

УДК 616-009.17+616.831-005

НЕКОТОРЫЕ ВОПРОСЫ РЕГУЛЯЦИИ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ
В УСЛОВИЯХ ГИПОКИНЕЗИИ

В.П.Акопян

*/Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци,
кафедра фармакологии/
375025 Ереван, ул. Корюна, 2*

Ключевые слова: гипокинезия, регуляция мозгового кровообращения, ГАМК

Проблема гипокинезии (ГК), являющейся одним из важнейших факторов риска в развитии сердечно-сосудистых заболеваний [2,48,51], в эпоху бурного научно-технического прогресса привлекает все большее внимание специалистов разного профиля.

Особый интерес к изучению состояния организма, находящегося в условиях ГК, вызван тем, что малоподвижный образ жизни как одно из проявлений стресса, является своеобразной моделью, создающей большие возможности для раскрытия особенностей биохимических и физиологических процессов, а также их фармакологической коррекции [7,27,87,100].

Как в клинических, так и экспериментальных условиях рядом исследователей установлено, что состояние ГК часто сопровождается нарушениями мозгового кровообращения той или иной степени выраженности [28,33]. Происхождение ряда неврологических симптомов при ГК многие авторы объясняют именно изменениями церебральной гемодинамики [33,37,52].

Вопрос фармакологической регуляции нарушений сердечно-сосудистой системы в целом и мозгового кровообращения, в частности, в условиях ГК пока не решен. На протяжении последних двух десятилетий коллективом кафедры фармакологии Ереванского медицинского университета проводятся исследования, направленные на глубокое и разностороннее изучение этой актуальной проблемы.

Прежде чем представить результаты проведенных исследований, считаем целесообразным коснуться некоторых вопросов регуляции мозгового кровообращения (МК).

За последнее десятилетие отмечаются значительные достижения в области нейрехимии в изучении химического состава и строения различных структур головного мозга, а также течения обменных процессов в них. Открыты новые классы соединений, участвующих в проявлении основных функций головного мозга, выявлены изменения в соотношении нейротрансмиттеров при развитии расстройств мозгового кровообращения. В этом аспекте особенно важное значение приобретает факт открытия эндотелийзависимых дилатации и сокращения мозговых кровеносных сосудов.

Специфичность кровоснабжения головного мозга обусловлена его морфологическими и функциональными особенностями. Говоря об особенностях сосудов головного мозга, во-первых, необходимо отметить, что стенки мозговых сосудов значительно тоньше, чем стенки равного калибра сосудов других органов, а также то, что мозговые артерии и артериолы в отличие от других артерий и артериол имеют один (внутренний) эластичный слой [54]. Отсутствие наружного эластичного слоя в мозговых сосудах, наряду с отсутствием среднего слоя в местах ветвления, возможно, объясняет то, что эти участки ветвления более чувствительны к гемодинамическим воздействиям, вызывающим образование аневризм, которые встречаются в местах разветвления сосудов артериального круга большого мозга (виллизиева круга), а также в граничащих с ними сосудах. Имеются дан-

ные об активных ответах мозговых венул, которые по сравнению с артериолами более умеренны.

Крупные сосуды артериального круга большого мозга и мелкие пияльные артерии и артериолы покрыты сетью нервов, содержащих различные медиаторы. Иногда имеется несколько медиаторов в одном нервном волокне. Каждая артериола располагает таким количеством нервных проводников, которые обуславливают наибольшую надежность нервного контроля. В нейроэффektorной области артерии [63] количество эффektorных холин- и адренергических волокон коррелирует с содержанием миоцитов, и на одних и тех же отрезках артериального русла мягкой мозговой оболочки концентрация их одинакова.

Необходимо обратить внимание на многочисленные анастомозы, которые образуются после вхождения сосудов в мозг. Эти анастомозы столь многочисленны, что кровеносное русло как бы опутывается сетью (паутиной), напоминая руно [98]. Большинство анастомозов образуются на капиллярном уровне, и в их образовании участвуют прекапиллярные сосуды. Крупные межартериальные анастомозы являются редкостью, так же как и артериовенозные шунты. Капиллярные и прекапиллярные анастомозы обеспечивают надежность кровоснабжения всего мозга. Закупорка одной пенетрирующей артериолы эмболом не приводит к некрозу окружающей мозговой ткани, если открыты прилегающие анастомозы.

В кровоснабжении мозга ведущее место занимает микроциркуляция мозговой ткани. Естественно, что микроциркуляция крови органов имеет много общего, но в то же время в каждом органе отмечаются свои особенности (прежде всего в мозге), т.к. микроциркуляция, с одной стороны, является подсистемой всего кровоснабжения, а с другой, — представляет собой подсистему данного органа. В микрососудистом русле в конечном счете реализуется транспортная функция сердечно-сосудистой системы и обеспечивается транскапиллярный обмен, создающий необходимый для жизни тканевой гомеостаз. Предполагают, что главными исполнителями химической регуляции являются мелкие пияльные артерии и артериолы, которые, контактируя с мозговой тканью, облегчают процесс диффузии вазоактивных метаболитов, таких как O_2 , CO_2 , H^+ , аденозин, K^+ , Ca^{++} . Несомненно, важную роль в регуляции тонуса сосудов играет функциональная деятельность ионных каналов, особенно K^+ , Ca^{++} , Cl^- , Na^+ -каналов.

Установлено [78], что постоянство кровотока в корковых структурах головного мозга сохраняется при изменении уровня системного артериального давления в пределах 80—180 мм рт.ст. Необходимо отметить, что эти данные были получены при стабильной величине таких показателей, как $PaCO_2$, PaO_2 и температура тела животного. Парциальное давление кислорода и углекислого газа является наиболее важным фактором обмена веществ, участвующим в регуляции мозгового кровообращения [17,23,87,96,101], причем парциальное давление кислорода мозговой ткани подчиняется закону спроса и предложения. Спрос зависит от функционального состояния мозговой ткани, а предложение определяется содержанием кислорода в артериальной крови, объемом притекающей крови, рН крови, посредством эффекта Бора и некоторыми другими факторами [84]. Установлено, что при медленном снижении PaO_2 до 30 мм рт.ст. мозговой кровотока, артериовенозная разница по кислороду, потребление кислорода мозгом и сопротивление мозговых сосудов не меняются, ауторегуляция сохраняется. Дальнейшее снижение PaO_2 ведет к вазодилатации и увеличению МК на 50%.

Следующим, наиболее лабильным и эффективным эндогенным фактором, изменяющим мозговой кровоток, является углекислый газ. Предполагается, что гипокпапническая вазоконстрикция мозговых сосудов является защитной реакцией после ишемической реперфузии. Иногда при значительной гипоксии кровотока может даже увеличиться (эффект Бора). Более приемлемой является гипотеза участия внеклеточной рН в механизмах гиперкапнической вазодилатации, однако (в отличие от гипоксической версии этой гипотезы) изменения внеклеточной рН происходят слишком медленно и являются незначительными для объяснения гиперкапнической вазодилатации.

Гиперкапническую вазодилатацию могут опосредовать также простагландины. В последнее время предполагается, что решающее значение при этом имеет окись азота.

Обобщая приведенные данные о метаболическом контроле регуляции МК, можно сделать вывод, что гипоксия, непосредственно влияя на мозговую ткань, способствует высвобождению аденозина, а в некоторых случаях и простаноидов, которые существенным образом способствуют церебральной вазодилатации. Гипоксия также непосредственно действует и на гладкую мускулатуру мозговых сосудов, вызывая гиперполяризацию и уменьшение захвата кальция, что приводит к усиленной вазодилатации. По-видимому, гипоксия способствует высвобождению из эндотелия как релаксирующих, так и сократительных факторов, комбинированный эффект которых может либо усиливать, либо снижать вазодилатацию. В гладкомышечных структурах (клетках) сосудов гипоксия понижает уровень АТФ.

В ответ на гиперкапнию нейроны и глия высвобождают ионы водорода и, возможно, NO. Происходит также высвобождение простагландинов. Однако эти данные носят противоречивый характер. Важно отметить, что гиперкапния уменьшает внутриклеточную рН, вызывая церебральную вазодилатацию, посредством механизмов, которые в настоящее время не известны. Кроме того, гиперкапния может модулировать высвобождение вазоактивных факторов из эндотелия сосудов.

По нашим данным, в условиях ГК происходит определенное изменение чувствительности мозговых сосудов к колебаниям парциального давления кислорода и углекислого газа в крови [15]. Для определения реактивности мозговых сосудов на углекислоту и оценки компенсаторных возможностей мозгового кровообращения в ответ на гиперкапнию мы провели серию экспериментов по измерению локального мозгового кровообращения при гиперкапнии ($P_{aCO_2} = 60$ мм рт.ст.).

Проведенными исследованиями [13–15] выявлено достоверное снижение скорости локального мозгового кровотока (ЛМК) с увеличением срока гипоккинезии.

Следует отметить, что подобное снижение ЛМК вследствие пребывания в условиях ГК приводит к грубым повреждениям мозговой ткани.

ЛМК измеряли известным методом водородного клиренса и методом лазерной Допплер-флоуметрии; парциальное давление газов крови — системой транскутанного контроля парциального давления газов крови производства фирмы Radiometer.

В основе феномена ауторегуляции лежат сложные и многоступенчатые защитно-приспособительные системы, состоящие из многих звеньев, которые приводятся в действие по принципу цепной реакции. Оценивая современную тенденцию развития фармакологии мозгового кровообращения, следует отметить, что при всем многообразии подходов все больше внимания в вопросах регуляции кровоснабжения и метаболизма мозга уделяется эндогенным физиологически активным веществам. Некоторые авторы пытаются доказывать единство действия гиперкапнии и гипоксии в механизме регуляции МК [69]. Смысл ауторегуляции заключается также в том, что в случаях снижения церебрального метаболизма обычно имеет место и вторичное уменьшение МК [87].

Нейрохимические подходы в изучении регуляции кровоснабжения головного мозга и изменения метаболизма мозга и тканей стенок его артерий позволили открыть принципиально новый механизм ауторегуляции МК [10,13,14,45,46].

Первостепенное значение для характеристики химической специфики функции головного мозга имело обнаружение в нервной системе человека и животных гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и определение ее роли в регуляции нервной деятельности.

Началом наших работ по исследованию роли эндогенной ГАМК-ергической системы в регуляции МК [6,76] следует считать обнаружение способности ГАМК вызывать церебральную вазодилатацию, установление значительного количества ГАМК и ее ферментов, способствующих ее биосинтезу и метаболической деградации (глутаматдекарбоксилаза, ГАМК-трансаминаза) в тканях стенок мозговых сосудов. Открыто ранее неизвестное явление, лежащее в ауторегуляции МК — участие системы ГАМК в этом процессе. Установлено также, что ГАМК обладает не только способностью участвовать в регуляции МК, но и компенсировать нарушенную мозговую гемодинамику. Наши данные свидетельствуют о способности системы ГАМК, ее эндогенных метаболитов активировать капиллярную сеть мозга, способствовать увеличению диаметра функционирующих и уменьшению количества резко суженных капилляров. ГАМК обладает также антигипоксическим действием.

Эндотелий, мономерный слой пограничных клеток между кровью и другим слоем капилляров (сосудов), является важнейшей тканевой структурой, причастной к регуляции и реализации всех перечисленных функций. Эндотелий — более чем барьер или фильтр. Это активный эндокринный орган, самый большой в организме. Эндотелий синтезирует субстанции, важные для контроля свертывания крови, регуляции тонуса сосудов и артериального давления, фильтрационной функции почек, сократительной активности сердца, метаболического обеспечения мозга. Он контролирует диффузию воды, ионов, продуктов метаболизма. Он чувствителен к химическим и анатомическим повреждениям, которые могут привести к повышенной агрегации, развитию тромбоза. “Маэстро кровообращения” — так именовал его британский фармаколог Джон Вейн — Нобелевский лауреат.

В регуляции кровоснабжения мозга важное значение придается также эндотелинам и их рецепторам. Эндотелины (ЕТ) являются важными медиаторами для осуществления функции сердца, почек и эндокринной системы. Спазм и расслабление сосудов ЕТ вызывают дозозависимым образом. То же отмечается и в отношении других эффектов.

Эндотелины как потенциальные вазоконстрикторы играют большую роль в патофизиологии сердечно-сосудистых заболеваний. Так, возбуждение симпатической нервной системы, обусловленное субарахноидальным кровоизлиянием, приводит к сужению мозговых сосудов, при котором повышается концентрация ЕТ-1 в спинномозговой жидкости, что можно считать важным маркером при диагностировании мозговой вазоконстрикции после субарахноидального кровоизлияния. Повышение уровня ЕТ-1 отмечается также при таких заболеваниях, как ишемия мозга, приобретенная недостаточность сердца, легочная гипертензия, острый инфаркт миокарда, почечная недостаточность и другие. Это подтверждает, что эндотелиновая система является в фармакотерапевтическом отношении широкой мишенью.

Действие ЕТ опосредуется эндотелиальными специфическими, высокоаффинными рецепторами ЕТ-А, ЕТ-В, ЕТ-С, которые находятся в кровеносных сосудах, сердце, почках, надпочечниках и мозге. В частности, выяснилось, что в дофаминэргических участках мозга существуют многочисленные ЕТ-В рецепторы, причем в развитии ишемии мозга большое место отводится ЕТ-А рецепторам. У человека ЕТ-А рецепторы находятся главным образом в клетках гладкой мускулатуры сосудов, а ЕТ-В рецепторы — в стенках эндотелиальных клеток. Расположенные на 3 видах эндотелиальных клеток ЕТ-В рецепторы могут способствовать высвобождению таких сосудистых релаксантов, как NO и простаноиды. ЕТ-А рецепторы в основном ответственны за процессы сужения сосудов. Они не имеют селективных агонистов, а для ЕТ-В рецепторов селективным агонистом считается Sarafotoxin. Селективные агонисты ЕТ-В рецепторов приводят к усилению высвобождения NO и аденозина. Усиливается также высвобождение цитокинов: интерлейкина-6 и фактора изоляции опухоли. Стимуляция ЕТ-А рецепторов усиливает секрецию интерлейкина-8. Благодаря этому ЕТ считается иммуномодулятором. Из неселективных антагонистов ЕТ-рецепторов известен Bosentan, а селективным антагонистом ЕТ-А рецепторов является Vafilomycin. Введение этих препаратов уменьшает эндотелинзависимые повреждения.

Синтез ЕТ стимулируется тромбином, адреналином, ангиотензином, интерлейкином, клеточным и ростовым фактором и др. (высокая реактивность пептида к регуляторным веществам).

В большинстве случаев ЕТ секретируется из эндотелия “внутри” к мышечным клеткам, где расположены чувствительные к пептиду эндотелиальные А (ЕТ-А) рецепторы. Меньшая часть синтезируемого эндотелина, взаимодействуя с эндотелиальными В рецепторами, стимулирует синтез NO. Таким образом, при помощи одного и того же фактора регулируются две противоположные сосудистые реакции (сокращение и расслабление), реализуемые различными химическими механизмами.

Функция ЕТ складывается как баланс противоположно действующих начал: усиление — ослабление сосудистого тонуса, агрегация — дезагрегация клеток крови, пролиферация — антипролиферация сосудистых клеток (строгая зависимость и равновесие, регулируемые физиологическими эффектами). Пептид ЕТ, действуя через различные подтипы своего рецептора, приводит к сокращению или, наоборот, релаксации мышечных клеток.

Современная терапевтическая стратегия в отношении эндотелиальных патологий фокусируется на удержании или восстановлении равновесия описанных выше эндотелиальных факторов. Нитратсодержащие препараты компенсируют дефицит эндоргенного NO, антагонисты кальция "сдерживают" активность ангиотензина II и ET в гладких мышцах сосудов, облегчая вазодилаторный эффект NO. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, помимо снижения синтеза ангиотензина II, препятствуют энзиматической деградации кининов. В целом речь идет об ограничении действия эндотелиальных и восстановлении дефицита других факторов. Однако базовое лечение эндотелиальных дисфункций пока отсутствует. Появилось новое стратегическое понятие — "васкулярная медицина". Васкулярная медицина будущего должна основываться на базовых знаниях об эндотелии — могучем эндокринном органе и на сложных процессах, происходящих в его клетках.

Брадикинин является надежным средством, опосредующим эндотелийзависимую релаксацию базилярной артерии собак, вызванную антагонистами кальция. Напротив, дилатация пиальных артериол кошек при местном назначении брадикинина, по-видимому, неопосредована NO.

NO — самая простая химическая структура, но большинство химических факторов, синтезируемых в эндотелии или циркулирующих с кровью, реализуют свое действие через экспрессию синтеза NO. Увеличение количества NO происходит при динамическом напряжении мышечных элементов сосуда, снижении PaO_2 в ткани в ответ на выброс в кровь ацетилхолина, гистамина, норадреналина, брадикинина, АТФ. Синтезируемые в эндотелии субстанции находятся в функциональном равновесии с NO как часть системы обратной связи, поддерживающей статус сосудов в норме.

Одним из универсальных регуляторов, участвующих в стрессорных и адаптивных механизмах, является NO. На уровне центрального звена она модулирует секрецию основных гипофизарных стресс-гормонов, что обеспечивается широко разветвленной NO-ергической иннервацией, которую получает гипофиз от гипоталамуса. На периферии NO ограничивает выброс симпатических медиаторов как в надпочечниках, так и в нервных окончаниях. Благодаря этому происходит эффективное NO-зависимое подавление стрессорного выброса катехоламинов из надпочечников.

Имеются данные, что NO может предупреждать повышение внутриклеточной концентрации ионов кальция, тем самым ограничивая их повреждающие эффекты на сердце и сосуды. Наконец, данные о ключевой роли NO в предупреждении агрегации и адгезии тромбоцитов позволяют предположить о ее защитной роли при ишемическом повреждении сердца и мозга.

Значительную роль в регулировании содержания NO в ткани мозга играет гемоглобин, который активно связывает молекулы NO с образованием метгемоглобина и нитратов. NO, синтезируемая в нейронах, эндотелиальных и глиальных клетках, проходит через мембрану этих клеток и проникает в капилляры, где вступает в реакцию с гемоглобином эритроцитов и удаляется током крови. Таким образом, сосудистая система служит своеобразным "сливом" для избытка NO.

NO обладает весьма высокой токсичностью, однако в физиологических концентрациях (в условиях нормального функционирования мозга) не наблюдается каких-либо проявлений нитроцитотоксичности этого соединения.

В опытах на крысах нами установлено, что гипокинетический образ жизни приводит к морфологическим изменениям в мозговой ткани. Следует отметить, что нарушения обнаруживались в тканях головного мозга уже на 15-е сутки ГК, которые в дальнейшем прогрессировали [8,15,75,91,93].

По мере удлинения срока ГК (на 45-е сутки) в коре превалировали явления пикноза гигантских пирамид, последние выглядели мелкими и деформированными. Иногда встречаются крупные многоотростчатые пикнотичные нейроны.

В исследованиях ряда авторов отмечаются снижение пульсового кровенаполнения мозговых сосудов, повышение тонуса крупных и мелких артериальных сосудов, морфологические изменения в различных оболочках стенки позвоночной и сонной артерий [33,37,52]. Так, обращает на себя внимание то, что пиальные сосуды, сосуды сосудистых

сплетений желудочков мозга, а также мозговой ткани, особенно сосуды венозного колена, расширены и полнокровны. Отмечается деформация сосудистой стенки в виде сегментарного сужения и вазодилатации (форма "песочных часов"). Особый интерес представляет то обстоятельство, что в отдельных случаях выявляется тромбоз сосудов глияльными тромбами [14,16,92].

В отдельных сосудах замечается краевое стояние лейкоцитов. Подобной пристеночной внутрисосудистой адгезии сегментоядерных лейкоцитов у стенок мозговых сосудов в последнее время некоторыми авторами придается решающее значение в нарушении целостности сосудистой стенки в условиях ишемии мозга [57,96]. Местами замечаются периваскулярные кровоизлияния, явления нейронафагии, мелкие, а порой и массивные глияльные узелки. Скопления мононуклеарных клеточных элементов замечаются также вокруг сосудов, зачастую они формируют периваскулярные "муфты".

Однако в приведенных исследованиях уровень локального мозгового кровотока характеризует кровоснабжение только в момент эксперимента, когда сердечно-сосудистая система находится в более или менее стационарном состоянии. Полученные данные подсказывают, что причина не только и не столько в абсолютном снижении перфузии мозговой ткани кровью, а в нарушении функционирования целого комплекса, обеспечивающего протекание процессов утилизации необходимых веществ. Об этом свидетельствуют изменения активности различных ферментов как дыхательной цепи, так и других систем организма, нарушения перекисного окисления мембранных липидов, утилизации глюкозы и другие нарушения.

С другой стороны, не менее важным является факт изменения реакции мозговых сосудов к различным воздействиям в этих условиях. Особого внимания заслуживают данные о рефлекторной регуляции сосудистого тонуса мозговых сосудов во время проведения ортостатических проб при колебаниях артериального давления. Объяснение причин ухудшения переносимости колебаний артериального давления является центральным вопросом трактовки основных нарушений гемодинамики, возникающих при длительной ГК.

При ограничении двигательной активности происходит также ряд существенных изменений, из которых считаем важным отметить снижение гидростатического давления крови и ее перераспределение. В связи с этим уменьшаются естественные колебания гидростатического давления крови, снижается уровень раздражения сосудистых барорецепторов, затрудняется отток крови из полости черепа [18,28,33]. В подобных условиях для поддержания мозгового кровообращения на адекватном уровне, бесспорно, необходима адаптационная перестройка системы регуляции церебральной гемодинамики.

По нашему мнению, наиболее важным является состояние ауторегулирующих механизмов мозгового кровообращения, призванных обеспечивать мозговую ткань необходимым уровнем кровотока именно при колебаниях артериального давления. Плохая переносимость ортостатических проб является следствием рассогласования рефлекторной координации функций различных систем, ответственных за регуляцию мозговой гемодинамики при длительном ограничении подвижности. Отсутствие ежедневного раздражения систем кровоснабжения при различных движениях тела развивает детренированность компенсаторных механизмов, обеспечивающих адекватную реакцию сердечно-сосудистой системы, и приводит к тому, что в той или иной степени снижает адекватность включения рефлекторной регуляции тонуса мозговых сосудов. Проводя полярографическое измерение PO_2 в ткани мозга при проведении ортостатических проб, авторы наблюдали выраженные отклонения у гипокинетических крыс. Так, PO_2 мозговой ткани у большинства нормальных животных не претерпевает существенных изменений при придании телу вертикального положения, в то время как у гипокинетических крыс PO_2 резко изменяется и не возвращается на исходный уровень до конца десятой минуты. Ощутимое ухудшение ортостатической устойчивости отмечают и Evdokimova A.V. et al. [66].

Завершающим звеном в системе приспособительных механизмов организма, предотвращающих возможность ухудшения доставки энергетических субстратов и кислорода в мозг в различных условиях и взаимообъединяющих многие системы ауторегуляции, является нейрохимический контроль мозгового кровообращения [42,43,45]. Гипотеза нейрохимического механизма регуляции мозгового кровотока, предложенная С.А. Мирзояном и

В.П.Акопяном, основывается на представлениях об интеграции большого числа биохимических и физиологических реакций, протекающих в головном мозге при участии ГАМК и ее линейных и циклических производных (γ -оксимасляная кислота, γ -бутиролактон, пирролидон-2, γ -аминобутировый альдегид).

Представляют интерес данные о том, что более трети всех синапсов в центральной нервной системе являются ГАМК-ергическими [68,99], а также обнаружение в мозговой ткани иммуногистохимическими методами ГАМК-ергической иннервации церебральных артерий [80,89]. В настоящее время широко дискутируются вопросы о наличии в центральной нервной системе ГАМК-рецепторов трех типов: А, В и С, которые отличаются по локализации, функциям, отношению к различным агонистам и антагонистам [8,100].

С помощью различных методик установлено, что большинство ГАМК-рецепторов имеет постсинаптическую локализацию [50,58,61,82,94,103]. Рецепторный комплекс может специфически связываться отдельными участками с ГАМК, бензодиазепином, пикротоксином, этанолом и барбитуратами.

Обнаружение в относительно высоких концентрациях ГАМК и глутаматдекарбоксилазы (ГДК), считающейся маркер-энзимом ГАМК-ергических нейронов в регионах, участвующих в центральной регуляции артериального давления [85], а также исследование способности антагониста ГАМК-рецепторов — пикротоксина повышать артериальное давление [100] привлекли внимание многих исследователей к изучению роли ГАМК в центральных механизмах регуляции артериального давления [70].

О наличии ГАМК в тканях мозговых артерий сообщено С.А. Мирзояном, Б.А. Казаряном и В.П. Акопяном [47]. Авторы обнаружили, что при нарушениях мозгового кровообращения наступает увеличение содержания ГАМК в мозговой ткани и тканях стенок ее артерий, стимулируя тем самым коллатеральное кровообращение, приводящее к компенсации нарушенной мозговой гемодинамики [44].

О непосредственном влиянии ГАМК на мозговые сосуды впервые было сообщено С.А. Мирзояном и В.П.Акопяном [42] и подтверждено Fujiwara M. и Muramatsu I. [69]. Было выявлено, что ГАМК понижает сопротивление мозговых сосудов, повышает напряжение кислорода в тканях, расслабляет изолированный лоскут мозговых артерий и усиливает локальный мозговой кровоток. При этом в отношении других артерий — брюшной аорты, портальной вены — расслабляющее действие ГАМК не проявляется. Авторами выявлено, что пикротоксин извращает ГАМК-вызванную релаксацию, в то время как фармакологические агенты, активные в отношении других нейротрансмиттерных систем, не оказывают никакого влияния.

Доказательством существенной роли ГАМК в системе регуляции мозгового кровотока послужило обнаружение ферментов обмена ГАМК в тканях стенок мозговых артерий. Впервые ГАМК-синтезирующая способность была описана для крупных артерий, снабжающих мозг собак [47], а впоследствии — крыс и обезьян [76], а также крупного рогатого скота [83]. При этом анализ активности ГДК различных сосудистых сегментов мозга показал, что наибольшая ГДК-активность отмечается в капиллярной фракции [76].

Таким образом, становится очевидным, что физиологическая роль главного тормозного нейротрансмиттера ЦНС не исчерпывается только синаптическими эффектами нейронов, оказывающих тормозное влияние. По существу, систему ГАМК следует рассматривать как регулятор функциональной дилатации мозговых артерий [40].

Эффективность применения ГАМК при нарушениях мозгового кровообращения и в условиях ГК обусловлена улучшением состояния микроциркуляции в мозге. Обнаружено, что под влиянием ГАМК имеет место уменьшение числа резко суженных и полностью закрытых капилляров в пораженных участках мозга [4]. Аспарат, повышая содержание ГАМК в головном мозге мышцей и стимулируя ГДК-реакцию, оказывает защитное действие при острой гипоксии, удляняя среднюю продолжительность жизни животных и отдалая наступление преагональных судорог [56].

В 1977г. В.П.Акопян выявил способность ГАМК расслаблять тонические серотониновые сокращения изолированного лоскута мозговых артерий. Эффект предотвращался предварительной обработкой пикротоксином. Аналогичные результаты были получены на изолированных лоскутах мозговых артерий двух больных, взятых во время операции

[64,65]. Эти данные свидетельствуют о наличии ГАМК-рецепторов в гладких мышцах мозговых артерий.

С целью определения влияния продолжительности постельного режима на различные параметры, характеризующие реологические свойства крови, нами изучалась агрегируемость тромбоцитов (АТ) в цельной крови и плазме доноров — практически здоровых людей. Аналогичные исследования были проведены у больных с переломами нижних конечностей без сопутствующих заболеваний в возрасте 20–45 лет, находившихся на строгом постельном режиме (скелетное вытяжение) в течение 25 суток (ранняя ГК) и свыше 60 суток (поздняя ГК). АТ исследовалась турбидометрическим методом по Born G. [60]. Индукторами агрегации служили АДФ (10^{-6} М) и адреналин (10^{-5} М).

У пациентов травматологических клиник города Еревана, находившихся на строгом постельном режиме в течение 25–30 суток (ранняя ГК), АТ в цельной крови незначительно увеличивалась — на 0,8% по сравнению с контролем. Однако при увеличении сроков ГК до 60 суток и более (поздняя ГК), было отмечено резкое усиление агрегируемости тромбоцитов, индуцированной АДФ в дозе 10^{-5} М. Агрегируемость тромбоцитов в цельной крови возрастала на 20,75% ($p < 0,05$) по сравнению с контролем.

Таким образом, резкое усиление АТ в поздние сроки ГК фактически способствует развитию нарушений системы гемостаза, поддерживающей целостность сосудистой стенки, тем самым входя в систему общего гомеостаза организма [22]. Немаловажное значение может иметь и повреждающее воздействие самих тромбоцитов на сосудистую стенку.

Необходимо также подчеркнуть, что АТ может рассматриваться и как непосредственная причина вазомоторных реакций. Известно, что тромбоциты при их активации и агрегации могут высвобождать из своего гранулярного аппарата или синтезировать огромное количество физиологически активных веществ [22,32,90].

Вопрос о влиянии ГК на клетки крови исследован недостаточно, однако уже выявлены интересные факты, свидетельствующие, что и этот фактор риска способен изменять функциональное состояние тромбоцитов и эритроцитов. Показано, что у кроликов 14-дневная ГК приводит к гиперагрегируемости тромбоцитов с тенденцией к образованию крупных агрегантов и параллельным появлением признаков ишемии миокарда [22].

Таким образом, ограничение физической активности влечет за собой активацию тромбоцитарного гемостаза и расстройства реологических свойств крови.

Существует много параметров, характеризующих кровоток в микрососудах — скорость кровотока, соотношение эритроцитов и плазмы, трансмуральное давление, градиент давления, сопротивление кровотоку, соотношение активных и закрытых капилляров и т.д. Каждый из этих параметров имеет значение с той или иной точки зрения. Однако для более точной оценки микроциркуляции необходимо определить ее главные параметры. Нам представляется, что следующие три параметра микроциркуляции могут быть выделены как главные: скорость кровотока в отдельных капиллярах, кровяное давление в капиллярах и количество функционирующих капилляров в данном микроциркуляторном русле.

Для выяснения объемной скорости капиллярного кровотока коры головного мозга изучались два важнейших параметра: средний диаметр (СД) действующих капилляров (ДК) и количество резко суженных капилляров (РСК) в пересчете на 100 полей зрения. Как обнаружилось, на всем протяжении эксперимента общая направленность изменений сводится к следующему: в условиях ГК резко увеличивается количество РСК и уменьшается СД ДК, притом изменения последнего параметра более инертные.

Резюмируя полученные данные по изучению действия ГАМК-ергических веществ на микроциркуляторное состояние коры головного мозга, можно констатировать, что в условиях ГК пираретам по сосудорасширяющему действию превосходит ГАМК, тогда как в норме наблюдается обратная картина.

Анализируя возможные механизмы вазоактивного действия пираретама в условиях ГК, можно предположить, что при нарушении мозговой гемодинамики под действием пираретама увеличивается содержание ГАМК в мозге. Предполагается, что активность пираретама может быть более выражена именно в условиях дефицита кровотока [9]. Аналогичная картина наблюдается и в условиях ГК. Не исключается также прямое ГАМК-миметическое действие пираретама.

Анализ полученных результатов позволяет заключить, что в условиях ГК ухудшается микроциркуляция крови коры головного мозга, что может стать причиной развития сосудистых патологических изменений в нем [91]. Выяснилось также, что в процессах регуляции нарушений мозговой гемодинамики велика роль ГАМК-ергических структур головного мозга.

За последние годы научные изыскания в области физиологии и патофизиологии нервной системы существенно пополнились сведениями о структурах и функциях глубоких отделов мозга. Мы считаем необходимым остановиться на некоторых вопросах, касающихся процессов адаптации, особенно активной адаптации в постгипокинетический период.

В процессе пассивной адаптации происходят многочисленные сдвиги в организме, включающие изменения клеточных характеристик ферментных систем цитохромных участков дыхательной цепи митохондрий мозга крыс [20,24,25], иммунологической реактивности [24,25] и известные адаптационные сдвиги, указывающие на высокий уровень резервных возможностей гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [31,35,36].

При активной же адаптации (физическая нагрузка) необходимо учитывать исходное состояние функциональных систем, а также адекватность нагрузки, поскольку при недостаточности резервных возможностей любая степень активности может иметь не стимулирующий, а повреждающий характер [38,49,53,55].

Исследования, направленные на изучение влияния двигательной активности на содержание нейрорастворимых аминокислот в коре и гипоталамической области экспериментальных животных, на микроциркуляторное русло коры головного мозга в условиях редуцированного мозгового кровотока [9,11,60], свидетельствуют о важнейшей роли лимитированной мышечной нагрузки в сочетании с ГАМК-позитивными средствами в развитии процесса быстрой и полной компенсации нарушенной мозговой гемодинамики [9,15,19].

Усиленная двигательная активность у животных с ишемией мозга сопровождается выраженным повышением уровня ГАМК в исследуемых структурах мозга, особенно на 6-й день после окклюзии. При этом содержание ГАМК по сравнению с контролем возрастает более чем в 2 раза.

Основу метаболической адаптации мозга составляет ферментативная регуляция, направленная на частичное и полное восстановление гомеостаза ткани. Экспериментальное изучение стрессорной гипоксии мозга показало, что в нервной ткани в ранние сроки происходит комплекс отрицательных изменений в энергетических функциях митохондрий. Исключительно важную роль в нервной ткани в качестве основного энергетического субстрата выполняет глюкоза. Для обеспечения оптимального уровня функционирования нервных клеток мозговая ткань нуждается в постоянном притоке с кровью глюкозы и кислорода. Указанные данные послужили основанием для выявления биоэнергетического статуса мозговой ткани в условиях ГК.

Ранняя ГК сопровождалась резким возрастанием интенсивности утилизации ^{14}C -глюкозы, что проявлялось существенным многократным увеличением содержания $^{14}\text{CO}_2$.

Резюмируя полученные данные по изучению скорости утилизации глюкозы, можно заключить, что ГК сопровождается усилением продукции CO_2 в мозговой ткани, особенно в ткани гипоталамуса, что может иметь компенсаторное значение, направленное на предотвращение развивающегося энергетического дефицита в условиях ГК. Одновременно установлено, что ГАМК-ергические соединения стимулируют скорость утилизации глюкозы, проявляя большую биоэнергетическую значимость.

Согласно современным представлениям, одним из основных механизмов регуляции сосудистого тонуса и функциональной активности крови является сбалансированное поступление ионов кальция в клетки. Как выявлено многочисленными электрофизиологическими исследованиями, гиперполяризация мембраны приводит к вазорелаксации посредством подавления кальциевой проводимости вольтажзависимых мембранных кальциевых каналов [95]. В соответствии с этим механизмом, который был выдвинут в начале 1980 годов Ebeigbe A. [62], задолго до того, как было установлено существование АТФ-чувствительных калиевых каналов, предполагается, что "понижение захвата кальция может стать механизмом гипоксической релаксации".



В свете представлений последних лет основной причиной гибели нейронов при ишемии является пусковой механизм глутаматного каскада [81,102], активация которого приводит к интенсификации клеточных деструктивных повреждений, а также к усиленному аномальному потоку ионов Ca^{++} внутрь клеток. Внутриклеточным ионам кальция приписывается определенная роль в изменении функциональной емкости капиллярной сети головного мозга [39,91].

С целью правильной оценки развивающихся в условиях ГК физиологических и биохимических механизмов, различных гемодинамических, метаболических и морфологических изменений проведены исследования по выявлению изменений уровня внутриклеточного кальция и его транслокации в субклеточных фракциях в головном мозге, сердце и печени в различные сроки ГК. Полученные нами данные свидетельствуют о значительном росте уровня внутриклеточного Ca^{++} в головном мозге, миокарде и печени, который возрастает с увеличением сроков ГК [71,92,93]. Заслуживает внимания тот факт, что наиболее выраженное накопление радиоактивного $^{45}Ca^{++}$ наблюдается в митохондриальной фракции клеток.

Результаты проведенных исследований дают основание заключить, что указанные изменения вызывают нарушение кальциевого гомеостаза, которое, в свою очередь, способствует развитию реологических, вазомоторных, метаболических расстройств в условиях ГК и является одним из важнейших патогенетических звеньев в развитии гипокинетического синдрома.

Необходимо подчеркнуть, что в условиях ГК изучаемые препараты проявляют определенное влияние на это явление. Как было выявлено, из изучаемых нами препаратов наиболее выраженным органопротективным свойством обладает бикуккуллин, способствующий выбросу возросшего количества кальция из митохондриальной и эндоплазматической фракций в цитоплазматическую, тем самым предохраняя их от повреждения. Морфометрия, проведенная нами, также показала положительное воздействие бикуккулина на ход развития ГК [39,71,92].

Благодаря бурному развитию мембранологии за последнее время были получены убедительные данные, свидетельствующие о том, что липидные компоненты мембраны, и особенно фосфолипиды (ФЛ), играют столь же важную роль в ее функционировании, что и белковые. Немаловажное значение имеет то обстоятельство, что ФЛ являются мощными регуляторами деятельности натриевого насоса в нервной ткани за счет четкого функционирования Na^+, K^+ -АТФ-азы.

Вышеизложенное свидетельствует о необходимости изучения нарушений филогенетически стабилизированного статуса ФЛ-ФЛ отношений в мозговой ткани при различных экстремальных и патологических состояниях организма, обретающих особо важное значение в условиях ГК [1,21,26,29,30,34].

Исходя из анализа данных можно прийти к заключению, что у животных, находящихся в течение 15 суток в состоянии ограничения двигательной активности, наблюдаются выраженные качественные и количественные сдвиги в фосфолипидном составе мозговой ткани, направленность которых свидетельствует об интенсификации обмена фосфолипидов, в частности синтеза фосфолипидов, что, возможно, связано с активацией адаптационных механизмов в мозговой ткани. Об этом свидетельствует увеличение общего количества фосфолипидов, уровня кислых фосфолипидов по сравнению с группой интактных животных.

Итак, изучение фосфолипидного состава мозговой ткани в условиях хронического стресса, вызванного ограничением двигательной активности, 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 фосфолипидов на 15-е сутки ГК и их заметное снижение на 30- и 60-е сутки. Сдвиги в общем количестве фосфолипидов носят фазовый волнообразный характер и отображают, по всей вероятности, на уровне фосфолипидного обмена степень выраженности нарушений в метаболизме мозга. Наиболее выраженные сдвиги в соотношении отдельных фракций ФЛ наблюдаются на 30- и 60-е сутки ГК.

Введение ноотропных препаратов (ГАМК и пирацетам) животным на фоне длительного ограничения двигательной активности смягчает степень выраженности сдвигов в

фосфолипидном составе мозговой ткани, вызванных хроническим стрессом. На это указывает отсутствие резко выраженных сдвигов как в общем количестве фосфолипидов, так и в количестве их отдельных фракций.

Таким образом, результаты наших исследований свидетельствуют о глубоких нарушениях в фосфолипидном обмене мозговой ткани в условиях ограничения двигательной активности. Интересно, что ГАМК и особенно пираретам проявляют в этих условиях тенденцию к нормализации качественного и количественного состава ФЛ, тем самым оказывая протективное влияние на мембранные структуры нервной ткани.

Исследуя различные стороны мозговой гемодинамики, мы попытались выявить основные патогенетические механизмы, способствующие запуску и развитию нарушений мозгового кровообращения при ограничении двигательной активности.

Существуют неоднозначные представления о патогенетических механизмах малоподвижного образа жизни, что резко осложняет разработку принципов фармакологической коррекции проявлений ГК. Поэтому очевидно, что фармакологическая регуляция патологических изменений, возникающих в условиях ГК, не сводится к симптоматической терапии, к коррекции отдельных патологических проявлений. Исходя из этого, чрезвычайно важным считаем решение проблемы ГК с позиции общебиологических реакций организма.

На основании полученных результатов и их обобщения выявлен ряд факторов, позволяющих с принципиально новых позиций подойти к оценке состояния мозгового кровообращения в условиях ГК. Нейрохимические подходы в изучении регуляции кровоснабжения головного мозга и направленных изменений в различных звеньях метаболизма мозга и тканях стенок его артерий позволили открыть принципиально новый механизм ауторегуляции мозгового кровообращения. Полученные нами многочисленные данные позволяют утверждать, что в основе феномена ауторегуляции лежат сложные и многоступенчатые защитно-приспособительные системы, состоящие из многих звеньев, которые приводятся в действие по принципу цепной реакции. При этом многоступенчатая реакция завершается нейрохимическим звеном — участием ГАМК-ергической системы.

В ходе экспериментов показано, что система ГАМК обладает не только способностью предотвращать надвигающуюся угрозу острого ухудшения доставки кислорода, глюкозы и других субстратов в мозг, но и обнаруживает свойства, позволяющие компенсировать нарушенную мозговую гемодинамику. Благодаря особенностям эндотелия сосудистой системы синтезировать и метаболизировать физиологически активные вещества проявляются колоссальные компенсаторные возможности.

Однако факторы, обеспечивающие компенсаторные возможности заложены не столько в самой сосудистой системе, сколько в функциональной организации самого мозга, наделенного мощными нейрохимическими механизмами саморегуляции, направленными на устранение очага повреждения и в условиях ГК. Правильнее было бы утверждать, что компенсация нарушенной гемодинамики является результатом тесного взаимодействия нервных и сосудистых структур. В этом плане организм рассматривается как саморегулирующая система, в которой регуляция осуществляется по принципу обратной связи на всех уровнях, начиная с ЦНС, кончая внутриклеточными обменными процессами.

Таким образом, система ГАМК и ГАМК-ергические средства при детальном изучении механизмов их выраженной стресс-протекторной активности могут занять достойное место в арсенале лекарственных средств, применяемых для повышения адаптивной резистентности организма к воздействию экстремальных факторов, и открывают перспективы дальнейшей разработки новых методов профилактики и лечения сосудистых заболеваний головного мозга.

Поступила 02.10.00

Բացահայտվել են կենսաքիմիական և ֆիզիոլոգիական մի շարք տեղաշարժեր ուղեղային արյան շրջանառության կողմից, ինչպես նաև դրանց ֆարմակոլոգիական համոլոգման հնարավոր ուղիները սակավաշարժության պայմաններում: Մասնավորապես հետազոտված են համակարգային արյան ճնշման, արյան միկրոշրջանառության, վազոակտիվ մեդիատորների մակարդակի կրած փոփոխությունները հիպոկինեզիայի պայմաններում և դրանց դերը արյունադարձ անոթների տոնուսի կարգավորման պրոցեսում սթրեսային և հարմարողական իրավիճակներում: Անց են կացված նաև ուղեղային անոթների և հյուսվածքի կառուցվածքային հետազոտություններ: Բացահայտված են գլյուկոզայի յուրացման տեմպի, ինչպես նաև Ca^{++} իոնների և նրանց՝ ենթաբջջային ֆրակցիաներում բաշխման փոփոխությունները ուղեղային հյուսվածքում: Արդյունքները ցույց են տալիս բացասական փոփոխություններ, որոնք համոլոգվում են ԳԱԿԹ-երգիկ կյութերով:

SOME ASPECTS OF CEREBRAL BLOOD CIRCULATION REGULATION
IN CONDITONS OF HYPOKINESIA

V.P.Hakobyan

Some biochemical and physiological changes of cerebral blood flow circulation and their possible pharmacological correction ways have been discovered in conditions of hypokinesia. In particular the changes of the systemic blood pressure, blood microcirculation, level of vasoactive metabolites and their role in regulation of the blood vessels tonus have been investigated in stress and adaptation conditions. The morphological investigations of the cerebral blood vessels and tissue have been carried out. The rate of glucose utilization and the translocation of calcium ions and their distribution in the subcellular fraction of brain tissue have been discovered. The results have revealed the negative changes which are corrected by GABAergic substances.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агаджанов М.И., Саркисян А.Г., Гарибян Л.М. и др. Биологический журнал Армении, 1995, 3-4 (48).
2. Акинфеев А.В. Влияние длительной деятельности на кислородный режим и некоторые показатели кардиореспираторной системы человека. Автореф. дисс.канд.мед.наук. М., 1994, с. 20.
3. Акоюн В.П. Кровообращение. (Изд. АН Арм. ССР), 1977, т.10, 1, с.12.
4. Акоюн В.П. Нейроактивные аминокислоты и мозговое кровообращение. Автореф. докт. дисс. Казань, 1977.
5. Акоюн В.П. Тез. докл. I Национального конгресса болгарских фармакологов (с международным участием). София, 158(60/2), 1978.
6. Акоюн В.П. В кн.: Материалы пятой всесоюзной конференции по физиологии вегетативной нервной системы, посвященной 100-летию со дня рождения Л.А. Орбели. Ереван, 1982, с. 14.
7. Акоюн В.П. Гипокинезия и мозговое кровообращение. М., 1999.
8. Акоюн В.П. Тез. докл. VII Росс. конгр. "Человек и лекарство", М., 2000, с. 389.
9. Акоюн В.П., Балян Л.С. Физиология, патофизиология и фармакология мозгового кровообращения. Тбилиси, 1988, с.11.
10. Акоюн В.П., Балян Л.С., Едигарова Л.В. и др. Экспер. и клин. фармак. М., 1995,5, с.16.
11. Акоюн В.П., Балян Л.С., Мелконян К.В. В кн.: Итоги науки и техники; Фармакол. и химиотер. средства. М.,1991, Т.26, с. 46.
12. Акоюн В.П., Кочарян А.Ж., Мирзоян Н.Р. III International Congress on Medicinal Rehabilitation. Israel, 1997, p. 115.
13. Акоюн В.П., Кочарян А.Ж., Едигарова Л.В. В сб.: Гипоксия: механизмы, адаптация, коррекция. М., 1997, с.61.
14. Акоюн В.П., Мелконян К.В., Геворкян Г.А. и др. I Росс. конгр. по патофизиол. М., 1996, с. 221.
15. Акоюн В.П., Мелконян К.В., Кочарян А.Ж. Экспер. и клин. мед. НАН РА, 1993, 1-2, с.85.
16. Акоюн В.П., Соцксий О.П., Овсепян Г.А., Едигарова Л.В. Экспер. и клин. фармак., 1996, 3, с.40.
17. Амроян Э.А. Вазоактивные простагландины и мозговое кровообращение. Автореф. дисс. докт. мед. наук. Ереван, 1981.

18. Атьков О.Ю., Бедненко В.С. Гипокинезия, невесомость: клинические и физиологические аспекты. М., 1989.
19. Баян Л.С. Участие ГАМК-ергического компонента в компенсации нарушенной мозговой гемодинамики. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Ереван, 1986.
20. Белозерцева И.В., Вековичева О.Ю., Вербицкая Е.В. и др. I Российский конгресс по патофизиологии. М., 1996, с. 208.
21. Борисюк Б.Б., Кресюн В.И. В кн.: Фармакология ноотропов. М., 1989, с. 91.
22. Габриелян Э.С., Акопян С.Э. Клетки крови и кровообращение. Ереван, 1985.
23. Габриелян Э.С., Амроян Э.А. Бюлл. exper. биол. и мед., XLVII, 4, 1984, с. 391.
24. Гофман Э.Л., Митина Т.В. I Росс. конгр. по патофизиол. М., 1996, с. 209.
25. Дьячкова С.Я., Леонов А.И. и др. Российский конгресс по патофизиологии. М., 1996, с. 224.
26. Едигарова Л.В. Влияние ГАМК-ергических средств на функциональное состояние тромбоцитов и фосфолипидный спектр мозговой ткани в условиях гипокинезии. Автореф. дис. канд. мед. наук. Ростов-на-Дону, 1994.
27. Загорская Е.А. и соавт. Космич. биол. и авиакосмич. мед., 1990, т.24, 3, с. 3.
28. Коваленко Е.А., Гуровский Н.Н. Гипокинезия. М., 1980.
29. Крепс М. Липиды клеточных мембран. Л., 1981.
30. Кресюн В.И., Рожковский Я.В. Бюлл. exper. биол., 1990, 7, с. 58.
31. Кузнецов С.И., Семенова И.В. I Росс. конгр. по патофизиол. М., 1996, с. 227.
32. Кузник Б.И., Мищенко В.П., Хавинсон В.Х. и др. Фармакол. и токсикол., 1986, 6, с. 39.
33. Лобзин В.С., Михайленко А.А., Панов А.Г. Клиническая нейрофизиология и патология гипокинезии. М., 1979.
34. Лобова Т. М. В сб.: Изменения метаболизма у животных при гипокинезии. Ярославль, 1984, с. 18.
35. Лозунова Л.В., Юсупов Ю.Л. и др. I Росс. конгр. по патофизиологии. М., 1996, с. 227.
36. Лукьянова Л.Д. Тез. докл. I Росс. конгр. по патофизиологии. М., 1996, с. 228.
37. Максимов Д.Г., Домрачева М.В. Космич. биол. и авиакосмич. мед., 1976, т.5, с. 52.
38. Меерсон Ф.З. Проблемы космической биологии, 1990, 3, с. 28.
39. Мелкоян К.В., Каналян А.С., Геворкян Г.А. I съезд Росс. НО фармак. Тез. докл. Волгоград, 1995, с. 275.
40. Мирзоян С.А. В кн.: Физиологически активные вещества — медицине. Ереван, 1982, с. 196.
41. Мирзоян С.А. Фармакология и токсикология, 1983, т.4, с. 5.
42. Мирзоян С.А., Акопян В.П. Роль ГАМК в деятельности нервной системы. Л., 1964.
43. Мирзоян С.А., Акопян В.П. ДАН Арм. ССР, 1966, т.42, 1, с. 53.
44. Мирзоян С.А., Акопян В.П. Фармакология и биохимия медиаторных процессов. Тез. докл. Всесоюз. конф., посв. 75-летию Х.С. Кошоянца. М., 1976, с. 92.
45. Мирзоян С.А., Акопян В.П. Влияние гамма-аминомасляной кислоты на мозговое кровообращение. Ереван, 1985, с. 126.
46. Мирзоян С.А., Акопян В.П., Топчян А.В. Нейрохимические аспекты регуляции кровоснабжения и метаболизма головного мозга. М., 1994.
47. Мирзоян С.А., Казарян Б.А., Акопян В.П. ДАН СССР, 190, 1970, с. 124.
48. Панферова Н.Е. Гиподинамия и сердечно-сосудистая система. М., 1977.
49. Селье Г. Стресс без дистресса (пер с англ.), М., 1979, с. 124.
50. Сергеев П.В., Шимановский Н.Л. Фармакол. и токсикол., 1986, 4, с. 108.
51. Тезов А.А. Особенности приспособления сердечно-сосудистой системы к ГК у крыс с высокой и низкой спонтанной двигательной активностью. М., 1990.
52. Тизул А.Я. и др. Косм. биол. и мед., 1972, т.4, с. 72.
53. Федоров Б.М. Стресс и система кровообращения. М., 1991.
54. Шмидт Е.В. Сосудистые заболевания нервной системы. М., 1975.
55. Шпак С.И., Зинченко С.А. и др. I Росс. конгр. по патофизиол. М., 1996, с. 234.
56. Ябу-Асани И.И., Рейтарова Т.Е., Розанов В.А., Розанов А.Я. Экспер. и клин. фармакол., 1992, 4, с. 36.
57. Akopov S.E., Sercombe R., Seylar J. Stroke, 1994, 25, p. 2246.
58. Audy E.A., Graeff F.G. Europ. J. Pharmacol., 1987, 135, p. 225.
59. Bazhanova E.N., Zhukov A., Nanilova O.B. Zh.Evol.Biochim Fiziol., 1994, Jul-Aug, 30(4), p.541.
60. Born G.V.R. Nature, 1962, 194, 9, p.927.
61. Cudennec A., Duverger D., Lloyd K.G. et al. Brain Res., 1987, 423, p. 162.
62. Ebeigbe A.B. Experientia. 1982, 38, p. 935.
63. Edvinsson L. Acta physiol. Scand., 1975, Suppl. 427, p. 1.
64. Edvinsson L.D., Krause D.N. Brain Res., 1979, 173, p. 89.

65. Edvinsson L.D., Krause D.N. et al. Brain research bulletin, 5, 1980, 2, p. 355.
66. Eydokimova A.B., Radzevich A.E., Soloveva F.V. et al. Kosm. Biol. Aviakosm. Med., 1989, 23(5), p. 62.
67. Fonnum F., Gottesfeld Z., Grofova I. Brain Res., 1978, 143, p. 125.
68. Fortune J.B., Bock D. et al. J. Trauma, 1992, 32, p. 618.
69. Fujiwara M., Muramatsu I., Shibata S. Brit. J. Pharmacol., 1975, 55, p. 561.
70. Gillis R.A., Yamada K.A., DiMicco I.A. et al. Central GABA involvement in blood pressure control. Federation Proc., 1984, 43, p. 32.
71. Hakopian V.P., Kanayan A.S., Melkonian K.V. Med. J. of the Islamic Rep. of Iran, 1996, 10, 2, p. 153.
72. Hakopian V.P., Kanayan A.S., Melkonian K.V., Kocharian A.G. 35th World Congress Intern. Coll. of Angiology. Copenhagen, 1993, p. 21.
73. Hakopian V., Manukian A., Kocharian A., Mirzoyan N. Acta physiologica, Pharmacologica et Therapeutica Latinoamericana (APPTLA), 46(3), 1996, p. 158.
74. Hakopian V.P., Melkonian K.V., Kevorgian G.A., Kanayan A.S. Neurochemistry, Plenum Press, New York, 1997, p. 1083.
75. Hakobyan V.P., Melkonyan K.V. The Intern. J. of Neuropsychopharmacology, Brussels, 2000, 3, 1, 374, p. 19.
76. Hamel E., Krause D., Roberts E. Brain Res., 1981, 223, p. 199.
77. Hamel E., Krause D., Roberts E. J. Cereb. Blood Flow Metab., 1983, 3, suppl. 1, p. 5198.
78. Harper A.M. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 1966, 29, p. 398.
79. Hao J.X., Xu X.J., Yu Y.X., Seiger A., Wiesenfeld-Hallin Z. J. Neurophysiol., 69(2), 1992, p. 391.
80. Imai H., Itakura T., Komai N., Lee T.J., Okuno T. and Wu J.Y. J. of Cereb. Blood Flow and Metab., 9, 1, Raven Press, New York, 1989.
81. Justin A. Thrombolytic therapy for stroke. N.Y., 1990.
82. Ketenman H., Backus K.N., Schacher M. Brain Res., 1987, 78, p. 271.
83. Krause D.N., Roberts E., Wong, Deneger P., Rogers X. Brain Res. Bull., 1986, 5, suppl. 2, p. 173.
84. Kreindler A. Infarctual Cerebral Si Hemoragia Cerebrala. Bucuresti, 1972.
85. Kuriyama K., Kimura H. In: GABA in nervous system function. New York, Raven Press, 1976, p. 209.
86. Kuschinsky W. et al. Panminerva Med., 1971, 13, p. 168.
87. Lassen N.A. Circ. Res., 1974, 34, p. 749.
88. Leach C.S. J. Amer. Med., Women's Assoc., 1975, 30, 2, p. 153.
89. Lee T.J.F., Imai H., Wu J.Y., Okuno T. J. of Cereb. Blood Flow and Metab., Raven Press, New York, 1989, 9, suppl. 1.
90. Legrand G., Robert B. In: Protid. Biol. Fluids. Oxford, 1975, p. 419.
91. Melkonian K.V., Hakopian V.P. 4th Intern. Conf. on Endothelin. London, 1995, Abstract Book, p. 113.
92. Melkonian K.V., Hakopian V.P., Kanayan A.S. J. Pharmacol. Res. Italy, 1995, 31, p. 341.
93. Melkonian K.V., Hakopian V.P., Tadevosyan Y.V. et al. J. Neurochemistry, 73, Abstracts to 17th ISN Meeting, Germany, 1999, S204D
94. Miller R.C., Mony M., Schini V. et al. Br. J. Pharmacol., 1984, 83, p. 903.
95. Pearce W.J. In: The Human Brain Circulation. (Eds.: Rosemary D. Bevan & John A. Bevan). Humana Press, New Jersey, 1994, 19, p. 195.
96. Perry M.A., Granger D.N. Am. J. Physiol., 1992, 263, 3, 2, P. 810.
97. Rapoport S.I. Blood-Brain Barrier in Physiology and Medicine. Raven, New York, 1976.
98. Raven J.R. Pathology of Cerebral Microcirculation (Ed.: Cervos-Navarro J.). Berlin, 1974, p. 26.
99. Rikhireva G.T., Makletsova M.G., Gurevich S.M., Lazovskaia E.L., Kopylovskii S.A. Izv. Akad. Nauk. Ser. Biol., 1993, 2, p. 243.
100. Share N.N., Melville K.I. Int. J. Neuropharmacol., 1965, v. 4, p. 56.
101. Shimada S., Cutting G., Uhl, C.R. Mol. Pharmacol., 1992, 41(4), p. 683.
102. Siesjo Bo K. Canad. J. of Physiol. and Pharmacol., 1994, 72, suppl. 1, p. 27.
103. Singh L. Handley S.L. Europ. J. Pharmacol., 1987, 135, p. 419.
104. Spoke E.G. In: GABA Biochemistry and CNS Function. Plenum Press, 1880, p. 461.
105. Ursino M. IEEE Trans. Biomed. Eng., 1991, 38, p. 795.