

# Влияние антител к глутамату на сохранение памяти и уровень нейромедиаторных аминокислот в структурах мозга крыс при ишемическом повреждении префронтальной коры

Шакова Ф.М., Давыдова Т.В., Романова Г.А.

ФГБУ «НИИ общей патологии и патофизиологии» РАМН, Москва, 125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8

*На модели двустороннего фототромбоза сосудов префронтальной коры головного мозга крыс показано, что антитела к глутамату при их интраназальном введении через 1 ч после ишемического повреждения коры способствуют сохранению выработанного до ишемии условного рефлекса пассивного избегания, а также снижают уровень глутамата в гиппокампе и префронтальной коре мозга, уменьшая нейродегенеративное влияние возбуждающего нейротрансмиттера после фототромбоза.*

**Ключевые слова:** крысы, антитела к глутамату, глутамат, фототромбоз, префронтальная кора мозга, гиппокамп, условный рефлекс пассивного избегания

## Введение

Цереброваскулярные заболевания во всем мире занимают второе место среди всех причин смертности и являются ведущей причиной, приводящей к инвалидизации взрослого населения. Ожидается, что вследствие демографического старения населения и недостаточного контроля основных факторов риска количество пациентов с инсультом будет увеличиваться, что свидетельствует об актуальности поиска новых методов терапии и реабилитации и повышает значимость экспериментального моделирования этой патологии с целью объективной регистрации патологических изменений и поиска новых средств лечения [3].

Известно, что передние префронтальные отделы неокортекса у крыс наряду с гиппокампом играют ключевую роль в интегративной деятельности мозга, связанной с обучением и памятью [2, 9, 11]. Повреждение этих областей приводит к значительным нарушениям когнитивных функций, в частности, к потере выработанного условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ) [13, 19, 20, 23]. Одним из главных механизмов при ишемических и травматических повреждениях мозга является нарушение глутаматергической нейротрансмиссии в головном мозге. Глутамат является основным возбуждающим нейротрансмиттером в ЦНС, участвующим во многих процессах мозговой деятельности, включая когнитивные функции. Избыточная активация глутамата при ишемических повреждениях мозга оказывает нейротоксическое действие, обуславливая из-за длительного притока кальция гибель кортикальных и субкортикальных нейронов [12, 15].

Целью настоящей работы было изучение влияния интраназального введения Глу-АТ на сохранение условного рефлекса пассивного избегания, а также уровень нейромедиаторных аминокислот в структурах мозга (префронтальная кора головного мозга, гиппокамп), связанных с когнитивными функциями, у крыс с ишемическим повреждением префронтальной области коры.

## Методика исследования

Работа выполнена на 30 крысах-самцах линии Вистар, массой 200–220 г, выращенных в виварии НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН. Животные содержались в виварии при свободном доступе к пище, воде и 12-часовом световом режиме.

При работе с крысами соблюдались требования, сформулированные в Директивах Совета Европейского сообщества 86/609/ЕЕС об использовании животных для экспериментальных исследований.

Выполнено две серии экспериментов. Экспериментальные животные были разделены на 5 групп по 6 крыс в каждой:

- 1-я — интактные;
- 2-я — ложнооперированные;
- 3-я — крысы с двусторонним ишемическим повреждением префронтальной коры головного мозга, которым через час после операции вводили интраназально по 7 мкл физиологического раствора;
- 4-я — крысы, которым по той же схеме вводили интраназально водный раствор Глу-АТ в дозе 250 мкг/кг;
- 5-я — животные, которым в качестве контроля вводили водный раствор кроличьего  $\gamma$ -глобулина от интактных животных по той же схеме и в той же дозе.

Глу-АТ получали от кроликов, иммунизированных по стандартной схеме конъюгатом глутамат—бычий сывороточный альбумин (БСА), синтезированным модифицированным методом с помощью бифункционального реагента глутаральдегида [22]. Титр Глу-АТ, определяемый методом иммуноферментного анализа (ИФА), составил 1:1000.  $\gamma$ -глобулиновые фракции из сывороток иммунизированных и интактных кроликов выделяли методом пересадки сульфатом аммония (Ammonium sulfate from Sigma-Aldrich; St Louis, Missouri, USA), очищали от БСА методом аффинной хроматографии, лиофилизировали и хранили при 4°C.

Двусторонний фокальный ишемический инфаркт префронтальной коры головного мозга крыс — поля Frl и

Frl216 создавали методом фотохимически индуцируемого тромбоза [26]. Операцию проводили под наркозом, вызванным внутрибрюшинным введением хлоралгидрата (Chloral hydrate from Sigma-Aldrich; St Louis, Missouri, USA) в дозе 300 мг/кг. После внутривенного введения фотосенсибилизирующего красителя бенгальского розового (Rose Bengal from Sigma-Aldrich; St Louis, MO, USA) в дозе 40 мг/кг, крысу фиксировали в стереотаксисе, делали продольный разрез кожи и удаляли надкостницу. Для облучения использовали специальную установку, состоящую из источника холодного света с галогеновой лампой мощностью 250 Вт, и световода с диаметром внутреннего сечения 3 мм. Световод устанавливали на расстоянии 1 мм от поверхности черепа на 2 мм роstralнее брегмы и на 2 мм латеральнее сагиттального шва и облучали холодным светом каждое из полушарий мозга в течение 15 мин. Ложнооперированных животных подвергали тем же процедурам, за исключением введения красителя бенгальского розового.

УРПИ вырабатывали по ранее описанной схеме [13]. Определяли латентный период (ЛП) — время, которое проходило от начала теста до момента пересечения крысой отверстия, разделяющего освещенный и темный отсеки камеры. В 1-й день обучения крысу помещали в освещенный отсек (лампа мощностью 100 Вт), обследовав который, она через некоторое время (ЛП до обучения) переходила в темный отсек, после чего дверь закрывали и оставляли там крысу на 5 мин. Через 1 ч процедуру повторяли, но крысу сразу извлекали из темного отсека. На 2-й день эту же процедуру повторяли дважды с интервалом в 1 ч. При повторном заходе крысы в темный отсек камеры дверь в него закрывали и через металлические прутья пола пропускали электрический ток (1,3 мА, 50 Гц, 5 с). УРПИ считали выработанным, если ЛП составлял не менее 300 с. Животных с меньшим ЛП исключали из эксперимента. Оценку антиамнестического действия Глу-АТ проводили на 8 сутки после индукции коркового инфаркта.

По окончании поведенческих экспериментов животных декапитировали и проводили определение содержа-

ния нейромедиаторных аминокислот (аспартат, глутамат, ГАМК) в структурах мозга (префронтальная кора, гиппокамп) на 8-е сутки после операции методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимической детекцией согласно стандартной методике [17].

Поскольку аминокислоты в нативной форме являются очень слабыми хромофорами (не поглощаются УФ-спектром) и не проявляют электрохимической активности, для их детекции необходимо предварительное проведение химического модифицирования — дериватизации. Для этого использовали орфталевый альдегид (ОФА) (Phthaldialdehyde from Sigma-Aldrich; St Louis, MO, USA), способный флуоресцировать при связывании с аминокислотой.

ГАМК, аспартат, глутамат в концентрации 0,1 мкМ/мл в 0,1 н. HClO<sub>4</sub> использовали в качестве стандартной смеси для калибровки. Через 15 мин после инкубации при комнатной температуре 20 мкл раствора наносили на колонку Agilent Hypersil ODS 5 мкМ, 4,6 x 250. Регистрацию продуктов разделения проводили на флуоресцентном детекторе Agilent 1100 from Agilent Technologies (Santa Clara, USA) при длине волны возбуждения 230 нм и волны эмиссии 392 нм. Мобильная фаза состояла из 0,05 М фосфатного буфера (pH 5,6) с 0,025 мМ ЭДТА и 5% ацетонитрила. Скорость подвижной фазы составляла 1,5 мл/мин.

Подвижную фазу фильтровали с помощью вакуумного насоса через целлюлозный фильтр (диаметр пор — 0,02 мкм) и перед каждым хроматографическим определением тщательно дегазировали под вакуумом.

В качестве стандарта для определения количества аминокислот в структурах мозга крыс использовали раствор, содержащий аспартат, глутамат, ГАМК в концентрации 0,5 ммоль/л.

Статистическую обработку данных проводили по компьютерной программе Statistica 6.0 с использованием однофакторного непараметрического дисперсионного анализа по Kruskal—Wallis с последующим внутригрупповым сравнением по U критерию Mann—Whitney.

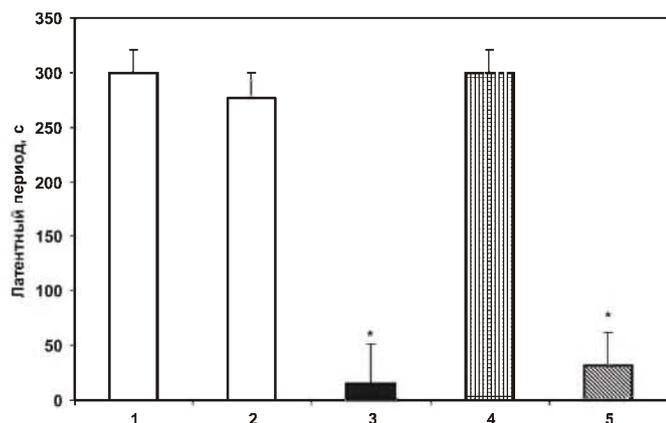
### Результаты исследования

Ранее было показано, что фотохимически индуцируемый двусторонний фототромбоз сосудов префронтальной коры головного мозга крыс приводит к формированию ишемического очага и нарушению воспроизведения и сохранения выработанных навыков [13, 19].

В первой серии экспериментов исследовали влияние интраназально введенных Глу-АТ на сохранение выработанного до ишемии УРПИ. Интраназальное введение Глу-АТ в дозе 250 мкг/кг через 1 час после операции способствовало сохранению уровня УРПИ у крыс с двусторонним фототромбозом префронтальной коры до уровня интактного контроля при проверке сохранения УРПИ на 8 сутки после ишемического повреждения. Интраназальное введение  $\gamma$ -глобулина от интактных кроликов не оказывало влияния на потерю выработанного до ишемии УРПИ. Результаты представлены на рисунке.

Таким образом, показано, что Глу-АТ при их интраназальном введении через 1 ч после ишемического повреждения префронтальной коры головного мозга снижают мнестический дефицит у крыс.

Во второй серии экспериментов изучали влияние Глу-АТ на содержание нейромедиаторных аминокислот в



Влияние интраназального введения антител к глутамату на сохранение УРПИ у крыс с двусторонним фототромбозом префронтальной коры мозга:

1 — интактные; 2 — ложнооперированные; 3 — ишемическое повреждение; 4 — интраназальное введение Глу-АТ + ишемическое повреждение; 5 — интраназальное введение гамма-глобулина + ишемическое повреждение; \* —  $p < 0,05$  по сравнению с интактными животными

структурах мозга. Показано, что на 8-е сутки после операции содержание глутамата в префронтальной коре у животных с ишемическим повреждением, которым интраназально через 1 ч после операции вводили Глу-АТ, значительно ниже, чем у крыс с таким же повреждением коры и введением физиологического раствора ( $Z=2,081666$ ,  $p=0,037374$ ). При этом статистически значимых различий в содержании других нейромедиаторных аминокислот в упомянутой структуре не установлено (таблица).

Существенные различия в содержании нейротрансмиттерных аминокислот были выявлены между исследуемыми группами крыс в гиппокампе: глутамата Н (4,  $N=30$ )= $10,6667$ ,  $p=0,0306$ , аспартата Н (4,  $N=30$ )= $19,28571$ ,  $p=0,0007$ , глицина Н (4,  $N=30$ )= $12,0000$ ,  $p=0,0174$  и ГАМК Н (4,  $N=30$ )= $17,33333$ ,  $p=0,0173$  (таблица).

В ходе анализа содержания глутамата в гиппокампе установлено его увеличение в группе крыс с ишемическим повреждением префронтальной коры мозга на 8-е сутки после операции по сравнению с контрольной (интактной) группой животных ( $Z=-2,72218$ ,  $p=0,006486$ ; таблица). При интраназальном введении Глу-АТ крысам с ишемическим повреждением префронтальной коры через час после операции содержание глутамата в гиппокампе на 8-е сутки не отличалось от контрольной группы животных ( $Z=-2,40192$ ,  $p=0,16310$ ). В группе крыс с ишемическим повреждением, которым интраназально вводили  $\gamma$ -глобулин от интактных кроликов через час после операции, на 8-е сутки содержание глутамата в гиппокампе было повышенным по сравнению с интактными животными ( $Z=-2,72218$ ,  $p=0,006486$ ) и не отличалось от такового у животных с фотохимическим тромбозом сосудов префронтальной коры мозга (таблица).

На 8-е сутки после фототромбоза префронтальной коры у крыс с ишемическим повреждением обнаружено увеличение содержания аспартата в гиппокампе ( $Z=-2,64211$ ,  $p=0,008239$ ) по сравнению с интактными животными. При интраназальном введении Глу-АТ и  $\gamma$ -глобулина интактных кроликов крысам с ишемическим повреждением префронтальной коры мозга также в гиппокампе увеличено содержание аспартата ( $Z=-2,64211$ ,  $p=0,008239$ ) и ( $Z=-2,88231$ ,  $p=0,003948$ ) соответственно.

Таким образом, в результате проведенных экспериментов установлено нормализующее действие Глу-АТ на содержание возбуждающей нейротрансмиттерной аминокислоты — глутамата у животных с очаговым ишемическим повреждением префронтальной коры мозга. Ранее показано увеличение содержания возбуждающих аминокислот (аспартата и глутамата) при ишемическом повреждении мозга [18]. Интраназальное введение Глу-АТ через час после операции приводило к снижению содержания глутамата в префронтальной коре и гиппокампе и не влияло на содержание аспартата в этих структурах на 8-е сутки после фототромбоза, что свидетельствует о специфическом нормализующем действии Глу-АТ на усиленную продукцию глутамата.

### Обсуждение

Механизмы патологических процессов, происходящих при ишемическом инсульте и влияние на них нейропротекторов подробно изучены в исследованиях на животных, у которых экспериментально вызывали ишемию мозга. Принимая во внимание разнообразие клинических форм ишемии мозга, были разработаны различные экспериментальные модели [1, 7, 8]. В настоящее время, во многом благодаря этим исследованиям, выявлена сложная цепь метаболических и клеточных реакций, вызываемых нарушениями мозгового кровообращения [4, 11, 25].

На сегодняшний день все имеющиеся нейропротекторы, испытанные в мультифокальных клинических исследованиях, недостаточно эффективны [21], поэтому разработка новых подходов к терапии и профилактике инсульта является важнейшей задачей фундаментальной медицины [3]. Сейчас большое внимание уделяется созданию нейропротекторных средств, значительное место в которых занимают полипептиды и ростовые факторы [6, 14, 19, 24].

Новым приоритетным направлением в разработке противоишемической защиты является использование методов нейроиммунологии. Антитела к нейромедиаторам в настоящее время становятся объектом исследований при изучении проблемы регуляции нейроиммунных взаимодействий, составляющих основу функциональных нарушений при ишемических повреждениях головного

Таблица

**Влияние АТ-ГЛУ на содержание нейротрансмиттерных аминокислот в структурах мозга при ишемическом повреждении префронтальной коры (моль/л)**

Группы	Аспартат	Глутамат	Глицин	ГАМК
<b>Префронтальная кора</b>				
Интактные	0,0048±0,0009	3,1938±0,5131	0,1922±0,0255	0,1322±0,0190
Ложнооперированные	0,0053±0,0009	3,2117±0,5208	0,1913±0,0227	0,1337±0,0214
Фототромбоз	0,0068±0,0003	4,0813±0,1841 *	0,2198±0,0112	0,1648±0,0129
Фототромбоз + АТ-ГЛУ	0,0060±0,0004	3,3450±0,17413#	0,2041±0,0153	0,1525±0,0085
Фототромбоз + Гамма-глобулин	0,0066±0,0002	4,0380±0,1310	0,2228±0,0126	0,1738±0,0137
<b>Гиппокамп</b>				
Интактные	0,0157±0,0019	15,0290±1,5296	0,4695±0,0615	0,2500±0,2459
Ложнооперированные	0,0160±0,0019	14,6315±1,2592	0,4728±0,0570	0,2538±0,2508
Фототромбоз	0,0273±0,0028*	23,4300±1,2600*	0,7160±0,0374*	0,3690±0,0102*
Фототромбоз + АТ-ГЛУ	0,0240±0,0014*	17,8553±2,3608	0,6858±0,0405*	0,3513±0,0260*
Фототромбоз + Гамма-глобулин	0,0288±0,0015*	23,2538±1,1302*	0,7100±0,0308*	0,3693±0,080*

Примечание.  $p<0,05$  \* — в сравнении с интактным контролем; # — в сравнении с ишемическим повреждением

мозга. Особое значение в этих процессах приобретает роль глутамата, исследуемая с помощью антител к нем [18]. Дисбаланс глутаматергической нейромедиации приводит к развитию каскада эксайтотоксичности, в ходе чего наблюдается гибель нейронов, прежде всего, в префронтальной коре и гиппокампе. Необходимо отметить и тот факт, что гиппокамп имеет прямую эфферентную связь с префронтальной корой [5, 9, 10]. Основной симптомокомплекс, развивающийся при ишемии этих структур головного мозга, характеризуется нарушениями обучения и памяти [13, 14, 23, 24]. Фотоиндуцированный тромбоз сосудов коры головного мозга — неинвазивная модель, преимуществом которой является возможность выбора нужной локализации повреждения, что позволяет получить экспериментальный аналог ишемического инсульта, воспроизводимый из эксперимента в эксперимент. Данная модель позволяет произвести количественную оценку степени ишемического повреждения головного мозга и изучить динамику патологических и восстановительных процессов после повреждения. Двустороннее локальное ишемическое повреждение префронтальной коры крыс приводит к избирательному нарушению когнитивных функций мозга без сопутствующих расстройств мышечного тонуса и двигательной координации [19]. Нарушения интегративной деятельности мозга исследовали при помощи методики выработки УРПИ, который представляет собой относительно простую оборонительную реакцию, с помощью которой можно исследовать основные закономерности формирования, хранения, и воспроизведения условных рефлексов. В наших предыдущих экспериментах показано, что фототромбоз коры головного мозга у крыс приводит к формированию ишемического очага, отделенного от окружающей неповрежденной ткани четкой границей, и сопровождается потерей выработанного до фототромбоза условного рефлекса пассивного избегания [13, 18, 19].

Задачей нашего исследования было изучение влияния интраназального введения Глу-АТ на сохранение условного рефлекса пассивного избегания, а также уровень нейромедиаторных аминокислот в структурах мозга (префронтальная кора головного мозга, гиппокамп), связанных с когнитивными функциями, у крыс с ишемическим повреждением префронтальной области коры.

Установлено, что интраназальное однократное введение Глу-АТ (250 мкг/кг) через 1 час после фотоиндуцированного тромбоза сосудов префронтальной коры головного мозга крыс приводило на 8-е сутки после операции к снижению содержания глутамата в префронтальной коре и гиппокампе и не влияло на содержание аспартата в этих структурах, что свидетельствует о специфическом нормализующем действии Глу-АТ на усиленную продукцию глутамата. В эти же сроки показано сохранение выработанного до фототромбоза префронтальной коры условного рефлекса пассивного избегания при интраназальном введении Глу-АТ.

Полученные результаты доказывают выраженное протективное действие Глу-АТ при нейродегенеративном повреждении когнитивных функций мозга, реализуемое, возможно, благодаря их способности снижать усиленную продукцию глутамата и тем самым предотвращать гибель нейронов, что позволяет также объяснить антиамнестические эффекты Глу-АТ при остром ишемическом повреждении префронтальной коры.

## Список литературы

1. Bacigaluppi M., Comi G., Hermann D.M. Animal models of ischemic stroke. Part two: modeling cerebral ischemia // *The Open Neu. J.* — 2010. — Vol. 4. — P. 34—38.
2. Degenetais E., Thierry A.M., Glowinski J. Synaptic influence of hippocampus on pyramidal cells of the rat prefrontal cortex: an in vivo intracellular recording study // *Life Sci Med.* — 2003. — Vol. 13(7). — P. 782—792.
3. Ford G.A. Clinical pharmacological issues in the development of acute stroke therapies // *Brit. J. Pharm.* — 2008. — Vol. 153. — P. 112—119.
4. Ginsberg M.D. Neuroprotection for ischemic stroke: Past, present and future // *Neuropharm.* — 2008. — Vol. 55. — P. 363—389.
5. Goldman-Rakic P.S., Selemon L.D., Schwartz M.L. Dual pathways connecting the dorsolateral prefrontal cortex with the hippocampal formation and parahippocampal cortex in the rhesus monkey // *Neurosci.* — 1984. — Vol. 12. — P. 719—743.
6. Gudasheva T.A., Antipova T.A., Sereudin S.B. Novel low-molecular-weight mimetics of the nerve growth factor // *Dokl. Biochem. Biophys.* — 2010. — 434. — P. 262—265.
7. Hossmann K.A. Experimental models for the investigation of brain ischemia // *Cardiovas. Res.* — 1998. — Vol. 39. — P. 106—120.
8. Hunter A.J., Green A.R., Cross A.J. Animal models of acute ischaemic stroke: can they predict clinically successful neuroprotective drugs? // *Trends Pharmacol. Sci.* — 1995. — Vol. 16. — P. 65—68.
9. Kolb B. Function of the cortex of the rat: a comparative review // *Brain Res. Rev.* — 1984. — Vol. 8. — P. 65—98.
10. Lee I., Kesner R.P. Time-dependent relationship between the dorsal hippocampus and the prefrontal cortex in spatial memory // *J. Neurosci.* — 2003. — Vol. 23. — P. 1517—15123.
11. Mattson M.P., Culmsee C., Yu Z.F. Apoptotic and antiapoptotic mechanisms in stroke // *Cell Tiss Res.* — 2000. — Vol. 301. — P. 173—187.
12. Ostrovskaya R.U., Romanova G.A., Barskov I.V. Memory restoring and neuroprotective effects of the proline-containing dipeptide, GVS-111, in a photochemical stroke model // *Behav Pharmacol.* — 1999. — Vol. 10(5). — P. 549—553.
13. Ostrovskaya R.U., Romanova G.A., Gudasheva T.A. Novel substituted acylprolyne containing dipeptide, GVS-111, promotes the restoration of the learning and memory damaged by the bilateral frontal lobectomy in rats // *Behav. Pharmacol.* — 1997. — Vol. 8. — P. 261—268.
14. Padosh S.A., Vogel P., Bottiger B.W. Neuronal apoptosis following cerebral ischemia. Basis, physiopathology and treatment strategies // *Anaesthetist.* — 2001. — Vol. 50(12). — P. 905—920.
15. Paxinos G., Watson C. Atlas of anatomy of rat brain // *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates.* — 3<sup>rd</sup> San Diego, Calif. Academic Press Inc; 1997.
16. Pearson W.R. Searching protein sequence libraries: comparison of the sensitivity and selectivity of the Smith—Waterman and FASTA algorithms // *Genomics.* — 1991. — Vol. 11(3). — P. 635—650.
17. Romanova G.A., Gorbатов V.Y., Shakova F.M. Effect of antibodies to glutamate on retention of conditioned passive avoidance response in rats with ischemic injury of the prefrontal cortex // *Bull. Exp. Biol. Med.* — 2012. — Vol. 153(1). — P. 12—15.
18. Romanova G.A., Ostrovskaya R.U., Shakova F.M. Effects of noopept in the photochemically induced stroke model // *Peptides. American peptide Symposium.* — 2003. — P. 657—659.
19. Romanova G.A., Silachev D.N., Shakova F.M. Neuroprotective and anti-amnestic actions of Semax in experimental ischemic cerebral cortical infarct // *Bull. Exp. Biol. Med.* — 2006. — Vol. 142(12). — P. 612—628.
20. Rother J. Neuroprotection does not work // *Stroke.* — 2008. — Vol. 39. — P. 523—524.
21. Seguela P., Geffard M., Buijs R. Antibodies against gamma-aminobutyric acid: specificity studies and immunocytochemical results // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1984. — Vol. 81(12). — P. 3888—3892.
22. Shanina E.V., Redecker C., Reinecke S. Long-term effects of sequential cortical infarcts on scar size, brain volume and cognitive function // *Behav. Brain Res.* — 2005. — Vol. 158(1). — P. 495—504.
23. Silachev D.N., Shram S.I., Shakova F.M., Romanova G.A. Formation of spatial memory in rats with ischemic lesions to the prefrontal cortex; effects of a synthetic analog of ACTH(4-7) // *Neurosci. Beh. Phys.* — 2009. — Vol. 8. — P. 749—757.
24. Sutherland B.A., Minnerup J., Balami J.S. Neuroprotection for ischaemic stroke: Translation from the bench to the bedside // *Int. J. Stroke.* — 2012. — Vol. 7. — P. 407—418.
25. Watson B.D., Dietrich W.D., Busto R. Induction of reproducible infarction by photochemically initiated thrombosis // *Ann. Neurol.* — 1985. — Vol. 17. — P. 497—504.

Поступила 15.03.2013

---

***The influence of anti-glutamate antibodies  
on memory retention and neurotransmitter aminoacids level  
in brain structures of rats with ischemic damage of prefrontal cortex***

**Shakhova F.M., Davydova T.V., Romanova G.A.**

Institute of General Pathology and Pathophysiology, Russian Academy of Medical Sciences,  
Baltiyskaya Str. 8, 125315, Moscow, Russia

*Using the rat model of bilateral photothrombosis of prefrontal cortex vessels we showed that intranasal administration of anti-glutamate antibodies one hour after ischemic damage of brain cortex facilitates retention of passive avoidance reflex elaborated before ischemia and decreases glutamate level in hippocampus and prefrontal cortex, thus reducing neurodegenerative influence of the excitatory neurotransmitter after photothrombosis.*

**Key words:** rats, anti-glutamate antibodies, glutamate, photothrombosis, prefrontal cortex, hippocampus, passive avoidance reflex