

Гемореологические аспекты нарушений мозгового кровообращения в условиях гипокинезии и их коррекция ГАМК-миметиками и витамином Е

А.А. Манукян

ЕрГМУ им. М. Гераци, кафедра фармакологии

375025 Ереван, ул. Корюна 2

Ключевые слова: гипокинезия, локальный мозговой кровоток, агрегация, гематокрит, малоновый диальдегид, ГАМК-миметики, витамин Е

Малоподвижный образ жизни является фактором риска нарушений мозгового кровообращения, причиной которого могут быть изменения чувствительности мозговых сосудов к различным эндогенным вазоконстрикторам [26, 27]. Интенсификация процессов липидной перекисидации может стать причиной измененной чувствительности сосудов при гипокинезии (ГК) [28]. Значение различных патофизиологических механизмов в развитии церебральной ишемии при ГК не совсем ясно вследствие исключительной чувствительности нейроцитов к дефициту кислорода, особенностей структуры, регуляторных реакций и характеристик проницаемости мозговых сосудов. Несомненным фактором, осложняющим выяснение роли различных патофизиологических механизмов в развитии нарушений мозгового кровообращения при гиподинамии, является сама ГК как многокомпонентный патогенетический фактор развития церебральных дисциркуляций, оказывающий воздействие на все звенья регуляции мозгового кровотока.

Противоречивой остается роль гемореологических факторов в механизме развития ишемии мозга [45, 48]. Так, некоторые исследователи предполагают, что реология крови оказывает незначительное или вовсе не имеет никакого влияния на перфузию мозга [21, 22]. Данные литературы [25] свидетельствуют, что нормальный мозговой кровоток не зависит от гематокрита (самый важный показатель вязкости крови) даже в самом широком диапазоне его значений [25]. С другой стороны, даже незначительные реологические изменения в крови больных инсультом были признаны функционально значимыми, особенно в проявлении цереброваскулярной недостаточности [45, 46, 48].

Целью исследования является изучение возможных механизмов нарушения мозгового кровообращения в условиях ГК и возможность коррекции ГАМК-миметиками и витамином Е изменений мозгового кровотока.

Материал и методы

Исследования проводились на 35 кроликах-самцах массой тела 2,5–3,5 кг, которые содержались в условиях относительно слабого ограничения двигательной активности (животное, хотя и с трудом, но могло поворачиваться на 360° и подниматься на задние лапы). Животные были разделены на 7 групп по 5 животных в каждой. Первую – составили животные группы свободного контроля (СК), вторую – животные группы гипокинетического контроля (ГКК), которым внутрибрюшинно (в/б) вводили 1 раз в день физиологический раствор из расчета 1 мл/кг. Остальные 5 групп составили кролики опытных групп, получавших 1 раз в день в/б следующие препараты: малоновый диальдегид (МДА) в дозе 0.01 мл/кг; витамин Е – 1 мг/кг; пирролидон-2 (П) – 20 мг/кг; пироглутаминовую кислоту (ПК) – 20 мг/кг; ГАМК – 10 мг/кг. Необходимую концентрацию препарата растворяли в физиологическом растворе таким образом, чтобы каждый мл физиологического раствора содержал исходную концентрацию препарата.

Агрегация тромбоцитов исследовалась классическим нефелометрическим методом [20]. Кровь забирали из уха кроликов натощак в день эксперимента в пластмассовую пробирку, стабилизировалась 3,8% раствором цитрата натрия в соотношении 9:1. Затем проводили дифференциальное центрифугирование при 1500 об/мин в течение 6 минут. Обогащенную тромбоцитами плазму (ОТП) центрифугировали при 3000 об/мин в течение 12 минут и получали бедную тромбоцитами плазму (БТП). АДФ в концентрации 10^{-5} М служил в качестве индуктора агрегации. В кювету добавляли ОТП объемом 450 мкл, затем добавляли индуктор агрегации в объеме 5 мкл. Степень агрегации оценивали в процентах падения оптической плотности на агрегометре «Payton» (США), а также на двух-

канальном лазерном анализаторе агрегации тромбоцитов/счетчике модели 230LA НПФ Биолла. Прибор позволяет регистрировать агрегацию как тромбоцитов, так и других клеток, а также определять концентрацию клеток в суспензии. Агрегацию можно регистрировать как традиционным турбидометрическим методом, так и с помощью метода, основанного на оценке среднего размера агрегатов в реальном времени [38].

Одновременно определяли гематокрит с помощью аппарата Micro-hematocrit centrifuge CT-3400 фирмы ADAMS-READACRIT (США) по методу [50]. Кровь забирали в гепаринизированный капилляр PRE-CAL той же фирмы. Капилляр устанавливали в калиброванное гнездо и центрифугировали в течение 1 мин с высокой скоростью. Значения гематокрита выражали в процентах.

На следующий день после измерения агрегационной активности тромбоцитов (ААТ) определяли локальный мозговой кровоток (ЛМК) методом лазерной доплер-флоуметрии в теменной области под нембуталовым наркозом (40 мг/кг).

Кроме того, проводили биохимические исследования с определением активностей антиоксидантных ферментов (АОФ) – супероксиддисмутазы (СОД), каталазы (КАТ) и глутатионредуктазы (ГР) и измерением уровней продуктов липидной деградации – МДА и ацилгидроперекисей (АГП), а также содержания витамина Е (ВитЕ) в плазме и мембранах эритроцитов кроликов. Определяли активность ферментативного или NADPH-зависимого ПОЛ (НЗП) и неферментативного или аскорбатзависимого ПОЛ (АЗП).

Активность СОД определяли по ингибированию генерации супероксидных анион-радикалов в модельной системе феназинметосульфат-НАДН-нитротетразолий синий [37]. Активность ГР определяли по убыли NADPH, окисленного за 1 минуту в 1 мл эритроцитарной взвеси [42]. Количественное определение активности КАТ крови определяли методом [3]. Активность индуцированного ПОЛ в мембранах эритроцитов – АЗП и НЗП определяли по методу [5]. В плазме крови и мембранах эритроцитов измеряли содержание ВитЕ по методу [23], АГП по методу [6] и МДА по методу [51].

Активность АЗП и НЗП выражали в нМ МДА/мг; СОД – ед/мг; ГР – мМ NADPH/мл/мин; КАТ – ед/мг H_2O_2 ; концентрации МДА, АГП и ВитЕ в плазме и мембранах эритроцитов выражали в следующих единицах: нМ/мл, ед/мл, мг% и нМ/мг, ед/мг, мг/мг соответственно.

В мембранах эритроцитов измеряли содержание белка по методу [34]. Выделение мембран эритроцитов проводили по методу [33].

Значения выражались как $M \pm SD$. Различия между значениями анализировались с помощью непараметрического Т-теста (непарного) с использованием про-

граммы Microsoft Excel. Значения $p < 0,05$ были признаны статистически достоверными.

Результаты и обсуждение

В условиях ГК отмечается повышение ААТ, причем наибольшее повышение ($181,7 \pm 108\%$) регистрируется на 45- и 15-е сутки ГК ($172,2 \pm 116,8\%$), а наименьшее – на 60-е ($99,6 \pm 89,8$) и 30-е сутки ГК ($118,4 \pm 31,4\%$) (табл. 1). Наибольшие изменения значений гематокрита наблюдаются на 15-е ($35,2 \pm 27,6\%$) и 45-е сутки ГК ($17,0 \pm 3,0\%$), а наименьшие – на 60-е ($-8,3 \pm 4,8\%$) и 30-е сутки ГК ($11,9 \pm 5,0\%$). Таким образом, в целом динамика изменений ААТ и гематокрита является идентичной, за исключением 15- и 45-х суток ГК, когда максимальные отклонения значений этих параметров меняются местами.

Однако полного совпадения в динамике изменений ААТ, гематокрита и ЛМК не наблюдается. Так, во все сроки ГК отмечается понижение ЛМК, причем максимальное уменьшение наблюдается на 30-е ($-27,1 \pm 0,73\%$) и 60-е сутки ГК ($-25,9 \pm 1,26\%$). Изменения ЛМК на 15- и 45-е сутки ГК составили $-20,49 \pm 1,06\%$ и $-21,6 \pm 0,4\%$ соответственно. Таким образом, на 60- и 30-е сутки ГК на фоне минимальных изменений значений ААТ и гематокрита регистрируется максимальное понижение ЛМК, а максимальное повышение ААТ и гематокрита на 15- и 45-е сутки ГК сопровождается минимальными изменениями ЛМК (табл. 1).

Полученные данные позволяют предположить, что изменения ААТ и гематокрита оказывают влияние на динамику сдвигов ЛМК в определенных пределах, так как в определенные сроки ГК наблюдается параллелизм между динамикой изменений ААТ, гематокрита и ЛМК. Так, если рассматривать в отдельности изменения ЛМК лишь на 30- и 60-е сутки ГК, то можно отметить обратно пропорциональную зависимость между изменениями ААТ и гематокрита, а именно, максимальное понижение ЛМК соответствует максимальному повышению значений ААТ и гематокрита. Аналогичная картина отмечается при сравнении динамики изменения ААТ и ЛМК на 15- и 45-е сутки ГК.

Отмеченные особенности динамики изменений ЛМК, гематокрита и ААТ позволяют предположить, что в различные сроки ГК патогенетические механизмы изменений указанных параметров различны.

Одним из возможных механизмов, объясняющих такую динамику изменений вышеуказанных параметров, может быть различная чувствительность мозговых сосудов и клеток крови (в особенности тромбоцитов и эритроцитов) на стрессовые воздействия, возникающие в условиях ГК. Причем, интенсивность воздействия как самой гиподинамией, так и ее эмоцио-

Таблица 1

Влияние ГК, МДА, ГАМК-миметиков и Вит Е на агрегацию тромбоцитов¹, гематокрит (%) и ЛМК у кроликов

	МДА (n = 5) (p1, p2)				
	СК	15 сут. ГК	30 сут. ГК	45 сут. ГК	60 сут. ГК
АГТР	15,51±4,37	48,76±11,14** 220,9±56,3%**	40,98±8,11** 172,6±52,8%**	48,06±18,7** 211,1±74,3%**	37,35±8,12** 148,2±47,3%**
ГЕМ	28,4±2,3	39±5,56** 38,2±24,0%**	35±4,63** 23,8±19,1%**	33,6±3,2** 18,8±14,1%**	33±3 16,6±12,1%
ЛМК	71,8±3,19	53,6±2,7** -25,34±1,55%	47,6±1,81** -33,67±1,3%	52,4±1,67** -26,9±2,1%	49,6±1,81** -30,88±1,7%
ГКК (n = 5) (p1 < 0,05)					
АГТР	19,03±1,93	52,65±25,58 172,2±116,8%	41,13±2,2 118,4±31,4%	52,04±12,98 181,7±108%	36,64±11,13 99,6±89,8%
ГЕМ	27±1,73	36,6±8,29 35,2±27,6%	30,2±1,92 11,9±5,0%	31,6±2,19 17,0±3,0%	24,8±2,77 -8,3±4,8%
ЛМК	69,4±3,84	55,2±3,7 -20,49±1,06%	50,6±3,13 -27,1±0,73%	54,4±3,2 -21,6±0,4%	51,4±2,88 -25,9±1,26%
ГАМК (n = 5) (p1, p2)					
АГТР	59,75±12,03	33,58±5,55** -42,4±13,06%	35,8±15,13** -41,4±13,7%	26,5±3,49 -54,6±8,9%	21,51±3,9 -62,5±10,8%
ГЕМ	31±2,54	27,6±2,6** -10,9±4,7%	25±2,23 -19,2±5,5%	22,8±2,16 -26,3±6,2%	21,4±2,4** -31,03±4,3%
ЛМК	70,8±5,71	62,2±5,26** -12,1±1,09%	56,2±4,76** -20,6±1,84%	58,2±4,38** -17,7±1,0%	57,8±4,91** -18,3±0,81%
Пирролидон (n = 5) (p1, p2)					
АГТР	37,63±2,67	68,24±17,79** 81,2±44,51%**	49,18±6,65** 30,92±17,5%	42,62±2,77** 13,7±11,25%*	25,67±5,48** -31,4±15,4%
ГЕМ	28,2±1,64	32,6±1,67** 15,7±4,6%**	25,8±2,48** -8,6±4,49%	23,4±2,4 -17,06±6,4%	20,8±1,92 -26,27±4,7%
ЛМК	70,8±8,16	59,4±6,8** -16,09±0,87%	55,8±6,22** -21,1±0,67%	57,8±6,61** -18,3±1,3%	57±6,63** -19,4±0,75%
Пироглутаминовая кислота (n = 5) (p1, p2)					
АГТР	37,8±2,61	67,92±17,71** 79,4±43,4%**	48,74±6,61** 29,1±17,2%	42,4±2,7* (**) 12,6±11,03%*	25,32±5,51** -32,6±15,5%
ГЕМ	27,6±1,51	31,6±1,67** 14,5±2,8%**	25,2±2,16 -8,7±4,4%	22,6±2,3 -18,1±7,2%	20±2 -27,4±7,1%
ЛМК	70±1,58	59,8±1,09** -14,5±0,97%	55±1,87** -21,4±1,2%	56,4±2,3** -19,4±1,62%	55,6±1,14** -20,5±0,44%
а-Токоферола ацетат (n = 5) (p1, p2)					
АГТР	27±2,75	51,25±12,3** 88,08±33,5%**	41,04±8,73** 50,58±18,6%	67,99±9,5** 154,2±45,7%**	32,06±1,56** 19,32±8,59%**
ГЕМ	31±3,8	40,2±4,81** 29,73±2,8%**	35,2±2,38 14,3±9,25%**	39,8±4,6 29,0±14,0%**	36,4±4,03 18,21±14,9%*
ЛМК	70,8±1,92	58,4±1,51** -17,5±0,47%	54,4±1,51** -23,1±0,99%	57±1,58** -19,4±0,37%	55,2±1,64** -22,03±0,6%
		p1 < 0,05; p2 < 0,05	p1 < 0,05; p2 < 0,05	p1 < 0,05; p2 < 0,05	p1 < 0,05; p2 < 0,05

¹ – выражен в виде процента падения оптической плотности

* p1 > 0,05 (при сравнении показателей ГКК и ОГ с показателями группы СК)

** p2 > 0,05 (при сравнении показателей ОГ с показателями группы ГКК)

нального компонента на ЛМК и ААТ может быть различной. Исходя из динамики изменений уровней катехоламинов в крови гипокинетичных животных, а именно увеличения концентрации катехоламинов в крови параллельно удлинению сроков ГК, можно прийти к заключению, что с повышением длительности сроков ГК интенсивность стресса нарастает [2]. Однако согласно такой динамике интенсивности стрессовых воздействий наибольшие изменения ААТ и ЛМК должны были отмечаться на 60-е сутки ГК, в то время как максимальное понижение ЛМК регистрируется на 30-е сутки ГК, а максимальное повышение ААТ отмечается на 45-е сутки ГК.

Исходя из вышесказанного, можно прийти к выводу, что активация симпатoadреналовой системы, наблюдающаяся при ГК, играет определенную, но не решающую роль в динамике изменений ААТ и ЛМК. Так, на ААТ гипокинетический стресс оказывает наиболее выраженное влияние на 45-е сутки ГК, несмотря на происходящие в организме гипокинетичных животных и людей, находящихся на длительном постельном режиме, адаптационные реакции [15, 26]. Согласно данным литературы [2], именно на 45-и 60-е сутки ГК активность симпатoadреналовой системы наибольшая, о чем свидетельствует повышение уровня катехоламинов в крови. О том же свидетельствуют данные [18], согласно которым уровень тревожности и страха повышается особенно заметно на 45- и 60-е сутки ГК. Однако на 45-е сутки ГК интенсивность реакций мозговых сосудов на гипокинетический стресс минимальна, что проявляется незначительным понижением ЛМК (табл. 1).

Вышеприведенные данные позволяют утверждать, что основной причиной нарушений мозгового кровотока при ГК является повышение сократительной активности мозговых сосудов, а не агрегационной активности тромбоцитов и вязкости крови. В основе описанной динамики изменений ААТ и ЛМК может лежать различная интенсивность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в клетках крови и эндотелии сосудов и их разная чувствительность на различные эндогенные вещества, образующиеся при ПОЛ. Кроме того, описанные изменения могут быть следствием активации ПОЛ либо по неферментативному, либо ферментативному пути. Так, при активации НЗП образуются эндоперекиси, из которых в дальнейшем под действием циклооксигеназы образуются различные простагландины (PG) как с вазоконстрикторной, так и вазодилатирующей активностью. Главнейшими из них являются PGI_2 или простациклин с вазодилатирующей и антиагрегантной активностью и тромбоксан A_2 (TXA_2) с вазоконстрикторной и проагрегантной активностью. Конечный эффект, а именно, проагрегантный или антиагрегантный, вазодилатирующий или вазоконстрикторный, будет зависеть от соотношения уровней продуктов ПОЛ

(главным образом, TXA_2 и PGI_2) в тромбоцитах и эндотелии сосудов, обладающих противоположными эффектами.

Для установления точной взаимосвязи между динамикой изменения индуцированного ПОЛ и ААТ необходимо определение активностей АЗП и НЗП не только в мембранах эритроцитов и тромбоцитов, но и в других клетках крови, так как конечный эффект будет зависеть от соотношения суммарных уровней продуктов липидной деградации, определяемых уровнями активностей АЗП и НЗП во всех клетках крови и эндотелии сосудов. Так, известно, что в некоторых клетках, например моноцитах, возможно образование изопростанов, в частности 8-эпипростагландин $F_{2\alpha}$, при участии COX-2 [41].

Активация НЗП в эндотелии сосудов приводит к образованию простациклина, а в тромбоцитах – тромбоксана A_2 . Известно, что АГП угнетают НЗП, тем самым способствуя активации АЗП, во время которой образуются изопростаны, которые по своему строению близки к тромбоксану A_2 и повторяют его проагрегантные и вазоконстрикторные свойства [8]. Таким образом, активация НЗП в сосудах приведет к антиагрегантному эффекту, чему будет противодействовать тромбоксан A_2 , образующийся в тромбоцитах. Угнетение же НЗП может привести к развитию проагрегантного эффекта, так как в условиях активации АЗП в основном образуются соединения, обладающие вазоконстрикторной и проагрегантной активностью. Кроме того, активацию НЗП трудно будет связать с каким-либо одним эффектом – антиагрегантным или проагрегантным, так как конечный эффект будет зависеть от степени интенсивности протекания ферментативного ПОЛ в клетках крови и эндотелии сосудов. В условиях 15-суточной ГК высокая интенсивность НЗП сопровождается высокой ААТ. Резкое повышение интенсивности НЗП, отмечающееся на 45-е сутки ГК, сопровождается повышением ААТ, а в условиях 60-суточной ГК спад активности НЗП сопровождается понижением активности ААТ. Таким образом, можно прийти к заключению, что активация НЗП сопровождается преобладанием образования проагрегантных соединений, то есть, способность сосудистого эндотелия синтезировать простациклин уступает тромбоксан-синтезирующей способности клеток крови (эритроцитов и тромбоцитов). Это можно объяснить динамикой изменения АГП как в плазме, так и в особенности мембранах эритроцитов.

Как известно, сосудистый эндотелий достигает "васкулярной Нирваны" в условиях равновесия между антикоагуляционной, антитромбоцитарной, антигипертензивной, противовоспалительной и антиметастатической активностями. Можно предположить, что любое нарушение этой "Нирваны" приведет к драматическим последствиям. Эти последствия проявляют-

Таблица 2

Влияние ГК, МДА, ГАМК-миметиков и Вит Е на активность ГР,
СОД и КАТ у кроликов

ГР	МДА (n = 5) (p1, p2)				
	СК	15 сут. ГК	30 сут. ГК	45 сут. ГК	60 сут. ГК
	105±20,91	60±13,69** -40,6±17,9%**	35±13,69** -67,3±7,5%**	75±17,67** -28,6±7,9%**	45±11,18** -55,6±15,3%**
СОД	36,2±1,48	45,6±2,3 26,2±10,5%	20,4±2,3 -43,4±7,7%	38,6±2,4** 6,5±4,0%**	23,6±2,3 -34,5±8,3%
КАТ	8,04±0,13	5,44±0,19 -32,3±1,3%	4,8±0,25 -40,2±3,3%	6,6±0,29 -17,8±4,07%	5,96±0,2 -25,8±2,56%
ГКК (n = 5) (p1 < 0,05)					
ГР	110±13,69	70±11,18 -36±10,8%	50±17,67 -55±13,2%	80±20,91 -28±12,5%	45±11,18 -59±10,2%
СОД	35,8±1,3	40,6±1,14 13,4±2,6%	27±2 -24,4±6,5%	38,8±2,28 8,3±4,4%	28,8±1,64 -19,4±6,2%
КАТ	8±0,15	5,85±0,23 -26,8±3,4%	5,48±0,14 -31,5±0,6%	6,8±0,31 -14,9±4,5%	6,2±0,29 -22,5±3,2%
ГАМК (n = 5) (p1, p2)					
ГР	100±17,67	115±13,69* 16,6±15,5%*	75±17,67** -24,6±15,1%	135±22,3 35,6±13,9%	80±20,91** -20,6±12,5%
СОД	36,4±2,4	43,6±2,79 19,8±3,2%**	44±1,87 21,2±9,4%	67,8±4,76 86,3±8,7%	41±2,23 12,7±2,05%
КАТ	8,06±0,2	10,26±0,37 27,3±5,6%	8,48±0,31 5,2±3,5%	16±0,58 98,6±9,5%	12±0,63 48,9±8,8%
Пирролидон -2 (n = 5) (p1, p2)					
ГР	95±20,91	80±11,18*(**) -14±12,9%*	70±20,91** -25,6±18,3%	130±11,18 41,6±28,8%	75±17,67** -20,6±12,5%
СОД	36,2±2,58	40,8±2,58 12,7±1,9%**	37,6±2,19 3,9±1,7%	66±3,74 82,9±13,8%	38,6±2,7 6,6±2,6%
КАТ	8,04±0,08	8,9±0,22 10,7±3,1%	7,6±0,15 -5,4±2,53%	13,14±0,32 63,4±4,7%	9,5±0,15 18,1±2,7%
Пироглутаминовая кислота (n = 5) (p1, p2)					
ГР	95±20,91	85±13,69*(**) -6,3±27,9%*(**)	80±11,18*(**) -11,3±28,8%*	115±13,69*(**) 24,9±27,6%*	75±25** -22,3±13,7%
СОД	35,8±2,94	40,4±2,3 13,09±4,7%**	37±2,23* 3,5±3,6%*	65,6±3,91 84,02±15,2%	38,2±2,77 6,8±4,7%
КАТ	8,04±0,2	6,88±0,19 -14,3±3,1%	8±0,15* -0,45±2,8%*	10,12±0,33 25,9±6,3%	9±0,31 11,9±4,2%
а-Токоферола ацетат (n = 5) (p1, p2)					
ГР	100±17,67	75±17,67** -24±17,8%**	55±11,18** -44,6±7,6%**	120±20,91 20,6±12,5%	60±13,69** -38,6±15,6%**
СОД	36±1,87	45,8±1,78 27,5±8,9%	29,6±1,51** -17,4±7,7%**	59,6±3,64 65,7±10,5%	19,8±3,03 -44,5±10,9%
КАТ	8,04±0,11	6,3±0,15 -21,6±1,9%	7,72±0,17 -3,9±2,3%	8,92±0,19 10,9±2,9%	8,68±0,13 7,9±2,6%
		p1 < 0,05; p2 < 0,05	p1 < 0,05; p2 < 0,05	p1 < 0,05; p2 < 0,05	p1 < 0,05; p2 < 0,05

* p1 > 0,05 (при сравнении показателей ГКК и ОГ с показателями группы СК)

** p2 > 0,05 (при сравнении показателей ОГ с показателями группы ГКК)

ся в виде: 1) дисфункции эндотелиальных клеток, состояния, характеризующегося потерей базальной или индуцированной агонистом продукции окиси азота; 2) пертурбации эндотелиальных клеток – происходит при изменении фенотипа эндотелиальных клеток, например, с антикоагулянтного на прокоагулянтный; 3) апоптозной гибели клеток.

Увеличение концентрации АГП в плазме, а также их накопление в мембранах эритроцитов могут стать причиной таких изменений. Известно, что продукты липидной деградации (15-гидроксипероксиарахидоновая кислота, липидные пероксиды) могут угнетать образование PGI_2 , подавляя активность простаглицин-синтазы [24]. Нашими ранними исследованиями [29] было установлено, что в условиях ГК отмечается уменьшение образования простаглицина сосудистой стенкой и повышение агрегации тромбоцитов в плазме и цельной крови у травматологических больных, находящихся на строгом постельном режиме, а также у экспериментальных животных.

Кроме того, одной из причин повышения реактивности мозговых сосудов к различным вазоконстрикторам [29] может стать накопление токсических соединений, отмечаемое при интенсификации ПОЛ, которые приводят к понижению чувствительности реакции миорелаксации на ацетилхолин [32, 43], а также к инактивации NO [30, 36].

Супероксидный радикал способен вызвать дисфункцию эндотелиальных клеток [44], что может привести к вазоконстрикции и гемореологическим изменениям. Динамика изменений активности СОД коррелирует с динамикой изменений ЛМК. Так, понижение активности СОД на $-24,4 \pm 6,5\%$ и $-19,4 \pm 6,2\%$ сопровождается понижением ЛМК на $-27,1 \pm 0,73\%$ и $-25,9 \pm 1,26\%$ на 30- и 60-е сутки ГК соответственно. Повышение активности СОД на $13,4 \pm 2,6\%$ и $8,3 \pm 4,4\%$ сопровождается меньшим понижением ЛМК на $-20,49 \pm 1,06\%$ и $-21,6 \pm 0,4\%$ на 15- и 45-е сутки ГК соответственно (табл. 1 и 2).

Аналогична картина изменений активности КАТ и ЛМК. На 30-е сутки ГК на фоне максимального понижения активности КАТ ($-31,5 \pm 0,6\%$) регистрируется максимальное понижение ЛМК. На 45-е сутки ГК минимальное понижение активности КАТ ($-14,9 \pm 4,5\%$) сопровождается меньшей степенью понижения ЛМК. Отличие в динамике изменений отмечается лишь в условиях 15-суточной ГК, когда на фоне более низкой активности КАТ по сравнению с таковой на 45- и 60-е сутки ГК регистрируется относительно меньшее понижение ЛМК (табл. 1 и 2).

Необходимо отметить, что роль ферментов глутатионовой системы в обезвреживании H_2O_2 в тканях значительно более весома, чем КАТ, так как действие последней ограничено пероксисомами. У глутатионпероксидазы более высокое сродство к H_2O_2 , что определяет ее ведущую роль в метаболизме H_2O_2 при

более низких физиологических концентрациях [10]. Из этого следует, что в мозговой ткани, где низка активность КАТ, ведущая роль в обезвреживании H_2O_2 принадлежит ферментам глутатионовой системы. Резкое угнетение последних на фоне увеличения активности СОД на 15- и 45-е сутки ГК, а также сравнительно меньшего понижения его активности в остальные сроки ГК (табл. 2) приводит к увеличению количества H_2O_2 . Учитывая тот факт, что H_2O_2 свободно диффундирует через клеточные мембраны и вызывает сокращение гладких мышц сосудов [17], нетрудно заметить, что причиной изменений ЛМК при ГК может стать изменение активностей АОФ. Кроме того, в сером и белом веществе мозга обнаружена высокая концентрация аскорбиновой кислоты, которая в отсутствие металлов переменной валентности играет роль антиоксиданта. Однако при нарушении мозгового кровообращения, когда повышается уровень "активной формы" железа, аскорбиновая кислота начинает стимулировать генерацию H_2O_2 , способной генерировать $OH^\bullet$, являющийся цитотоксичным агентом [40].

Следует подчеркнуть, что индуцированная гемоглобином агрегация может полностью блокироваться каталазой или скавенджерами радикалов [35]. Интенсификация ПОЛ понижает эффективность системы антиоксидантной ферментной защиты, что проявляется относительной или абсолютной недостаточностью активности АОФ (табл. 2). Так, на фоне относительно скромного понижения активности КАТ более выраженное падение активности ГР приводит к неэффективной детоксикации H_2O_2 , что может повысить как спонтанную, так и адреналин-индуцированную агрегацию тромбоцитов [19].

Необходимо отметить, что была выявлена динамическая корреляция между агрегацией тромбоцитов и изменениями уровней продуктов ПОЛ и активности ферментов антиоксидантной системы [31]. Однако сложность определения степени участия происходящих в самих тромбоцитах процессов липидной перекисидации в изменении агрегационной активности кровяных пластинок состоит в том, что при действии соединений, возбуждающих агрегацию тромбоцитов, происходит биосинтез простаглицлинов и тромбоксанов, образующихся из жирных кислот, находящихся в плазме и являющихся составными частями фосфолипидов, эфиров холестерина и триглицеридов [7]. Иначе говоря, ААТ будет зависеть не только от интенсивности протекающей в самих кровяных клетках липидной перекисидации, но и от липидного состава крови и интенсивности протекания в этих молекулах ПОЛ.

Вышесказанное приобретает особую важность, если учесть, что окисленные формы липопротеинов низкой плотности (ox-LDL) могут вызвать эндотелиальную дисфункцию [47]. Как известно, интенсифика-

Таблица 3

Влияние ГК, МДА, ГАМК-миметиков и Вит Е на уровни АГП и МДА в плазме и мембране эритроцитов кроликов (** $p_2 > 0,05$)

	АГП пл.	СК	15 сут. ГК	30 сут. ГК	45 сут. ГК	60 сут. ГК
		1,64±0,08 %	2,4±0,15 46,3±14,8	3,76±0,24 129,2±23,1	2,12±0,19** 28,8±9,9**	3,94±0,2 140,1±21,4
МДА n=5; p1,2	АГП мемб.	0,622±0,05 %	7±0,53 1029,9±111,2	8,52±0,31 1278,1±135,6	5,8±0,48 834,02± 65,9	6,1±0,31 883,08±48,2
	МДА пл.	3,3±0,15 %	6,98±0,24 112,1±17,4	11,92±0,46 261,4±9,6	5,52±0,38 67,9±19,1	12,7±0,31 285,2±11,4
	МДА мемб.	0,396±0,01 %	10,12±1,01 2463,3±326,5	15,74±0,65 3883,1±290,3	8,76±0,79 2114,5±220,1**	20,1±1,09** 4980,6±325,7**
	МДА пл.	0,396±0,01 %	10,12±1,01 2463,3±326,5	15,74±0,65 3883,1±290,3	8,76±0,79 2114,5±220,1**	20,1±1,09** 4980,6±325,7**
ГКК n=5; p1	АГП пл.	1,65±0,07 %	2,92±0,13 77,3±13,3	4,02±0,21 144,1±19,1	2,54±0,33 54,7±25,8	4,26±0,21 158,9±22,01
	АГП мемб.	0,62±0,04 %	9±0,48 1359,3±147,8	11,08±0,48 1695,1±153,1	6,72±0,23 987,6±60,3	8,34±0,39 1251,6±123,5
	МДА пл.	3,2±0,15 %	5,68±0,32 77,5±8,6	8,96±0,38 180,4±16,7	4,54±0,34 41,7±5,6	10±0,47 212,7±14,6
	МДА мемб.	0,396±0,01 %	13,62±0,78 3337,2±103,8	19,54±0,48 4836,1±133,5	8,06±1,06 1941,1±309,2	19,2±0,5 4750,4±145,7
Вит. Е n=5; p1,2	АГП пл.	1,642±0,08 %	2,34±0,23 42,7±14,6	1,86±0,11 13,4±7,5	2,14±0,16** 30,4±10,1**	3,84±0,11 134,7±19,9
	АГП мемб.	0,618±0,03 %	5,5±0,2 793,7±79,9	5,02±0,17 715,5±70,7	3,06±0,27 397± 56	6,46±0,35 948,6±88,6
	МДА пл.	3,22±0,14 %	4,38±0,28 36,1±9,6	6,86±0,3 113,4±14,7	3,94±0,36 22,3±8,8	10,1±0,57** 214±19,7**
	МДА мемб.	0,394±0,008 %	8,5±0,74 2055,2±148,0	12,66±0,48 3098,4±136,4	7,34±0,96 1758,9±281,7	8,86±0,59 2135,7±97,7
П n=5; p1,2	АГП пл.	1,652±0,06 %	2,38±0,21 44,6±18,3	2,2±0,15 33,5±14,4	2,06±0,11** 25,04±11,5**	3,36±0,11 103,7± 12,2
	АГП мемб.	0,622±0,04 %	5,16±0,27 733,7±86,7	5,46±0,18 781,7±76,7	3,44±0,27 455±56,6	4,3±0,22 593,5±55,9
	МДА пл.	3,18±0,16 %	4,54±0,23 43,1±12,3	6,98±0,31 120,1±17,9	3,9±0,25 23,1±13,5**	10,32±0,48 225,6±29,8**
	МДА мемб.	0,402±0,01 %	8,9±0,68 2111,4±99,6	13,1±0,44 3161,7±164,6	7,1±0,81 1672±251,2	10,32±0,43 2468,4±115,4
ПК n=5; p1,2	АГП пл.	1,648±0,05 %	2,44±0,19 48,4±16,6	2,26±0,15 37,4±12,9	2,16±0,16** 31,4±14,4**	3,42±0,14 107,7±11,7
	АГП мемб.	0,626±0,03 %	5,22±0,25 742,8±79,9	5,5±0,2 785,3±77,3	3,48±0,24 459,7±56,5	4,34±0,23 597,6±56,3
	МДА пл.	3,12±0,21 %	4,58±0,17 47,3±11,8	7,02±0,3 125,9±19,8	3,94±0,25 27,04±14,8**	10,4±0,57 235,5±40,4**
	МДА мемб.	0,404±0,01 %	8,94±0,66 2112,4±143,4	13,16±0,43 3161,2±187,3	7,14±0,79 1670,8±228,3	10,38±0,42 2470,2±110,3
ГАМК n=5; p1,2	АГП пл.	1,648±0,05 %	2,08±0,08 26,4±8,9	1,98±0,08 20,3±8,3	1,92±0,08** 16,7±8,4**	3,16±0,15 91,9±10,8
	АГП мемб.	0,624±0,04 %	4,9±0,33 690,1±96,8	5,1±0,24 720,9±74,5	3,1±0,21 399,4±55,5	3,88±0,19 524,2±54
	МДА пл.	3,24±0,11 %	4,16±0,27 28,4±8,2	6,56±0,35 102,4±9,2	3,7±0,3 14,2±9,8	9,46±0,18** 192,2±10,5
	МДА мемб.	0,396±0,01 %	8,18±0,83 1962,7±150,7	12,06±0,37 2949,6±158	6,84±0,94 1635,8±292,8	8,82±0,58 2126,±81,7

ция ПОЛ вызывает окисление LDL [49] и изменение конформации апопротеина В, что может привести к повышению захвата LDL клетками сосудистой стенки [11]. Окисление LDL при контакте с эндотелиальными клетками разрушает домен апо В-100, который связывается с LDL рецептором, но образует ox-LDL, связывающиеся со скавенджерным рецептором макрофагов. Ox-LDL ответственны за накопление липидных макрофагов и способствуют угнетению базальной или индуцированной агонистом продукции окиси азота [47]. Однако не менее важными могут оказаться и другие механизмы. Лизофосфатидилхолин окисленного LDL может индуцировать образование супероксидного радикала [39], вызывающего дисфункцию эндотелиальных клеток [44].

Необходимо отметить, что редокс-комплексы митохондрий могут восстанавливать кислород по одноэлектронному механизму, приводя к образованию в мембране супероксидного радикала, способного взаимодействовать с жирными кислотами фосфолипидов, образуя липидные пероксиды. Причем, в данном случае присутствие СОД не влияет на процессы липидной перекисидации [9]. Вот почему при интенсификации ПОЛ ключевую роль играет не супероксидный радикал, а АГП. Большие концентрации АГП угнетают СОХ и липоксигеназу – ключевые ферменты ферментативного окисления липидов. На фоне угнетения НЗП отмечается усиление АЗП. Результаты наших экспериментов показывают, что во все сроки ГК отмечается усиление как НЗП, так и АЗП, причем интенсивность НЗП превосходит таковую АЗП во все сроки ГК. На 15-е сутки ГК активность НЗП незначительно превосходит таковую АЗП и уровень активности как ферментативного, так и неферментативного ПОЛ относительно низкий. Необходимо отметить, что в условиях 15-суточной ГК активация ПОЛ отчасти может нести компенсаторный характер, о чем свидетельствуют слабо выраженные морфологические изменения мозговой ткани [2]. В условиях 60-суточной ГК отмечается наибольший разрыв между активностями НЗП и АЗП (1362,8% – с 1500,9 до 138,1%), и именно в эти сроки ГК отмечаются грубые морфологические изменения мозговой ткани, что объясняется интенсивным окислением фосфолипидов мембран с их морфологическим и функциональным нарушением на фоне резкого истощения защитных ресурсов организма [2].

Снижение уровня витамина Е в мембранах эритроцитов может создать условия для активации процессов НЗП. Так, в условиях 15-суточной ГК резкое уменьшение содержания витамина Е в мембранах эритроцитов ($-69,7 \pm 2,4\%$) сопровождается резким усилением активности как АЗП ($119,3 \pm 12,5$), так и НЗП ($427,4 \pm 78,8\%$). На 30-е сутки ГК дальнейшее понижение содержания витамина Е в мембранах эритроцитов ($-73,6 \pm 2,4\%$) сопровождается еще большей активацией НЗП ($1331,3 \pm 136,2\%$), причем активность АЗП так-

же повышается ($824,1 \pm 111,5\%$). В условиях 45-суточной ГК на фоне незначительного изменения концентрации витамина Е в мембранах эритроцитов, составившего 2% (с $-73,6$ до $-71,6\%$), отмечается дальнейшее повышение активности и НЗП и АЗП ($1990,4 \pm 158,6$ и $1046,1 \pm 85,4$ соответственно). Интересные изменения отмечаются на 60-е сутки ГК. Так, на фоне дальнейшего понижения содержания витамина Е в мембранах эритроцитов ($-78,01 \pm 1,2\%$) отмечается резкое падение активности АЗП (с $1046,1 \pm 85,4\%$ до $138,1 \pm 7,17\%$) на фоне умеренного понижения НЗП (с $1990,4 \pm 158,6\%$ до $1500,9 \pm 287,6\%$) (табл. 4), что можно объяснить резким истощением защитных ресурсов организма, о чем свидетельствуют грубые морфологические изменения нервной ткани даже на фоне понижения интенсивности ПОЛ.

Изменение активности НЗП зависит также от динамики изменения АГП, так как к АГП наиболее чувствительна ГР. Повышение концентрации АГП в плазме приводит к понижению активности ГР. Та же картина в основном отмечается и с динамикой изменений содержания АГП в мембране эритроцитов и интенсивности НЗП. Однако максимальное повышение содержания АГП на 30- и 60-е сутки ГК соответствует максимальному понижению интенсивности НЗП на 60- и 30-е сутки ГК соответственно.

Следует отметить, что сосудистая стенка является наиболее ранимым объектом для индукции ПОЛ благодаря высокой концентрации кислорода в крови и его низкой утилизации. Действие активных форм кислорода и липидных пероксидов на сосудистый эндотелий, приводящее к десквамации эндотелия, является возможным механизмом влияния индуцированного ПОЛ на структуры сосудистой стенки. В результате этого формируются дефекты, в которые проникают плазменные компоненты, включая атерогенные фракции липидов. Одновременно свободные радикалы атакуют эластические и коллагеновые волокна сосудистой стенки, формируя перекрестные "мостики" и вызывая деструкцию и фрагментацию. Благодаря действию протеаз и лизосомальных ферментов возникает отек и утолщение базальной мембраны сосудов, что способствует развитию гиперкоагуляции и микроциркуляторных нарушений [4].

Нашими ранними исследованиями было показано, что продукт ферментативного ПОЛ – МДА обладает проагрегантной активностью *in vitro* и центральной вазоконстрикторной активностью, что выражается в уменьшении ЛМК при его в/в введении кошкам и повышении сократимости изолированного лоскута мозговых артерий собак [12, 13, 16]. Как видно из табл. 1, МДА обладает также проагрегантной активностью *in vivo*, что проявляется в повышении ААТ на $220,9 \pm 56,3\%$, $172,6 \pm 52,8\%$, $211,1 \pm 4,3\%$ и $148,2 \pm 47,3\%$ на 15, 30, 45 и 60-е сутки ГК соответственно. Причем, не наблюдается четкого параллелизма между повыше-

Таблица 4

Влияние ГК, МДА, ГАМК-миметиков и ВитЕ на интенсивность АЗП и НЗП
 (** $p_2 > 0,05$)

	ВитЕ	СК	15 сут. ГК	30 сут. ГК	45 сут. ГК	60 сут. ГК
		пл.	пл.	пл.	пл.	пл.
МДА n=5; p1,2	ВитЕ пл.	0,0658±0,003 %	0,15±0,003 128,3±12,07**	0,173±0,003 163,4±15,9**	0,1742±0,006** 165,2±16,05**	0,187±0,005 184,8±18,7**
	ВитЕ мемб.	0,0896±0,002 %	0,023±0,002 -74,3±2,4	0,0194±0,001 -78,3±1,6	0,0214±0,002 -76,1±2,08	0,0177±0,001 -80,2±1,01
	АЗП	3,64±0,16 %	73,4±5,63 1918,9±166,7	8,52±0,79 133,6±13,01	44,8±2,86 1131,2±67,8	10,8±1,92 195,9±43,9
	НЗП	1,66±0,18 %	13,66±0,93 729,1±90,3	6,94±0,84 321,04±59,7**	29,2±1,92 1677,5±235,09	23,6±2,7 1332,1±201,3**
ГКК n=5; p1	ВитЕ пл.	0,0664±0,003 %	0,145±0,005 118,7±12,6	0,1694±0,002 155,7±15,6	0,175±0,003 164,1±15,6	0,2±0,01 201,7±19,6
	ВитЕ мемб.	0,0888±0,002 %	0,0268±0,002 -69,7±2,4	0,0234±0,002 -73,6±2,4	0,0252±0,001 -71,6±1,9	0,0195±0,001 -78,01±1,2
	АЗП	3,62±0,19 %	33,4±3,84 824,1±111,5	7,94±0,58 119,3±12,5	41,4±2,07 1046,1±85,4	8,62±0,48 138,1±7,17
	НЗП	1,68±0,13 %	24±2,54 1331,3±136,2	8,8±0,83 427,4±78,8	35±2 1990,4±158,6	26,6±2,7 1500,9±287,6
Вит.Е n=5; p1,2	ВитЕ пл.	0,0662±0,004 %	0,212±0,01 220,4±11,7	0,231±0,01 249,3±15,2	0,243±0,008 267,9±21,3	0,225±0,01 240,3±16,04
	ВитЕ мемб.	0,0886±0,002 %	0,0314±0,002 -64,5±2,1	0,0262±0,001 -70,3±1,9	0,028±0,0007 -68,3±1,5	0,0223±0,0008 -74,8±0,84
	АЗП	3,58±0,23 %	28,8±2,16 706,2±64,8	7,46±0,71 108,3±13,5	32,6±2,4 812,7±75,6	8,26±0,42 131,1±11,9**
	НЗП	1,6±0,27 %	10,62±1,01 577,6±122,6	2,8±0,15 79,5±34,8	5,72±0,36 263,5±46,7	7,76±0,93 392,2±73,5
П n=5; p1,2	ВитЕ пл.	0,067±0,002 %	0,155±0,006 131,4±9,6**	0,1756±0,003 162,3±9,8**	0,18±0,004 168,9±11,7**	0,204±0,004 204,7±13,3**
	ВитЕ мемб.	0,0882±0,002 %	0,0286±0,001 -67,5±1,19	0,025±0,001 -71,6±1,8	0,0272±0,001 -69,1±1,39	0,0208±0,001** -76,4±0,89
	АЗП	3,6±0,24 %	32,4±2,07** 804,6±100,7**	7,84±0,63** 117,7±7,8**	34,6±2,4 865,6±105,6	7,68±0,43 113,4±3,25
	НЗП	1,62±0,21 %	11,4±1,51 614,9±136,8	3,28±0,46 104,4±31,1	20±1,58 1151,4±194,9	17,2±1,92 976,7±188,8
ПК n=5; p1,2	ВитЕ пл.	0,0666±0,002 %	0,1552±0,006 133,1±7,7**	0,176±0,003 164,5±10,8**	0,1804±0,004 171,2±14,4**	0,2±0,009** 200,6±17,8**
	ВитЕ мемб.	0,0874±0,003 %	0,0284±0,001** -67,2±1,4	0,0248±0,001** -71,5±2,5**	0,0268±0,001 -69,2±2,0	0,0206±0,0008** -76,4±1,2**
	АЗП	3,56±0,27 %	32,8±1,78** 826,6±101,5**	7,88±0,58** 121,5±7,96**	35±2,12 888,4±105,7**	7,74±0,41 117,7±6,39
	НЗП	1,6±0,18 %	11,8±1,3 646,9±126,3	3,32±0,42 108,6±24,8	20,4±1,14 1189,8±179,4	17,8±1,64 1022,8±151,8
ГАМК n=5; p1,2	ВитЕ пл.	0,0662±0,002 %	0,161±0,006 143,6±15,8	0,1782±0,004 169,5±10,9**	0,1734±0,004** 162,1±8,7**	0,198±0,005** 199,6±18,2**
	ВитЕ мемб.	0,0832±0,01 %	0,0348±0,0008 -57,5±6,3	0,0288±0,001 -64,7±6,2	0,0378±0,001 -53,8±7,8	0,0223±0,0008 -72,7±4,5
	АЗП	3,64±0,21 %	26,8±2,38 637,4±66,4	7,2±0,46 97,8±7,57**	27±2,82 644,6±100,3	6,88±0,54 89,5±18,3
	НЗП	1,66±0,11 %	8,22±0,49 396,7±39,2	2,96±0,43 78,3±23,3	15,4±1,94 827,5±98,1	11±1,58 564,1±99,9

нием ААТ и понижением ЛМК. Так, наибольшее понижение ЛМК под действием МДА отмечается на 30-е сутки ГК ($-33,67 \pm 1,3\%$), а наибольшее повышение ААТ и гематокрита отмечается на 15-е сутки ГК, когда понижение ЛМК минимально ($-25,34 \pm 1,55\%$). Вышеуказанные данные позволяют судить о разной чувствительности тромбоцитов и эндотелия сосудов к МДА в различные сроки ГК.

Кроме того, причиной повышения ААТ и понижения ЛМК под действием МДА могут стать изменения активностей АОФ, которые носят однотипный характер, однако более выражены по сравнению с динамикой изменений активностей АОФ животных ГКК (табл. 2). Однако под действием МДА содержание АГП и МДА в плазме и мембране эритроцитов понижается по сравнению с теми же показателями группы ГКК, что можно объяснить мембранными эффектами МДА, который, встраиваясь в структуру мембран, может понизить интенсивность НЗП, активность которого ниже активности НЗП группы ГКК (табл. 2 и 4). Та же картина наблюдается и под действием витамина Е, активность которого проявляется только при захвате витамина Е мембраной клетки. Наверно, этим можно объяснить меньший прирост интенсивности ААТ в группах животных, получавших витамин Е и МДА, по сравнению со степенью прироста ААТ группы ГКК.

В патогенезе изменений сосудистого тонуса и функций клеток крови большую роль играет функциональное состояние системы "сосудистая стенка — клетки крови". Известно, что состояние сосудистой стенки может оказать влияние на функциональное состояние клеток крови, а функциональная активность последних отражается на тонусе сосудов. Однако очень трудно выделить ведущий патогенетический механизм изменений функциональной активности тромбоцитов и тонуса мозговых сосудов в условиях ГК, так как слишком много факторов могут оказать воздействие на сосудистую и тромбоцитарную функцию.

Нашими ранними работами было показано, что ГАМК и ее производные обладают антиоксидантной активностью *in vitro*. Причем, антиоксидантная активность циклических производных превосходит таковую самой ГАМК, что может быть связано с химической структурой этих соединений [14]. Однако в условиях *in vivo* ГАМК превосходит по своей антиоксидантной активности как П, ПК, так и ВитЕ, что проявляется в положительной динамике изменений актив-

ностей АОФ (табл. 2), АЗП (табл. 4), а также в меньшем приросте в плазме и мембране эритроцитов АГП и МДА (табл. 3). ВитЕ более эффективно угнетает НЗП, чем ГАМК, за исключением лишь 30-х суток ГК, когда ГАМК незначительно превосходит ВитЕ в способности угнетать НЗП (ГАМК: $78,3 \pm 23,3\%$, ВитЕ: $79,5 \pm 34,8\%$), что можно объяснить мембранными эффектами ВитЕ. Прирост содержания АГП в плазме и мембране эритроцитов под действием ВитЕ ниже такового под действием ГАМК лишь в условиях 30-суточной ГК. Под действием ВитЕ содержание этого витамина в плазме превосходит содержание ВитЕ под действием ГАМК во все сроки ГК, однако ГАМК эффективнее ВитЕ повышает его содержание в мембранах эритроцитов во все сроки ГК. Причем, следует отметить, что свободный ВитЕ (в плазме) не имеет активности и повышение его содержания в плазме не говорит о положительной динамике, так как одновременно может наблюдаться уменьшение содержания ВитЕ в мембранах. Более того, повышение уровня ВитЕ в плазме может свидетельствовать о повышении перекисного повреждения мембран. О положительной динамике можно говорить при понижении количества витамина Е в плазме и повышении в мембранах эритроцитов под действием ГАМК, связанном с улучшением энергетики клетки благодаря ее метаболическим и антигипоксическим эффектам, что может способствовать захвату витамина Е мембранами эритроцитов. Улучшение реологических свойств крови под действием ГАМК можно объяснить ее прямой вазодилатирующей, антигипоксической, антиоксидантной и антиагрегантной активностями [1]. Витамин Е почти не влияет на ЛМК и повышает гематокрит во все сроки ГК за исключением 15-суточной ГК.

Таким образом, ГАМК-миметики и витамин Е могут компенсировать возникающие при гипокинетическом стрессе нарушения мозгового кровообращения благодаря регуляции интенсивности процессов ПОЛ и тем самым уменьшению возможности пертурбации эндотелиальных клеток, нормализации активности АОФ с уменьшением концентрации соединений, обладающих прямой (H_2O_2 , МДА) и непрямой (липидные эндопероксиды) вазоконстрикторной, а также проагрегантной активностью. Кроме того, компенсация мозгового кровотока в условиях ГК происходит благодаря уменьшению ААТ. Наиболее эффективна в этом отношении ГАМК.

Поступила 15.02.04

**Ուղեղի արյան շրջանառության խանգարումների հեմոռեոլոգիական
ասպեկտները սակավաշարժության պայմաններում և նրանց համադրումը
ԳԱԿԹ միմետիկներով և վիտամին Ե-ով**

Ա.Ն. Մանուկյան

Սակավաշարժության պայմաններում նկատվում է ուղեղի արյան շրջանառության (ՌԲԱԸ) նվազում՝ աճած հեմատոկրիտով (<) և քլոմբոցիտների ագրեգացիոն ակտիվության ուժեղացմամբ (ԹԱԱ) պայմանավորված բարձրացած արյան մածուցիկության հետևանքով: Սակավաշարժության պայմաններում նկատվող ճարպերի գերօքսիդացման ուժեղացումը կարող է հեմոդինամիկ տեղաշարժերի

պատճառ հանդիսանալ, քանի որ այդ պայմաններում նկատվող ճարպերի գերօքսիդացման միջանկյալ արգասիք հանդիսացող մալոնային երկալդեհիդի կուտակումը բերում է ինչպես Հ-ի, այնպես էլ ԹԱԱ բարձրացման: ԳԱԿԹ միմետիկները և վիտամին Ե-ն կարող են կարգավորել վերոհիշյալ տեղաշարժերը՝ կարգավորելով ՌԲԱԸ փոփոխությունները:

Hemorheological aspects of cerebral blood flow infringements in hypokinesia conditions and their correction by GABA mimetics and vitamin E

A.H. Manukyan

In hypokinesia condition a decrease in local cerebral blood flow (CBF) is noted owing to the increase in blood viscosity stipulated by the rise of hematocrit (H) and platelet aggregating activity (PAA) increase. The intensification of lipid peroxidation processes (LPO) may be the reason of hemodynamic changes, since malonic dialde-

hyde – a product of lipid degradation, accumulation of which is observed in LPO intensification, increases both PAA and H. GABA and its derivatives as well as vitamin E are capable of regulating above mentioned changes compensating CBF violations.

Լիտերատուրա

1. *Առոյան Վ.Ս.* Гипокинезия и мозговое кровообращение. М., 1999.
2. *Բարսեղյան Ս.Ժ., Կանյան Ա.Տ., Կնարյան Վ.Ա., Արաքելյան Լ.Ա.* Медицинская наука Армении, 1998, XXXVIII, 1-2, с. 10.
3. *Բерезов Т.Т., Буробина С.С., Волкова Л.В. и др.* В кн.: Руководство к лабораторным занятиям по биологической химии. М., 1976, с. 81.
4. *Бобырева Л.Е.* Экспериментальная и клиническая фармакология, 1998, 1, с. 74.
5. *Владимиров Ю.А., Арчаков А.И.* В кн.: Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М., 1972, с. 232.
6. *Гаврилов Б.Б., Мишкорудная М.И.* Лабораторное дело, 1983, 3, с. 33.
7. *Гаврилов О.К., Кавешникова Б.Ф.* В кн.: Проблемы и гипотезы в учении о свертываемости крови. Под редакцией Гаврилова О.К., М., 1981.
8. *Григлевска Р.Е.* Новости фармации и медицины, 1997, 1-2, с. 2.
9. *Дмитриев Л.Ф., Иванова М.В., Иванов И.И. и др.* Перекисное окисление липидов и стресс. Ереван, 1991.
10. *Дубинина Е.Е.* Фундаментальные и прикладные аспекты современной биохимии, т. 2. Труды науч. конф. СПб., 1998.
11. *Ланкин В.З., Вихерт А.М.* Архив патологии, 1989, 1, с.80.
12. *Манукян А.А., Мирзоян С.А., Ароյան Վ.Ս.* Экспер. и клин. медицина. Ереван, 1993, 1-2, с. 95.
13. *Манукян А.А., Мирзоян С.А., Ароյան Վ.Ս.* Экспер. и клин. медицина, 1993, 1-2, с. 98.
14. *Манукян А.А.* Медицинская наука Армении, 1997, 37 (3-4), с. 66.
15. *Манукян А.А., Ароյան Վ.Ս.* Международный журнал по иммунореабилитации. Израиль, 1999, 12, с. 75.
16. *Мирзоян С.А., Мкртчян С.Л., Манукян А.А.* Экспериментальная и клиническая фармакология, 1993, т. 56, 4, с.18.
17. *Морозов В.И.* Фундаментальные и прикладные аспекты современной биохимии, т. 2. Труды науч. конф. СПб., 1998, с. 398.

18. Степанян З.В. Автореферат на соискание ученой степени канд. мед. наук. Ереван, 2000.
19. Aksenova V.M., Gogoleva O.I. Gig.Tr.Prof.Zabol., 1992, p. 25.
20. Born G.V.R. J. Physiol. (London), 1962, p. 67.
21. Brown M.M., Marshall J. Br. Med. J., 1982, 284:1733.
22. Brown M.M., Marshall J. Lancet, March 1985, 16:604.
23. Duggan D.D. Arch. Biochim. Biophys., 1954, 84(1), p. 116.
24. Gryglewski R.J., Bunting S., Moncada S., Flowe R.J., Vane J.R. Prostaglandins, 1976, 12: 685.
25. Haggendal E., Norback B. Acta Chir. Scand., 1966, (suppl.):364:3.
26. Hakopian V.P., Kocharyan A.G., Yedigaryova L.V., Manukyan A.H., Hakopyan A.A. XXI collegium Internationale. Neuro-Psychopharmacologicum Congress. Glasgow, United Kindom, July 12-16 1998, PT08025.
27. Hakopian V.P., Kocharyan A.G., Manukyan A.H. 2nd European congress of pharmacology. Drugs against disease to improve quality of life: gateway to the 21st century through EPHAR symposia. Budapest, Hungary, 3-7 July. Fundamental and clinical pharmacology, 1999; 13(suppl. 1):PW70.
28. Hakopyan V.P., Melkonyan K.V., Manukyan A.H. 60th international congress of FIP. Pharmacy World Congress. "Pharmacy in the 21st century; the way forward", Vienna, Austria, 26-31 August 2000, CBS-P-228.
29. Kocharian A.G., Hakopian V.P., Manukyan A.H. et al. VI World confer. on clinical pharmacology and therapeutics, Argentina, Buenos-Aires, 1996, p.111
30. Kostjuk V.A., Poljuschovich G.S. Bull. Exper. Biol. and Med., 1999;2:137.
31. Krivokhizhina I.V., Kanyukov S.A., Ermolaeva E.N., Marysheva E.F. Kazan Med. J., Abstracts, 2002, 4, p. 273.
32. Kugiyama K., Motoyama T., Hirashima O., Ohgushi M., Soejima H., Misumi K., Kawano H., Miyao Y., Yoshimura M. J.Am.Coll.Cardiol., 1998;32(1):103.
33. Libmer G., Davie R., Baur A. Blood, 1970, 36(2), p. 111.
34. Lowry O., Rosenbrough N., Farr A. J. Biol. Chem., 1952, 193(1), p. 265.
35. Luliano L., Violi F., Pedersen J.Z. et al. Arch.Biochem.Biophys., 1992; 209(8): 220.
36. Lynch S., Frei B., Morrow J. et al. Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol., 1997;17(11):2975.
37. Nishikimi M., Rao N., Yagi K. Biochim. Biophys. Res. Commun., 1972, 46(2), p. 849.
38. O'Brien J.R. Platelet aggregation. Part II. Some results of a new study. J. Clin. Pathol., 1962;15:452.
39. Ohara Y., Peterson T.E., Zheng B., Kuo J.F., Harrison D.G. Arterioscler. Thromb., 1994, 14:1007.
40. Otero P., Viana M., Herrera E., Bonet B. Free Radic. Res., 1997; 104(6):619.
41. Patrigniani P., Santini G., Panara M.R., Sciulli M.G. et al. Br. J. Pharmacol., 1996, 116, p. 1295.
42. Pinto R., Bartley W. Biochim. J., 1969, 112, p. 109.
43. Rodriguez-Martinez M., Alonso M., Redondo J., Salaries M., Marrin J. Br.J.Pharmacol., 1998;123(1):113.
44. Rubanyl G.M., Vanhoutte P.M. Am.J.Physiol., 1986; 260:H822-7.
45. Schmid-Schonbein H. Eur. Neurol., 1983; 22(suppl. 1):2.
46. Schneider R., Wobker G., Willmes K., Jung F., Kiesewetter H. Klin. Wochenschr., 1986, 64:357.
47. Tanner F.C., Noll G., Boulanger C.M., Luscher T.F. Circulation, 1991; 83:2012.
48. Thomas D.J. Stroke, 1982; 13:285.
49. Thomas S., Davies M., Stocker R. Chem.Res.Toxicol., 1998; 1389(5):484.
50. Wintrobe M.M. Clinical hematology. 5th edition, Lea & Febiger, Philadelphia, 1961.
51. Yoshioka T., Kawada K., Shimoda T., Mori M. Amer. J. Obstet. and Gynecol., 1979, 135(3), p. 372.