

УДК 616.831-005

## МОЗГОВОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ В УСЛОВИЯХ ГИПОКИНЕЗИИ

В.П.Акопян

*/Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци,  
кафедра фармакологии /  
375025 Ереван, ул. Корюна, 2  
Тел: 521711  
Факс: (3742) 151812*

**Ключевые слова:** гипокинезия, стресс, мозговое кровообращение, ГАМК-ергические вещества

Многогранные проявления жизнедеятельности коренным образом связаны с мышечными сокращениями и движениями. В жизни современного человека, особенно в развитых странах, ограничение двигательной активности — гипокинезия (ГК) становится типичной особенностью режима функциональной деятельности организма. При этом происходит резкое уменьшение локомоторных актов и снижение общей двигательной активности [14, 19].

Гипокинетический образ жизни чаще всего оказывает вредное влияние на организм здорового человека, существенно изменяя качество регуляторных процессов, реактивность организма, затрагивая практически все органы и системы [11, 14].

Гипокинезия как стресс является одним из ведущих факторов риска в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, среди которых сосудистые поражения головного мозга занимают чрезвычайно важное место и прогнозирование их представляет актуальную задачу. При этом выявляется отчетливая тенденция роста частоты нарушений мозгового кровообращения ишемического характера, поражающих людей в период физического и умственного расцвета и, как правило, приводящих к резкому снижению работоспособности.

Таким образом, широкая распространенность синдрома ГК и важность решения этой проблемы стали основанием для проведения исследований в физиологическом, биохимическом и фармакологическом аспектах и изыскания оптимальных средств профилактики и лечения его последствий [25].

В связи с этим стала насущной необходимостью изучения состояния мозгового кровообращения, выявление цереброваскулярных, метаболических и морфо-

логических изменений в условиях гипокинезии и их коррекция с помощью эндогенных физиологически активных веществ.

Настоящее исследование является логическим развитием предложенной нами [2, 17] нейрохимической теории регуляции мозгового кровообращения, которая основывается на представлениях об интеграции большого числа нейрохимических реакций, в том числе обеспечивающих своеобразие биосинтеза и метаболической деградации системы  $\gamma$ -аминомасляной кислоты (ГАМК) и устранение дефицита кровоснабжения мозга.

В реализации решения этой проблемы большое значение имеет сохранение функционального состояния ЦНС на должном уровне. Многолетние исследования проблем сенсорной изоляции показали, что разгрузка мозга от нормального притока сенсорных сигналов может приводить к серьезным нарушениям нервной деятельности [11]. В связи с этим необходимость решения проблемы перестройки мозговой гемодинамики и метаболизма в условиях ГК приобретает решающее значение [8]. Однако обобщающих исследований, посвященных вопросам изучения механизмов действия ГК на организм, в настоящее время явно недостаточно. В особенности это относится к вопросу о характере нарушений кровообращения, и в частности мозгового.

Несмотря на определенные успехи в вопросах профилактики, ранней диагностики и терапии цереброваскулярных заболеваний, изучение патогенеза нарушений мозгового кровообращения продолжает оставаться одной из важнейших проблем. Раскрыть механизмы этих нарушений — значит не только познать причины возникновения, но и обосновать пути их предупреждения, усовершенствовать диагностику и обосновать дифференцированные методы лечения в зависимости от этиологии и особенностей патогенеза сосудистых заболеваний головного мозга [4, 17, 28, 42]. В разработке указанной проблемы наиболее целесообразен экспериментальный подход.

Поскольку патологический процесс всегда связан с нарушением или недостаточностью компенсаторных, адаптивных систем организма, особое значение приобретает возможность воздействия фармакологическими средствами на механизмы ауторегуляции гемодинамических процессов [17, 26, 30, 36, 40]. Поэтому важным является установление взаимосвязи различных сроков ГК с нарушениями мозгового кровообращения и в целом с ауторегуляцией, что может раскрыть новые возможные пути их фармакологической коррекции. Нами предпринята попытка выяснить механизмы действия ГК на некоторые параметры мозгового кровообращения, а также оценить роль системы ГАМК в наблюдаемых сдвигах.

В развитии церебральных дисциркуляций в условиях ГК участвует совокупность физиологических и биохимических механизмов, определяющих феномены микроциркуляции, транскапиллярного обмена и изменение реологических свойств крови в отдельных участках мозговой ткани.

Роль и значение капиллярной системы при изучении ГК многие годы недооценивались, хотя этот участок сосудистой системы выполняет важнейшую функцию тонких транспортных модуляций и обменных процессов между кровью и тканями.

Для правильной оценки указанных сдвигов мы считали необходимым в первую очередь изучить морфофункциональное состояние капиллярной сети коры головного мозга, изменения в которой, несомненно, будут отражаться на структурном и функциональном состоянии мозговой ткани.

С целью выяснения функциональной емкости микроциркуляторного русла коры головного мозга изучались 2 важнейших параметра: средний диаметр (СД) действующих капилляров (ДК) и количество резко суженных капилляров (РСК) в пересчете на 100 полей зрения.

Реализация гемодинамической функции сосудистой стенки в решающей степени определяется ее сократительной способностью, от которой зависит системное и регионарное сопротивление току крови, ее распределение и перераспределение в замкнутой системе кровообращения в зависимости от потребностей органов и тканей целостного организма. Нарушения тонического напряжения сосудистой стенки в виде спазма или патологической вазодилатации лежат в основе многих механизмов развития дисциркуляций [32].

Исследования последних лет сыграли довольно значительную роль в решении ряда вопросов, связанных с раскрытием механизмов функционирования сосудистой системы головного мозга и ее фармакологической регуляции [2, 12, 17, 23, 35, 37].

С целью установления взаимосвязи между факторами, регулирующими мозговое и периферическое кровообращение в условиях ГК, мы изучали сократительную способность лоскута грудной аорты при ГК. Одновременно преследовалась цель — выявление возможного наличия ГАМК-рецепторов в стенке грудной аорты.

Как обнаружилось, общая направленность изменений сводится к следующему: в ранние сроки ГК (15-30-е сутки) резко повышается спонтанная сократимость сосудистого лоскута, при этом введение серотонина в той же концентрации, что и в контроле ( $10^{-6}$   $\mu\text{M}/\text{l}$ ) повышает сократимость сосудистого лоскута более чем в 2 раза. Впервые нами было обнаружено, что в этих условиях наблюдается некоторое снижение реактивности мозговых сосудов на углекислый газ и, наоборот, повышение сократительной активности при гипероксии.

Полученные результаты свидетельствуют о повышении чувствительности стенки грудной аорты к эндогенным вазоконстрикторным веществам в условиях ранней ГК. Эти данные подтверждаются также другими исследованиями по изучению функционального состояния коры головного мозга [2, 31]. Полученные результаты свидетельствуют о том, что в условиях ранней ГК уже наблюдаются значительные изменения морфофункционального состояния микроциркуляторного русла коры головного мозга. Так, отмечается резкое (более чем в 1,5 раза) увеличение количества РСК на 100 полей зрения и уменьшение СД ДК на 17,6% (с  $5,7 \pm 0,7$  до  $4,7 \pm 0,26$   $\mu\text{M}$ ). Это, по всей вероятности, является результатом повышенной активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы в условиях ГК, так как последняя, особенно в первые недели, действует как стрессовый раздражитель [19, 22, 29].

Подобное допущение базируется также на данных, полученных нами при изучении количественного статуса катехоламинового фонда в гипоталамусе, надпочечниках и крови в различные сроки ГК. В частности, выявлено, что на 15-е сутки ГК в надпочечниках увеличивается количество дофамина (ДА) и адреналина (АДР) на 109,6 и 8,1% соответственно, тогда как уровень норадреналина (НА) снижается на 21,3%, что свидетельствует об усиленном синтезе АДР. В то же время усиливается выброс катехоламинов в кровь, где обнаруживается значительное повышение уровня ДА, НА и АДР соответственно на 31,5; 37,3 и 18,3%. В гипоталамусе наблюдается тенденция к снижению уровня НА и АДР на 3,26 и

16,4%, что, вероятно, связано с отсутствием ДА — прекурсора НА в ткани гипоталамуса.

Кроме того, изменяющееся число функционирующих капилляров тесно связано с различными феноменами в микроциркулярном русле, в частности, с соотношением эритроцитов/плазма и со скоростью кровотока в различных капиллярах, а также с внутрисосудистым давлением и т.д. Поэтому мы считали необходимым проведение количественного исследования состояния мозгового кровоснабжения, а также изучение сдвигов мозгового кровотока при колебаниях артериального давления (АД) в различные сроки ГК.

Одним из показателей, наиболее четко характеризующих состояние мозгового кровообращения, является локальный мозговой кровоток (ЛМК), измеряемый методом клиренса водорода. У крыс величина ЛМК составляет в среднем  $130 \pm 6,1$  мл/мин/100г. Однако 15-дневное пребывание животных в условиях ГК приводит к достоверному снижению ЛМК на 13,9%.

По имеющимся литературным данным [14], при ГК важным является состояние ауторегулирующих механизмов мозгового кровообращения, призванных обеспечить мозговую ткань необходимым уровнем гемодинамики при проведении ортостатических проб. Плохую их переносимость при длительном ограничении подвижности авторы объясняют рассогласованием рефлекторной координации функций различных систем, ответственных за регуляцию мозговой гемодинамики. Отсутствие ежедневной тренировки гемодинамики при ГК развивает детренированность компенсаторных механизмов, обеспечивающих адекватную реакцию сердечно-сосудистой системы [14], и приводит к тому, что в той или иной степени теряется адекватность рефлекторной регуляции тонуса мозговых сосудов.

Наши исследования [6] позволяют выяснить состояние некоторых звеньев ауторегуляции мозгового кровотока при ГК и их причастность к вызываемым нарушениям. Измерением ЛМК при различных гемодинамических нагрузках в условиях ГК установлена интересная закономерность: изменение мозгового кровотока в условиях гипотонии находится в прямой зависимости от срока ГК, а нарушения нервного контроля, проявляющиеся качественным изменением рефлекторной реакции мозговых сосудов на нейросенсорное раздражение, резко выражены в ранние сроки ограничения двигательной активности.

Результаты наших исследований показали, что резкое снижение АД при внутривенной капельной инфузии арфонада до уровня, близкого к пределу, когда выключаются возможности ауторегулирующих механизмов мозгового кровообращения, у контрольных кроликов приводит к замедлению ЛМК. У кроликов, находящихся в условиях ГК в течение 15 дней, снижение системного АД приводит к падению уровня ЛМК на 29%. Аналогичная картина наблюдается при измерении ЛМК в условиях снижения системного АД у гипокинетических крыс [5]. Однако ауторегулирующая система мозгового кровотока у крыс лучше адаптирована к колебаниям АД вследствие того, что крысы в клетках очень часто находятся в вертикальном положении, чего не наблюдается у кроликов. Ограничение двигательной активности горизонтальным положением приводит к более глубоким изменениям регуляторных систем. В условиях гиперкапнии ( $\text{PaCO}_2$  — 60 мм рт. ст.) и гипероксии ( $\text{PO}_2$  — 115 мм рт. ст.) наиболее глубокие изменения в уровне ЛМК наблюдаются на 15-е сутки ограничения двигательной активности. Так, реактивность мозговых сосудов к углекислому газу в эти сроки ниже, чем на 45- и 60-е сутки ГК, а чувствительность к кислороду, как и к другим

вазоконстрикторам, на 30-е сутки, наоборот, возрастает. Кроме того, в эти же сроки наблюдается более позднее восстановление ЛМК при возвращении  $\text{Pa-CO}_2$  к исходному значению.

Начиная с 30-х суток ГК наблюдается тенденция к нормализации сократимости сосудистой стенки. Необходимо подчеркнуть тот факт, что в этом же периоде отмечается тенденция к восстановлению СД ДК и количества РСК. По всей вероятности, в этот период происходит адаптационная перестройка организма, в которой большую роль играет система ГАМК, что выражается в резком повышении активности глутамат-декарбоксилазы (ГДК) в ответ на стрессорное воздействие. Вследствие этого меняется уровень ГАМК [21], что приводит к подавлению активности симпатoadренальной системы [10].

Занимая ключевую позицию на стыке метаболизма низкомолекулярных соединений мозга, ГАМК, с одной стороны, способствует образованию ряда эндогенных метаболитов, обладающих высокой физиологической активностью, с другой, — наличие тесной физиологической и фармакологической взаимосвязи между нейрохимическими процессами и ГАМК-ергической системой делает исключительно актуальным вопрос о значении влияния ГАМК-ергических средств на гемодинамику мозга [1, 24].

Это предопределило развитие наших исследований в двух основных направлениях: исследование роли ГАМК-ергической системы в ауторегуляции мозгового кровообращения, активировании метаболизма мозга и выявление участия ее агонистов и нейроактивных аминокислот в механизмах развития компенсации нарушенного мозгового кровотока в условиях ГК.

Полученные нами данные по изучению количественного состава нейроактивных аминокислот, в частности, ГАМК, глутаминовой (ГЛК) и аспарагиновой (АК) кислот в тканях головного мозга подтверждают участие их в механизме регуляции МК. Так, в ранние сроки ГК наблюдается резкое повышение уровней ГАМК и ГЛК в тканях головного мозга на 48,2 и 12,2% соответственно по сравнению с контролем, в то время как количество АК снижалось на 19,4%. На 30-е сутки ГК не было обнаружено существенных изменений в содержании ГАМК, ГЛК, АК. К 60-ым суткам содержание ГАМК в мозге достоверно снижалось при одновременном существенном приросте ГЛК и резком падении уровня АК. Причина уменьшения содержания ГАМК остается неясной. Не исключено, что оно связано с подавлением активности ГДК или нарушением образования ее из глюкозы. Снижение содержания ГАМК с одновременным увеличением уровня глутамата может способствовать повышению возбудимости нервной системы [34].

Таким образом, полученные нами данные являются подтверждением того, что ГАМК-система играет существенную компенсаторную роль при различных экстремальных ситуациях.

На 30-е сутки наблюдается прогрессивное снижение ЛМК. Однако следует отметить, что это снижение происходит сравнительно медленнее, чем при 15-дневной ГК и составляет  $110,4 \pm 9,4$  мл/мин/100г, что на 15,4% ниже контрольных величин. Интересно отметить, что если ЛМК в условиях гипотонии при 15-дневном пребывании в условиях ГК снижается на третьей минуте на 14%, на пятой — на 10%, а на десятой — на 5%, то 30-дневная ГК отражается на мозговом кровотоке в условиях гипотонии снижением на 49% на третьей минуте, на 60% — на пятой и на 20% — на десятой.

Продолжение пребывания подопытных животных в условиях ГК приводит к тому, что на 60-й день наблюдается истощение компенсаторных возможностей мозгового кровообращения. Опыты показали, что в этих условиях спонтанная сократимость сосудистого лоскута резко падает. Если в ранние сроки ГК введение серотонина вызывает повышение сопротивляемости сосудистой стенки более чем в 2 раза, то в поздние сроки — лишь на 5 %, и поэтому фактически не происходит восстановления ЛМК после резкого падения АД.

Поздняя ГК сопровождалась также резким ухудшением функциональной емкости коры головного мозга, что проявилось существенным увеличением количества РСК и сужением ДК. Фактически развивается состояние инвертированной реактивности мозговых сосудов, нарушающее химический и физический гомеостаз мозга — необходимое условие его нормального функционирования [20, 36]. Поэтому мы предполагаем, что наиболее важным патогенетическим звеном в механизме расстройства мозгового кровообращения является нарушение кровоснабжения мозговой ткани, которое усугубляется дисбалансом в системе регуляции адекватного уровня гемодинамики. Причем, как показывают результаты проведенных исследований, состояние механизмов, регулирующих мозговое кровообращение, находится в зависимости от длительности ГК.

В последние годы уточнены и даже пересмотрены многие положения о тех механизмах патогенеза церебральных дисциркуляций, которые могут явиться объектом фармакологических воздействий. В частности, это относится к исследованиям закономерности поддержания циркуляторного гомеостаза мозга. До последнего времени основное внимание в развитии нарушений церебральной перфузии привлекали изменения проходимости и функциональное состояние мозговых сосудов. Однако кровоснабжение мозга определяется множеством сложных взаимопереплетающихся механизмов, представления о которых непрерывно расширяются, тем самым расширяется и спектр возможных факторов патогенеза церебральных дисциркуляций [33]. Это относится также к анализу влияния гематогенных факторов патогенеза цереброваскулярных заболеваний, которые в настоящее время привлекают все большее внимание исследователей и практических врачей.

В настоящее время накоплен достаточный фактический материал, показывающий, что мозговой кровоток в меньшей степени зависит и от функционального состояния элементов крови и особенно тромбоцитов, так как прежде всего с агрегацией тромбоцитов и их адгезией на сосудистой стенке связывают один из наиболее важных механизмов развития церебральных дисциркуляций. Обнаружено наличие корреляции между регионарным, в том числе и мозговым кровотоком, с одной стороны, и физико-химическими свойствами крови, включая ее вязкость, наличием внутрисосудистого агрегатообразования, — с другой. Исследования характеристик ангиогемических взаимодействий могут пролить свет на многие особенности патогенеза заболеваний мозга.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что при длительной ГК происходит резкое усиление агрегируемости тромбоцитов [3], способное привести к различным нарушениям кровообращения в результате возросшей возможности тромбообразования. Тот факт, что нарушения равновесия в системе тромбоцит — сосуд отмечаются не только в период непосредственного психоэмоционального напряжения, каким является и ГК, но и в последующий период, проливает свет на механизмы сосудистых катастроф через достаточно длительный промежуток времени после завершения стрессовой ситуации.

В этих условиях, несомненно, важным является применение ГАМК-ергических средств (ГАМК и пирацетама). Под их влиянием обнаружено заметное снижение агрегации тромбоцитов, чего не наблюдается ни у доноров, ни в ранние сроки ГК. Антиагрегационный механизм ГАМК может быть обусловлен повышением чувствительности ГАМК-рецепторов в условиях длительного ограничения двигательной активности. Как показано сериями опытов изучения ЛМК в условиях ГК, в поздние сроки ограничения двигательной активности отмечается выраженное повышение чувствительности ГАМК-рецепторов к экзогенно введенной ГАМК, что выражается в увеличении ЛМК в ответ на внутривенное введение ГАМК. Возможно, имеет место увеличение плотности ГАМК-рецепторов в условиях ГК, осуществляющееся по механизму up-regulation.

Кроме того, антиагрегационный механизм ГАМК-ергических средств можно объяснить их непосредственным влиянием на сдвиги в активности аденилатциклазы и цАМФ, играющих ключевую роль в функциональной активности тромбоцитов. Возможно, ГАМК и пирацетам подавляют агрегацию за счет прямого неспецифического воздействия на мембрану тромбоцитов, изменений ее структурной лабильности. Не исключена возможность тесной корреляции между подобным мембраностабилизирующим действием ГАМК-миметиков и их способностью угнетать процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ).

Имеющиеся литературные данные свидетельствуют об активации ПОЛ в тканях и органах при стрессе [15, 39]. Накопление перекисей липидов повреждает биологические мембраны, в результате чего нарушается метаболизм, структура и функция различных органов, в том числе головного мозга. Потенциальная возможность активации ПОЛ существует в каждой клетке. Однако разрушительная активность этих процессов в нормальных условиях предотвращается функционированием естественных антиоксидантных систем, удерживающих ПОЛ в физиологически необходимых пределах. Данные, полученные в нашей лаборатории [18], показывают, что ГАМК и ее циклические производные обнаруживают способность подавлять процесс ПОЛ, тем самым проявляя антиоксидантную активность. Одновременно установлено, что активность ПОЛ при стрессе тесно связана с изменениями функции симпатической НС. Поэтому для защиты органов и тканей от последствий повреждения ГК могут быть перспективны ГАМК-ергические средства, восполняющие недостаточность антиоксидантных систем в органах-мишенях, или же вещества, обладающие способностью подавлять активность симпатической НС.

Резюмируя данные наших исследований, можно утверждать, что ГАМК и пирацетам оказывают определенное антиоксидантное и антиагрегационное действие на тромбоциты, особенно в поздние сроки ГК. Причем антиагрегационный эффект более выражен у ГАМК. Возможно, этот факт связан со способностью ГАМК существенно ослаблять тоническую и рефлекторную активность в симпатических нервах, а также усиливать процесс постагивационного торможения.

Глубокие физиологические и биохимические сдвиги, возникающие в организме в условиях ГК, несомненно, затрагивают и тонкие механизмы функционирования мозговой ткани. Мы детально проанализировали качественный и количественный состав фосфолипидов (ФЛ) мозга в различные сроки ГК. При этом было установлено, что ГАМК и пирацетам обладают мембранопротекторным воздействием как в ранние, так и в поздние сроки ГК. Причем эффекты пирацетама превосходили эффекты ГАМК. Изучение фосфолипидного состава

мозговой ткани в условиях хронического стресса, вызванного ГК, выявило изменения в содержании суммарных ФЛ, в абсолютном уровне отдельных представителей ФЛ и в их процентном соотношении. Примечательным, на наш взгляд, является увеличение количества суммарных ФЛ на 15-е сутки ГК и их заметное снижение на 30- и 60-е сутки. Сдвиги в общем количестве ФЛ носят фазовый волнообразный характер и отображают, по всей вероятности, степень выраженности нарушений в метаболизме мозга. Наиболее выраженные отклонения в соотношении отдельных фракций ФЛ наблюдаются на 30- и 60-е сутки ГК. Исследования показали, что при длительной ГК существенно изменяется фосфолипидный состав мозговой ткани, а следовательно, липидный матрикс мембранных структур нервных клеток.

Введение ГАМК-миметиков (ГАМК и пираретама) животным на фоне длительного ограничения двигательной активности смягчает степень выраженности изменений в фосфолипидном составе мозговой ткани, вызванных ГК. На это указывает отсутствие резко выраженных сдвигов как в общем количестве ФЛ, так и в количестве их отдельных фракций. Мембранопротекторный эффект пираретама, в общем, более выражен по сравнению с ГАМК.

В опытах на крысах нами установлено, что гипокинетический образ жизни одновременно приводит к морфологическим изменениям в мозговой ткани. Следует отметить, что нарушения, обнаруживаясь уже на 15-е сутки ГК, прогрессировали по мере нарастания сроков ГК. Гистологические изменения в нейроритах коры и в подкорковых структурах были неоднородными: так, в коре часто наблюдались явления хроматолиза, вакуолизации, нейронофагии. Выявлялись также пикнотичные нейроны. По мере удлинения срока ГК (45-е сутки) в коре обнаруживались "поля опустошения", превалировали явления пикноза гигантских пирамид, признаки вакуолизации и периферического хроматолиза [32].

Обнаружен также ряд изменений сосудов. Пиальные сосуды, особенно венозного колена, расширены, полнокровны. В отдельных сосудах замечается краевое стояние лейкоцитов. Просвет артерий запустевший, стенки сосудов артериального звена зачастую находятся в состоянии спазматического пропитывания.

Таким образом, сопоставление этих данных с предыдущими приводит к установлению определенной зависимости деструктивных процессов от уровня кровоснабжения ткани, нарушение которого приводит к определенным изменениям, характерным для ишемического повреждения нейроцитов, нейронофагии с формированием глиальных узелков, а также появлением участков запустения в коре головного мозга.

По мере удлинения сроков ГК прогрессивно нарастало полнокровие сосудов и отек мягкой мозговой оболочки. На 45-е сутки обнаруживались участки геморрагического пропитывания мозговых оболочек, мелкоочаговые кровоизлияния в коре, кровоизлияния в полость желудочков мозга. В стенках артерий замечались участки плазматического пропитывания, на базальных мембранах капилляров наблюдалось отложение гликопротеидов, развивался периваскулярный отек. В большом количестве выявлялись расширенные плазматические капилляры, просвет полнокровных венул был деформирован в виде "песочных часов", обнаруживался также тромбоз отдельных сосудов [4, 32].

С целью правильной оценки развивающихся физиологических и биохимических механизмов в условиях ГК считаем логичным продолжить наши исследования в направлении выявления изменений уровня внутриклеточного кальция и его транслокации в субклеточных фракциях в различные сроки ГК, повышение

которого считается составной частью молекулярного механизма клеточных повреждений [38].

В свете представлений последних лет основной причиной гибели нейронов при ишемии является пусковой механизм глутаматного каскада [27, 38], активация которого приводит к интенсификации метаболизма арахидоновой кислоты и деструктивным повреждениям клеточных мембран [16], а также к усиленному аномальному потоку ионов  $\text{Ca}^{++}$ . Внутриклеточным ионам кальция приписывается и определенная роль в изменении функциональной емкости капиллярной сети головного мозга [31]. Полученные данные свидетельствуют о значительном росте уровня внутриклеточного кальция в клетках головного мозга, который по нарастанию сроков ГК возрастает [31].

Заслуживает внимания тот факт, что наиболее выраженное накопление радиоактивного  $^{45}\text{Ca}^{++}$  наблюдается в митохондриальной фракции клеток. Так, резко возрастает накопление ионов  $\text{Ca}^{++}$  на 30- и 45-е сутки после начала развития ГК. В более поздние сроки эксперимента (60-е сутки и позднее) наблюдается тенденция снижения уровня  $^{45}\text{Ca}^{++}$ , концентрация которого, однако, все же оставалась на высоком уровне по сравнению с контрольными величинами.

В эндоплазматическом ретикулуме (ЭР) изменения уровня  $^{45}\text{Ca}^{++}$  незначительны. В ЭР мозга проявляется тенденция к постепенному снижению количества  $\text{Ca}^{++}$  по ходу развития ГК. Если учесть, что в настоящее время Са является одним из важнейших медиаторов ишемического состояния мозга [38, 41], то становятся убедительными результаты этих исследований.

Интересные данные получены при изучении влияния ГАМК-ергических веществ на сократительную активность грудной аорты и функциональное состояние микрососудистого русла в условиях ГК. Установлено, что в ранние сроки ГК введение ГАМК и пирацетама вызывает расслабление сосуда соответственно на  $66 \pm 4,3$  и  $140 \pm 7,3\%$ . Иная картина наблюдается в поздние сроки ГК. Как было отмечено, в эти сроки спонтанная сократимость сосуда резко падает. В этих условиях под воздействием ГАМК, пирацетама и бикакуллина сократимость сосуда изменяется несущественно.

С целью выяснения механизма действия ГАМК-ергических веществ на сократительную активность грудной аорты вышеупомянутые препараты вводились на фоне действия  $\alpha$ -адреноблокатора (фентоламина), М-холинолитика (атропина), смазolitikического средства (резерпина) и специфического антагониста ГАМК-рецепторов (бикакуллина). Полученные результаты позволили исключить роль адрен- и холинергического компонентов в сократительной активности изолированной сосудистой стенки при введении ГАМК-ергических веществ, тогда как введение бикакуллина предотвращает действие ГАМК, что свидетельствует о возможном наличии ГАМК-рецепторов в стенке грудной аорты, через которые опосредуются вышеописанные эффекты [7].

Статистическая обработка полученных результатов свидетельствует о том, что под действием бикакуллина повышение тонуса изолированного лоскута сосудистой стенки в условиях ранней ГК выражено более умеренно (на  $82 \pm 2,8\%$ ), чем в контроле (на  $115 \pm 6,2\%$ ) по сравнению с серотониновым спазмом. Выявлено также, что у контрольных крыс под воздействием бикакуллина наблюдаются более существенные изменения со стороны микроциркуляторного русла, чем у гипокинетических. Таким образом, можно допустить, что вазоактивное действие бикакуллина в условиях ГК подавляется.

Данные экспериментов показывают, что наиболее выраженное церебропротективное действие среди изучаемых веществ проявляет бикикуллин. В этом отношении ГАМК значительно уступает бикикуллину. Следует также отметить, что бикикуллин и ГАМК позитивную динамику проявляют лишь в ранние сроки ГК, после чего происходит инверсия наблюдаемой динамики.

Становится очевидным, что расстройство регуляции мозгового кровообращения в различные сроки ГК сопровождается также нарушениями реактивности сосудов к фармакологическому воздействию. Поэтому наряду с изысканием и изучением препаратов, избирательно действующих на ангиогемические взаимоотношения, перспективным направлением в этом аспекте представляется поиск корректоров нарушений мозгового кровообращения, обеспечивающих успех реабилитации мозговых функций. Однонаправленность цереброваскулярных эффектов агонистов ГАМК-рецепторов в условиях ранней ГК позволяет рекомендовать их в качестве эффективных корректоров нарушенной мозговой гемодинамики в ранние сроки ГК.

Полученные данные позволяют заключить, что мозговое кровообращение в условиях ГК претерпевает фазовые изменения, обусловленные сочетанным действием ряда экстра- и интрацеребральных факторов. Наши исследования служат подтверждением возможного участия системы ГАМК в качестве эндогенного модулятора в адаптивных изменениях мозгового кровообращения.

Таким образом, наша задача в области изучения проблемы ГК заключается в первую очередь в поиске лекарственных средств, повышающих реактивность и компенсаторные возможности сердечно-сосудистой системы и позволяющих в какой-то мере воздействовать на процесс адаптации организма к условиям ограничения двигательной деятельности.

Подводя итоги вышеизложенного, можно заключить, что проведенные исследования позволяют считать ГАМК-ергические средства препаратами, способными влиять на регионарную гемоциркуляцию за счет сочетания ангиогемических, тромбоцитарных, гистологических эффектов. По-видимому, мы имеем дело со сложноинтегрированным сочетанием разнообразных воздействий препаратов на циркуляторный гомеостаз мозга. Однако, рекомендуя ГАМК и пираретам для коррекции нарушений мозгового кровотока, необходимо учитывать, что реализация их воздействия при ГК может подвергаться значительным модификациям под воздействием патологических процессов. Эта проблема была решена нами для ГАМК, пираретама и бикикуллина.

Одновременно считаем возможным предположить, что ГАМК-ергические вещества целесообразно назначать также людям, ведущим гипокINETический образ жизни (особенности профессии, космические полеты), в целях профилактики сосудистых катастроф. Поэтому нам кажется необходимым оценивать влияние препаратов с учетом их воздействия на циркуляторный гомеостаз в целом. Эта работа для большинства групп лекарственных средств остается пока невыполненной, что и создает предпосылки для новых исследований. Результаты наших исследований в совокупности с данными других исследователей дают основание считать, что система ГАМК при детальном изучении механизмов их выраженной стресс-протекторной активности займет достойное место в арсенале лекарственных средств, применяемых для повышения адаптивной резистентности организма к воздействию экстремальных факторов.

Вышеприведенные данные открывают перспективы дальнейшей разработки новых методов регуляции, профилактики и лечения сосудистых заболеваний го-

ловного мозга. Нейрохимические подходы в изучении регуляции кровоснабжения мозга и направленного изменения в различных звеньях метаболизма мозговой ткани и стенок его артерий позволили открыть принципиально новый механизм ауторегуляции мозгового кровообращения.

Поступила 15.11.95

## ՈՒՂԵՂԱՅԻՆ ԱՐՅԱՆ ՇՐՋԱՆԱՌՈՒԹՅՈՒՆԸ ՍԱԿՎԱՇԱՐԺՈՒԹՅԱՆ ՊԱՅՄԱՆՆԵՐՈՒՄ

Վ. Պ. Հակոբյան

Հողվածում լուսաբանված են ուղեղային հեմոդինամիկ, նյութափոխանակային եւ կառուցվածքաբանական որոշ ասպեկտներ սակավաշարժության /հիպոկինեզիայի - ՀԿ/ տարբեր շրջաններում: Համաձայն մեր հետազոտությունների արդյունքների, ՀԿ պայմաններում ուղեղային արյան շրջանառության խանգարումների պատճառ կարող են հանդիսանալ արյունատար անոթների լարվածության փոփոխությունները եւ արյունահոսքի վերաբաշխումն ուղեղային հյուսվածքում, որոնք իրենց հերթին նպաստում են ախտաբանական տեղաշարժերի զարգացմանը, ընդհուպ մինչեւ արյունագեղումային եւ մեռուկային օջախների առաջացման: Տրված են նաեւ վերջիններիս զարգացման մեխանիզմները:

Ուշագրավ է նկատվող փոփոխությունների փուլային բնույթը: Օրգանիզմի ռեակտիվության փոփոխությունը արտահայտվում է ընդհանուր ոչ սպեցիֆիկ ռեակցիայի /ստրես/ զարգացմամբ ՀԿ վաղ շրջանում: Ստացված տվյալները վկայում են հիպոթալամո-հիպոֆիզ - մակերիկամային համակարգի ակտիվության բարձրացման մասին, որը եւ խթան է հանդիսանում բազմաբնույթ տեղաշարժերի զարգացման համար օրգանիզմում եւ մասնավորապես գլխուղեղում:

Աշխատանքի առավել կարեւոր հետանկարային ուղղություններից է ՀԿ հետեւանքով զարգացող հարմարողական /ադապտացիոն/ տեղաշարժերի միջեւ նորը եւ բարդ փոփոխությունների ուսումնասիրումը, այսինքն, ՀԿ պայմաններում զարգացող հարմարողական տեղաշարժերի հասունացման վաղեմության եւ խորության պարզաբանումը:

Բացահայտված է ՀԿ հետեւանքով գլխուղեղում զարգացող հարմարողական տեղաշարժերի եւ իշեմիկ բնույթի փոփոխությունների ընդհանրությունը: Ստացված են նոր տվյալներ ուղեղային արյան շրջանառության կանոնավորման մի շարք առանձնահատկությունների վերաբերյալ: Չեռք են բերված արժեքավոր տվյալներ ուղեղային արյան շրջանառության ինքնակարգավորման համար պատասխանատու համակարգերի ֆունկցիոնալ խանգարումների վերաբերյալ: Հետազոտության արդյունքներից ենթադրվում է ԳԱԿԹ-համակարգի հավանական մասնակցությունը ՀԿ պայմաններում ուղեղային արյան շրջանառության ադապտացիոն վերակառուցման մեջ՝ որպես ընդերածին մոդուլյատոր:

Ուշադրության է արժանի այն հանգամանքը, որ ԳԱԿԹ-ընկալիչների ազոնիտները, լայնացնելով ուղեղային արյունատար անոթները եւ մեծացնելով գործող մազանոթների քանակը, միաժամանակ իջեցնում են անոթների պատի զգայունությունը ընդերածին անոթանեղմիչների նկատմամբ:

Հաստատված է նաեւ, որ այդ միացությունները, ընկճելով  $Ca^{++}$  ոչ նորմալ մուտքը ներքջային տարածություն եւ ճարպերի գերօքսիդացման պրոցեսները, որպես հակահիպօքսանտներ կանխում են ուղեղային արյունահոսքի հետագա վատացումը՝ բերելով ուղեղային նյութափոխանակության լավացման:

Այսպիսով, կատարված հետազոտությունների շնորհիվ բացահայտվել են հիպոկինեզիայի պայմաններում ուղեղային արյան շրջանառության ինքնակարգավորման մի շարք առանձնահատկություններ եւ նրա դեղորայքային կարգավորման կարեւորագույն ուղիները:

In this paper some cerebral hemodynamic, metabolic and morphologic aspects have been interpreted in various stages of locomotor hypoactivity (hypokinesia – HK). In accordance with the results of our investigations the vascular tense changes and blood flow disturbances in cerebral tissue can bring to cerebral blood circulation disturbances down to the hemorrhagic and necrotic foci formation in conditions of HK. The mechanisms of the developing changes are shown. The change of organism reactivity is expressed by development of common non-specific reaction (stress) in conditions of early HK. The received data testify to increase of the hypothalamic-pituitary-adrenal system activity, which stimulates the development of various changes in organism, in particular in brain.

One of the most important perspective directions of work is the study of complicated changes between the adaptive changes developing due to HK, so discovery of remoteness and intensity of developing adaptive changes in conditions of HK.

The similarity has been found out between the above mentioned changes and the ischemic changes in the brain. New data have been received on some peculiarities of the cerebral blood circulation regulation. Valuable data have been obtained about functional changes of the systems responsible for the cerebral blood circulation autoregulation.

The results of findings testify to the possible participation of GABA-system as an endogenous modulator in adaptive reorganization of the cerebral blood circulation in conditions of HK.

It has been established that agonists of GABA-receptors decrease the sensitivity of the vascular wall to endogenous vasoconstrictors by dilation of the cerebral blood vessels and increase of the functioning capillaries amount. It has been established too that these substances depress the inflow of  $Ca^{++}$  of intracellular space and peroxidation of lipids preventing the further worsening of the cerebral blood flow and improving the cerebral metabolism.

Thus, owing to carried out investigations some peculiarities of the cerebral blood circulation autoregulation and the important medicinal ways of their regulation have been established in conditions of hypokinesia.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Акопян В.П.* Нейроактивные аминокислоты и мозговое кровообращение. Автореф. докт. дис. Казань, 1977.
2. *Акопян В.П., Балян Л.С., Мелконян К.В.* Участие ГАМК-ергического компонента в механизмах регуляции мозгового кровообращения. Итоги науки и техники. М., 1991, 26, с. 46.
3. *Акопян В.П., Едигарова Л.В.* Агрегационная способность тромбоцитов в различные сроки гипокинезии и под влиянием ноотропных препаратов. Экспер. и клин. мед. НАН РА, 1993, 1-2, с. 82.
4. *Акопян В.П., Канаян А.С., Геворкян Г.А., Мелконян К.В.* Некоторые аспекты метаболических и морфологических изменений головного мозга в условиях гипокинезии и их фармакологическая коррекция. Фармакол. и токсикол., 1993, 5, с. 8.

5. *Акопян В.П., Мелконян К.В., Кочарян А.Ж.* Спонтанная сократимость кровеносных сосудов и локальный мозговой кровоток в условиях гипокинезии и их фармакологическая коррекция. Экспер. и клин. мед. НАН РА, 1993, 1-2, с. 90.
6. *Акопян В.П., Кочарян А.Ж., Топчян А.В., Мирзоян Н.Р.* Мозговое кровообращение в условиях гипокинезии под влиянием гиперкапнии, гипотонии, ГАМК и нейросенсорного раздражения. Экспер. и клин. фармакол., 1995, 4, 58, с.23.
7. *Акопян В.П., Мелконян К.В.* Роль ГАМК-ергических веществ на сократительную активность грудной аорты у крыс в норме и в условиях гипокинезии. Тез. отчетной сессии ЕрМИ, 1991, с.33.
8. *Акопян В.П., Мелконян К.В., Геворкян Г.А.* Профилактика и фармакологическая коррекция развивающихся изменений в биоэнергетическом статусе головного мозга в условиях гипокинезии. Тез. докл. I Национального конгресса по профилактической медицине. СПб, 1994, 1, с.3.
9. *Акопян В.П., Соцкий О.П., Овян Г.А., Едигарова Л.В.* Влияние ограничения двигательной активности на качественный и количественный состав фосфолипидов головного мозга в условиях гипокинезии. Экспер. и клин. мед. НАН РА, 1994, 4, 34, с.76.
10. *Алликметс Л.Х., Полевой Л.Г., Царева Т.А. и др.* Фармакол. и токсикол., 1979, 6, с.603.
11. *Атьков О.Ю., Бедненко В.С.* Гипокинезия, невесомость: клинические и физиологические аспекты. М., 1989.
12. *Габриелян Э.С., Амроян Э.А., Акопов С.Э.* Физиология и фармакология сосудистой стенки. Ереван, 1987.
13. *Габриелян Э.С., Акопов С.Э.* Состояние простагландинового контроля системы тромбоциты – сосудистая стенка у больных с нарушениями мозгового кровообращения. Клин. мед., 1986, 9, 1, с.69.
14. *Коваленко Е.А., Гуровский Н.Н.* Гипокинезия. М., 1980.
15. *Левшина И.П., Курочкина Е.В., Обидин А.Б., Гуляева Н.В.* Изменения перекисного окисления липидов при стрессе у крыс с различными типами поведения. Сб. научных трудов ЕрМИ "Перекисное окисление липидов и стресс", Ереван, 1991, с.61.
16. *Миллер Л.Г., Алсаева М.А., Писарский Ю.Б.* Влияние дилтазема на кровообращение и метаболизм мозга в условиях транзиторной церебральной ишемии. Итоги науки и техники, т. 26. М., 1991, с.73.
17. *Мирзоян С.А., Акопян В.П., Топчян А.В.* Нейрохимические аспекты регуляции кровоснабжения и метаболизма головного мозга. М., 1994.
18. *Мирзоян С.А., Манукян А.А., Акопян В.П.* Подавление цереброваскулярных констрикторных эффектов малонового диальдегида ГАМК-ергическими веществами. Экспер. и клин. фармакол., М., 1994, 5, с. 16.
19. *Тигранян Р.А.* Метаболические аспекты проблемы стресса в космическом полете. М., 1985.
20. *Федоров И.А.* Обмен веществ при гиподинамии. М., 1982.
21. *Acosta G.B., Otero Losada M.E., Rubio M.G.* Chemical stress and GABAergic central system. Gen.Pharmacol., 1990, 21, 4, p.517.
22. *Amar A.A., Sanyal A.K.* Immobilization stress in rats. Psychopharmacology. N.Y., 1981, 73, p.157.
23. *Astarloa R., Gobernado J.M., Alveraz-Cermeno L.C.* Neuropeptides-neuromodulation. Neurologia, 1987, 2, 3, p.114.
24. *Glasser T., Luepkes G., Fassbender M.* Ca<sup>2+</sup>-regulated potassium channels in rat glioma cell line. Canadian J. of Phys. and Pharmac., 1994, 72, 1, p. 513.
25. *Hakopian V.P., Melkonian K.V., Kocharian A.G., Mirzoyan N.R.* The role of GABA-ergic substances on cerebral blood circulation in conditions of hypokinesia. 37th Annual World Congress of the International College of Angiology. Abstracts. Helsinki, Finland, 1995, 37, p.89.

26. *Jan Erik Hardebo, Northiro Suzuki.* Neural pathways to the cerebral circulation in humans. In: *The Human Brain Circulation.* Ed.by Rosemary D.Bevan and John A. Bevan. Humana Press. Totowa, New Jersey,1994, p.37.
27. *Justin A.Zivin.* Thrombolytic therapy for stroke. Protection of the brain from ischemia.Edited by Philip R.Weinstein and Alan I.Faden. Williams and Wilkins, 1990.
28. *Kjell Asplund* Burden of stroke: a multinational perspective on epidemiology and diagnostic procedures. 37th Annual World Congress of the International College of Angiology. Abstracts. Helsinki, Finland, 1995,37, p.69.
29. *Macho L., Kvetnansky R.* et al. Is prolonged space flight of rats a stressful stimulus for the sympathoadrenal system? /Catecholamines and stress: Recent Advances/ Ed.E.Usdin, R.Kvetnansky, I.J.Kopin. New York: Elsevier, 1980, p.399.
30. *Mauro Ursino.* Regulation of the circulation of the brain. In: *The Human Brain Circulation.* Ed.by Rosemary D.Bevan and John A. Bevan. Humana Press. Totowa, New Jersey.1994, p.291.
31. *Melkonian K.V., Hakopian V.P.* Possible pharmacological correction of hemodynamic changes in brain in hypokinesia. Fourth International Conference on Endothelium. Abstract Book. London, UK, 1995, p. 113.
32. *Melkonian K.V., Hakopian V.P., Kanayan A.S.* Possible pharmacological correction ways of the cerebral hemodynamic changes in hypokinesia. First European Congress of Pharmacology. Milan, Italy, J.Pharm.Res., 1995, 31, p. 341.
33. *Mirzoyan R.S., Matsievsky D.D., Semkina G.A.* et al. Differences in nifedipine and nimodipine cerebrovascular effects. 12th International Congress of Pharmacology, Canada 1994. Canadian J. of Phys. and Pharm., P1.13.104, p.167.
34. *Myron D., Ginsberg.* Stroke models and experimental therapies. 12th International Congress of Pharmacology, Montreal, Canada 1994. Canadian J. of Phys. and Pharm., S27.5, p.37.
35. *Nieoullon A.* Excitatory amino acids, central nervous system neurotransmitters. *Therapia.* 1990, 45, 3, p.281.
36. *Pearce W.J.* Mechanisms of hypoxic and hypercapnic cerebral vasodilatation. In: *The Human Brain Circulation.* Ed.by Rosemary D.Bevan and John A. Bevan. Humana Press. Totowa, New Jersey.1994, p.195.
37. *Shlota A., Hiramatsu M., Mori A.* Amino acid neurotransmitters in iron induced epileptic foci of rats. *Res. Comm.Chem.Pathol.Pharmac.*,1989, 66, 1, p.123.
38. *Stesji Bo K.* The role of  $Ca^{++}$  and  $H^{+}$  in the pathogenesis of ischemic brain damage. 12th International Congress of Pharmacology, Montreal, Canada 1994. Canadian J-1 of Phys. and Pharm., S27.1, p.37.
39. *Singal P.K., Kapur N., Beamish R.E.* et al. *Proceed. of the International symposium on stress and heart disease,* 1985, Winnipeg, p.190.
40. *Tony J.Lee* Putative transmitters in cerebral neurogenic vasodilation. In: *The Human Brain Circulation.* Ed.by Rosemary D.Bevan and John A. Bevan. Humana Press. Totowa, New Jersey.1994, p.73.
41. *Triggle D.J.* Ligand binding at voltage-gated calcium channels. 12th International Congress of Pharmacology, Montreal, Canada 1994. Canadian J. of Physiology and Pharmacology, S25,1, p.35.
42. *Veljkovic S. et al.* Central muscarinic M-1 receptors in the regulation of the arterial blood pressure in cats. First European Congress of Pharmacology. Milan, Italy, 1995. *J. Pharmacol. Res.*1995,31. Suppl., p.287.

