White [et al.] // J.Neurol.Sci.- 2000.- Vol.179.- S1-2.- P.1-33.
12. Chan, P.H. Oxidant stress as a molecular switch in neuronal death/ survival after stroke/ P.H. Chan // J.Neurochem.- 2004. – Vol.88.Suppl.- S6-4.
13. Chih, C.P., Lipton P., Roberts E.L. Do active cerebral neurons really use lactate rather than glucose? / C.P. Chih, P. Lipton., E.L. Roberts // Trends Neurosci.- 2001.- Vol.24.- P.573-578.
14. Choi, D.W. Glutamate neurotoxicity and diseases of the nervous system / D.W. Choi // Neuron.- 1988.- Vol.1.- P.623-634.
15. Choi, D.W. Calcium: still center stage in gyoxic-ischemic neuronal death / D.W. Choi // Trends Neurosci.- 1995.- Vol.18.- P.58-60.
16. Effect of of beta-hydroxybutyrate, a cerebral function improving agent, on cerebral hypoxia, anoxia and ischemia in mice and rats / M. Suzuki M. [et al.] // Japan J.Pharmacol.- 2001.-Vol.87.- P.143-150.
17. Effects of pyruvate administration on infarct volume and neurological deficits following permanent focal cerebral ischemia in rats / A. Gonzalez-Falcon [et al.] // Brain Res.- 2003.- Vol.990.- P.1-7.
18. Elevation of extracellular concentrations of glutamate in rat hippocampus during transient cerebral ischemia monitored by intracerebral microdialysis / H. Benveniste [et al.] // J.Neurochem.- 1984.- Vol.43.- P.1369-1374.
19. Grieb, P. Szanse na skuteczne neuroprotekcyjne leczenie udaru niedokrwiennego mozgu/ P. Grieb // Mozg a niedokrwienie /Pod red. J. Strosznajder, Z. Czernicki // Wydawnictwo PLATAN. Krakow, 2005.- P.237-260.
20. Ketone bodies, potencial therapeutic uses / R.L. Veech [et al.] // IUBMB Life.- 2001.- Vol.51.- P.241-247.
21. Lactate is a preferential oxidative energy substrate over glucose for neurons in culture/ A.K. Bouzier-Sore [ et al.] // J.Cereb.Blood Flow Metab.- 2003.- Vol.23.- P.1298-1306.
22. Lazarewicz, J. Effects of ischemia and exogenic fatty acids on the energy metabolism in brain mitochondria / J. Lazarewicz., J. Strosznajder., A. Gromek // Bull.Acad.Pol.Sci.Biol.- 1972.- Vol.20. P.599-606.
23. Rothman, S.M. Excitotoxicity and the NMDA receptor / S.M. Rothman, J.W. Olney // Trends Neurosci.- 1987.- Vol.10.- P.299-302.
24. Sopala, M. Rola układu glutaminianergicznego w ischemicznym uszkodzeniu mozgu / Sopala M., Danysz W. // Mozg a niedokrwienie / Pod red. J. Strosznajder, Z. Czernicki // Wydawnictwo PLATAN. Krakow, 2005, P.47-65.
25. Strosznajder, J. Czynniki biochemiczne inicjujace niedokrwienie / J. Strosznajder // Mozg a niedokrwienie /Pod red. J. Strosznajder, Z. Czernicki // Wydawnictwo PLATAN. Krakow, 2005, P. 7-15.
26. The effects of pharmacological doses of 2-deoxyglucose on cerebral blood flow in healthy volunteers / I. Elman [et al.] // Brain Res.- 1999.- Vol.815.- P.243-249.
27. Wey, J., Cohen D.M., Quast M.J. Effects of 2-deoxy-d-glucose on focal cerebral ischemia in hyperglycemic rats / J.Wey, D.M. Cohen., M.J. Quast. // J.Cereb.Blood Flow Metab.- 2003.- Vol.23.- P.556-564.

Поступила 07.09.09