

Գլխուղեղում ներքջջային Ca^{2+} հոմեոստազի, գլյուկոզայի օքսիդացիոն յուրացման արագության, ֆոսֆոլիպիդների փոխանակության տեղաշարժերը հիպոկլինեզիայի և ԳԱԿԹ-երգիկ նյութերի ազդեցության պայմաններում

Կ.Վ.Մելքոնյան

Երևանի պետական բժշկական համալսարան, ֆարմակոլոգիայի ամբիոն
375025, Երևան, Կոռյունի 2

Բանալի բառեր. հիպոկլինեզիա, գլխուղեղի կեղև, կալցիումական հոմեոստազ, գլյուկոզայի յուրացում, ֆոսֆոլիպիդային փոխանակություն, ֆոսֆոնոզիտիդային ցիկլ, ԳԱԿԹ, պիրացետամ, բիկուկուլին

Վերջին տասնամյակների ընթացքում զարգացած երկրներում խիստ աճել է հետաքրքրությունը ուղեղանոթային հիվանդությունների զարգացմանը նպաստող ռիսկի գործոնների նկատմամբ, որոնցից հատկապես ուշագրավ է անբավարար շարժողական ակտիվությունը կամ հիպոկլինեզիան (ՀԿ): Հարաճուն սակավաշարժ կենսաձևը յուրօրինակ հատուցում է քաղաքակրթության զարգացմանը՝ ի պատասխան ուրույն միկրոկառուցվածքով որակապես նոր տեխնոլոգիաների ինտենսիվ, ուղղորդված յուրացմանը: ՀԿ մեծում է նաև կարևոր կլինիկական հիմնախնդիր: ՀԿ-ի պայմաններում արյան մեջ և գլխուղեղում սթրես-ռեակցիայի հիմնական ինդիկատորների և նրանց փոխանակությունն իրականացնող ֆերմենտների ակտիվության փոփոխությունների դինամիկան հիմք են հանդիսանում ՀԿ դիտել՝ որպես սթրես գործոն [2,15,27,44]: Ուշադրության արժանի են նաև ՀԿ-ի պայմաններում դեղերի ֆարմակոլոգիական առանձնահատկությունների ուսումնասիրությունները, իսկ առկա տվյալները հակասական են և ընդգրկում են խիստ սակավաթիվ պրեպարատներ [4,19,26,41]:

Դեռևս քիչ են ուսումնասիրված հիպոկլինետիկ համախտանիշի մոլեկուլյար, ենթաբջջային, այդ թվում՝ թաղանթային ասպեկտները: Գլխուղեղում զարգացող կենսաքիմիական, ֆունկցիոնալ և կառուցվածաբանական տեղա-

շարժերի գնահատման ու ախտաճանաչման հավանական մեխանիզմների բացահայտման, ինչպես նաև դրանց կանխարգելման և համադրման նպատակով առաջնային է համարվում ուղեղային հյուսվածքում գլյուկոզայի յուրացման տեմպի, $[\text{Ca}^{2+}]$, հոմեոստազի, թաղանթային ֆոսֆոլիպիդների, այդ թվում՝ արտաբջջային ինֆորմացիայի հաղորդման մեջ առավել մեծ հետաքրքրության արժանի ֆոսֆոնոզիտիդների փոխանակության, ուղեղային հյուսվածքում և անոթներում զարգացող փոփոխությունների ուսումնասիրումը ՀԿ-ի տարբեր փուլերում:

Ելնելով ուղեղի իշեմիկ ախտահարման Ca^{2+} -գլյուտամատային վարկածից [8,31], ուղեղում մեյոնալ էքսայոտոքսիկության զարգացման հակազդման մեջ գլյուտամատ (ԳԼՈՒ) - γ -ամինուկարազաքսիլի (ԳԱԿԹ) ինտեգրացիայի համակարգում գոյություն ունեցող հոմեոստազի մոդուլյատոր դերից [28, 46, 56], հաշվի առնելով ՀԿ-ի պայմաններում գլխուղեղում տեղի ունեցող փոփոխությունների իշեմիկ բնույթը, և, ելնելով զանազան ախտաբանական իրավիճակներում խանգարված ուղեղային արյան շրջանառության (ՈՒԱԸ) համադրման մեջ էնդոգեն ԳԱԿԹ-համակարգի բացառիկ կարևոր դերից [1,3,11,12], անգնահատելի արժեք է ստանում ՀԿ-ի ժամանակ զարգացող իշեմիկ շրջային տարբեր փուլերում վերահիշյալ տեղաշարժերի զար-

բեռնման՝ ացետիլ-CoA և NADH խտությունների աճով՝ ուղեկցվելով ազիդոզի խորացմամբ, ԵԿՑ դեհիդրոգենազաների (ԴՀ-ներ) ընկճմամբ: ՀԿ-ի 45-րդ օրը ԳՕՅԱ մախմակաճանցանքը հաջորդող արտահայտված աճն ուղեկցվում է օքսիդացման սուկցինատդեհիդրոգենազային (ՄԴՀ) ուղու ինակտիվացմամբ՝ բերելով ցիտոքրոմ օքսիդազայի, շնչական շղթայի աստիճանական ընկճման և դեկոմպենսացիայի: Միաժամանակ կզարգանա դեկարբօքսիլազաների ակտիվացում, որը էլ ավելի է դանդաղեցնում ԵԿՑ-ի պտույտի արագությունը [35]: Այս փուլում ԳՕՅԱ աճի մեջ չի բացառվում էներգիայի ակտերմատիվ այլ աղբյուրների ներգրավումը, ինչպիսին է գլիկոլենը [31]: ՀԿ-ի 60-րդ օրն առկա է ԳՑ ոչ միայն աղեքվատ, այլ նաև՝ ալտերմատիվ ուղիների հյուծում, ինչպես նաև՝ գլյուկոզայի և ԳԼՈՒ-ի փոխադրիչների գեմային էքսպրեսիայի ընկճում, այսինքն առկա է «սուբստրատային քաղց»:

ԳՕՅԱ տեղաշարժերի մեջ, անկասկած, դեր ունի էնդոգեն ԳԱԿԹ-համակարգը՝ հաշվի առնելով օրգանիզմի հոմեոստազի պահպանմանը ուղղված համագործակցությունը հիպոթալամուսի հետ [24], ինչպես նաև՝ իշեմիկ իրավիճակներում վերջինիս էներգետիկ արժեքը [37]: Այս պրոցեսը կարելի է դիտել՝ որպես հետադարձ կապի մեխանիզմով կարգավորում՝ ԳԱԿԹ-շունտի խթանմամբ: Այն առաջին անգամ նկարագրվել է 1958թ.-ին [12] և այժմ կոչվում է գլյուտամատ-ԳԱԿԹ-գլյուտամին մետաբոլիկ պտույտ [20]:

ՀԿ-ի պայմաններում գլխուղեղի կեղևի և հիպոթալամուսի հոմոգենատներում [^{14}C]-գլյուկոզայից $^{14}\text{CO}_2$ անջատման վրա ԳԱԿԹ-ի (5մգ/կգ), պիրացետամի (ՊԻԲ) (20մգ/կգ) և բիկուկուլինի (ԲԻԿ) (0,2մգ/կգ) ունեցած ազդեցությունների վերլուծությունը հաստատեց, որ նորմալում վերջիններս բերում են ԳՕՅԱ մեղմ խթանման՝ համեմատած առանց պրեպարատի (ԱՊ) խմբի ցուցանիշների հետ, բացառությամբ՝ ՊԻԲ, որտեղ, հավանաբար, դեր ունի ադենիլատցիկլազայի ակտիվացումը և ԱԵՖ քայքայումը ՊԻԲ ազդեցության տակ [6]: ԱԵՖ և սուկցինատի խթանիչ ազդեցությունները ՄԴՀ ակտիվության վրա [31] հասկանալի են դարձնում գլյուկոզայից $^{14}\text{CO}_2$ առաջացման վրա ընկճող և դրդիչ ազդեցությունները, համապատասխանաբար ՊԻԲ և ԳԱԿԹ ազդեցության տակ:

ԳԱԿԹ ազդեցության տակ $^{14}\text{CO}_2$ առաջացումը կայունացվի նաև մալատ-ասպարտատ շունտի ակտիվացման հետևանքով գլխալ օքսալոացետատի դեկարբօքսիլացմամբ և վերջինիս՝ պիրուվատի փոխակերպմամբ [43]: ԳՕՅԱ խթանումը ԳԱԿԹ ազդեցության տակ կարող է պայմանավորված լինել նաև ուղեղային պերֆուզիայի լավացմամբ:

ՀԿ-ի 15-րդ օրը ուղեկցվում է ԳՕՅԱ կտրուկ աճով, որն ընկճվում է ԳԱԿԹ-անալոգներով՝ պահպանելով, սակայն նորմալ պայմանների համեմատությամբ շատ ավելի բարձր ցուցանիշներ: ՀԿ-ի 15-րդ օրը արտաժին ԳԱԿԹ-ի կիրառումը կուղեկցվի սաթաթթվի լրացուցիչ սինթեզով՝ բերելով գերկուտակման, որը և ժամանակավորապես ընկճում է ԵԿՑ: ՀԿ-ի 30-րդ օրը, երբ գրանցվել է ԳՕՅԱ կտրուկ աճում՝ ՀԿ-ի 15-րդ օրվա համեմատությամբ, ԳԱԿԹ-ի կիրառումը կրերի սաթաթթվի սինթեզի խթանման, սակայն՝ ոչ՝ գերկուտակման, ինչպես նախորդ փուլում, որն անհրաժեշտ է ԳՕՅԱ խթանման համար:

Նշված վարկածները հաստատվում են ՀԿ-ի 15-րդ օրը ՄԴՀ-ի ակտիվության աճի գրանցմամբ, որն ընկճվել է ԳԱԿԹ-ի (5մգ/կգ դոզայով) ազդեցության տակ՝ նորմալում և ՀԿ-ի 15-րդ օրը՝ ԱՊ խմբերի համեմատությամբ՝ համապատասխանաբար: ՀԿ-ի 30-րդ օրը գրանցվել է ՄԴՀ-ի ակտիվության աճում՝ համեմատած ՀԿ-ի 15-րդ օրվա, որը արտահայտված խթանվել է ԳԱԿԹ-ի ազդեցության տակ [14]:

ՀԿ-ի 30-րդ օրը և դրանից հետո, հավանաբար, ԵԿՑ-ի ընկճման մեջ դեր ունի նաև Ռոբերտսի ցիկլի գերակտիվացմանը հաջորդող հյուծումը: Մեր փորձում ԳԱԿԹ-ի կիրառումը բերել է ԳՕՅԱ արտահայտված խթանման՝ արտացոլելով ԳԱԿԹ-շունտի ակտիվացումը և ուղակիորեն՝ ԳԱԿԹ-ՄԿԱ փոխակերպման, և անուղակիորեն՝ ԳԼՈՒ-ԳԱԿԹ-ի փոխակերպման ընկճմամբ: Այսպիսով, ՀԿ-ի 30-րդ օրը ԳԱԿԹ նպաստում է ԵԿՑ-ի էներգետիկ սուբստրատների յուրացմանը ուղեղի կեղևում և հիպոթալամուսում և ոչ պակաս դեր ունի, քան՝ պիրուվատը:

Վերլուծելով ՀԿ-ի 30-րդ օրը ԳԱԿԹ-ի ազդեցության տակ ԳՕՅԱ և Ca^{2+} -ի զավթման տեմպի ուսումնասիրումից ստացված մեր տվյալները, կարելի է հիպոթեզավորել ենթադրել նաև, որ ԳԱԿԹ-ի ԳՕՅԱ խթանիչ ազդեցության

մեխանիզմներից է նաև ՄՔ-ալ ֆրակցիայի կողմից Ca^{2+} -ի զավթման տեմպի ուժեղացումը, որը, իր հերթին կխթանի ԵԿՑ-ի ֆերմենտների ակտիվությունը: Բացահայտված է ԳԱԿԹ-ի ազդեցության տակ նեյրոտրոֆինների գեմային էքսպրեսիայի և տրանսկրիպցիայի խթանումը, որոնք բարձրացնում են ուղեղի բջիջների տոլեբանտությունը իշեմիայի նկատմամբ, որի ուղեներից է էներգիայի դեֆիցիտը կամիտող ՄԳ-Հ և ԼԳ-Հ ֆերմենտների էքսպրեսիան [33]:

ՊԻՐ-ը ընկճում է ԳՕՅԱ ՀԿ-ի 15-30-րդ օրերին, ՀԿ-ի համապատասխան ժամկետների ԱՊ խմբերի ցուցանիշների համեմատությամբ: Կարելի է ենթադրել, որ ՀԿ-ի 15-րդ օրը դեռևս անբավարար ազդող է զարգացած ՊԻՐ-ի կառուցվածքի պիրոլիտոմային օղակի բացման համար, որով և պայմանավորված է ոչ արտահայտված ԳԱԿԹ-միմետիկ ազդեցությունը, այն ինչ արդեն առկա է ՀԿ-ի 30-րդ օրը և ուշ՝ բջջային էֆեկտների հետագա ինվերսիայով, այդ թվում՝ ԳԱԿԹ-ընկալիչների (Ը) տոլերանտության զարգացմամբ, ինչպես նաև՝ ԳԱԿԹ-շունտի ընկճմամբ: Դեռ ավելին, բացահայտված է, որ իշեմիկ պայմաններում ՊԻՐ խթանում է ագետիվիտետի ընկալիչների (ԱԽ-Ը) և ԳԼՈՒ-Ը-ների գեմային էքսպրեսիան և սինթեզը ուղեղի կեղևում և հիպոթալամուսում՝ բերելով $[\text{Ca}^{2+}]$, գերաճի, այդ թվում՝ ՄՔ-ալ ֆրակցիայում [6,13]:

Մակայն ՀԿ-ի 45-րդ օրը ՊԻՐ-ը ուղեղի կեղևում ցուցաբերում է արտահայտված խթանիչ ազդեցություն ԳՕՅԱ վրա՝ գերազանցելով ԳԱԿԹ-ին, որտեղ, հավանաբար, դեր կարող է ունենալ ԳԱԿԹ-երգիկ մեդիատորային համակարգի հյուծումը, և այդ պարագայում ՊԻՐ-ի կիրառումը՝ ԳԱԿԹ-ի վերածմամբ: Դեռ ավելին, իշեմիայի պայմաններում ՊԻՐ-ը լավացնում է օքսիդացիոն մետաբոլիզմը՝ կամիսելով ԱԵՖ-ի մակարդակի կտրուկ անկումը, մեծացնելով ԱԵՖ-ի պտույտի արագությունը և ակտիվացնելով կրեատինֆոսֆատի սինթեզը: Բացի այդ կարևոր դեր կարող է ունենալ ՊԻՐ-ի ազդեցության տակ ադենիլատկինազայի ակտիվացումը՝ կատալիզելով ԱՄՖ-ի ռեֆոսֆորիլացումը՝ ԱԵՐԿՖ-ի առաջացմամբ, որը թույլ է տալիս իրականացնել գլյուկոզայի մետաբոլիզմը՝ առանց լակտատի առաջացման [6,13]:

Խիստ ուշագրավ է ԳԱԿԹ-Ա-Ը-ների սպեցիֆիկ ներհակորդ ԲԻԿ-ի արտահայտված խթանիչ ազդեցությունը ԳՕՅԱ վրա ՀԿ-ի բոլոր

փուլերում: Այն՝ ենթացնումային դոզաներով կիրառելիս, ցուցաբերում է միևնույն ուղղվածությունը ԳԱԿԹ-ի նման, որը, հետևաբար, չի կարելի կապել ԳԱԿԹ-ընկալիչների հետ նրա ունեցած անտագոնիզմի հետ, բացի այդ, ԳԱԿԹ-ի ԳՕՅԱ խթանիչ ազդեցությունը նրա մետաբոլիկ ակտիվությամբ է պայմանավորված: ԳՕՅԱ վրա ԲԻԿ դոսալորած խթանիչ ազդեցությունը կարելի է բացատրել վերջինիս կառուցվածքում պարունակվող երկու մոլեկուլ ագետիվիտետով [54]: ԲԻԿ-ի ազդեցության՝ ԳԱԿԹ-Ա-Ը-ները պաշարելուց զատ այլ մեխանիզմի հավաստիության մասին է վկայում առնետի մոտ ԲԻԿ-ով ինդուցված ցնցումների ժամանակ ԳԱԿԹ-ի զավթումը սպեցիֆիկորեն ընկճող տիագաբինի ցուցաբերած հակացնցումային ազդեցության ոչ լիարժեք բնույթը [63]:

ԳՕՅԱ աճի տարբեր աստիճանի արտահայտվածությունը գլխուղեղի կեղևում և հիպոթալամուսում մեր կողմից դիտվում է՝ որպես նշված կառուցվածքներում ուղեղի բջիջների՝ իշեմիայի նկատմամբ ունեցած տարբեր աստիճանի խոցելիության դրսևորում: ԳՕՅԱ վրա արտաձին ԳԱԿԹ-ի դրսևորած ազդեցության վերլուծությամբ հաստատվում է էներգետիկ ԳԱԿԹ-համակարգի դերը էներգազոյացման կարգավորման մեջ ՀԿ-ի պայմաններում:

Նախկինում տարված մեր հետազոտությունների ընթացքը և ստացված արդյունքները թելադրեցին աշխատանքի տրամաբանական շարունակությունը՝ ՀԿ-ի պայմաններում և ԳԱԿԹ-երգիկ նյութերի ազդեցության տակ ուղեղի բջիջներում Ca^{2+} -ի ներհոսքի և ներբջջային վերաբաշխման ուսումնասիրման ուղղությամբ:

Արձանագրվել է նշակիր $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի ներհոսքի ուժեղացում դեպի բջիջներ և ներբջջային կուտակում ՀԿ-ի պայմաններում, բացառությամբ հետազոտության 15-րդ օրվան: Ընդ որում, $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի ներհոսքն առավել արտահայտված է ՀԿ-ի 30-րդ օրը՝ գերազանցելով հսկիչ ցուցանիշները մոտ 20%-ով, որից հետո նկատվում է աստիճանական անկում՝ բարձր մնալով, սակայն, հսկիչ խմբի ցուցանիշներից:

Հավանաբար, ՀԿ-ի պայմաններում Ca^{2+} -ի ներբջջային կուտակումը Ca^{2+} -ի տրանսպորտի գոմարային արդյունք է՝ տարբեր տեսակի պոտենցիալ-զգայուն և ընկալիչ-կախյալ կալցիումական խողովականերով (ՊՁԿԽ, ԸԿԿԽ),

$\text{Ca}^{2+}/\text{Na}^{+}$ փոխանակիչով: Դեր կունենա մակ-
սպրեսի հետևանքով գլոկոկորտիկոիդների ազ-
դեցության տակ գենային էքսպրեսիայի մեխա-
նիզմով Ca^{2+} -ական խողովակների սինթեզի
ուժեղացումը:

Հատկանշական է, որ ՀԿ-ի տարբեր փու-
լերում նշակիր $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի ներհոսքը դեպի բջիջներ
ուղեկցվում է ենթաբջջային ֆրակցիաների միջև
մերա վերաբաշխման փոփոխություններով:
Ուշագրավ է միևնույն ենթաբջջային ֆրակցիայի
կողմից $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի տարբեր աստիճանի զավթման
արձանագրման փաստը ՀԿ-ի տարբեր փուլե-
րում:

Ցիտոպլազմայի (ՑՊ) ռեակցիան արտա-
հայտվում է ՑՊ $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի ($\text{cyt-}^{45}\text{Ca}^{2+}$) զավթման
նախնական արտահայտված անկումով, որը
ՀԿ-ի խորացմանը զուգընթաց աստիճանաբար
աճում է՝ ՄՔ և էնդոպլազմատիկ ցանցի (ԷՑ)
ֆրակցիաներում սեկվետրացիայի միաժամա-
նակյա ընկճմամբ: cyt-Ca^{2+} -ի կայուն աճը ՀԿ-ի
30-45-րդ օրերին ամենայն հավանականությամբ
արդյունք է ԱԵՖ-ի դեֆիցիտի և դրա հե-
տևանքով դեպի բջիջ Na^{+} ներհոսքի և ՄՔ-ներից
 Ca^{2+} -ի՝ Na^{+} -կախյալ ձերբագրման՝ զու-
գակցված պլազմատիկ թաղանթի և ԷՑ-ի Ca^{2+} -
ԱԵՖազաների ինակտիվացման պատճառով
 Ca^{2+} հեռացման և պահեստավորման վատաց-
ման հետ:

ԷՑ-ի կողմից զավթված $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի քանակը՝ մեր
կողմից գրանցված ամբողջ բջջի կողմից զավթ-
ված $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի համեմատությամբ հսկիչ խմբում
կազմել է 17,78%: ՀԿ-ի 15-րդ օրը $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի
զավթման ուժեղացումը ԷՑ-ի և, հիպոթետի-
կորեն՝ նաև կորիզի կողմից՝ միաժամանակ
դեպի ցիտոպլազմա ներգրավման անկումով և
ՄՔ-ների կողմից զավթման աճով, բացահայ-
տում է Ca^{2+} իոնների ներգրավումը ՀԿ-ին-
դուցված սթրեսի նկատմամբ զարգացող ադապ-
տացիայում՝ ուղղված ՀԿ-ի վաղ փուլերում
սպառնացող էներգետիկ դեֆիցիտի և ԳԼՈՒ-
ային էքսայտոտոքսիկության զարգացման
կանխմանը, ՑՊ-ում Ca^{2+} -ի ցիտոտոքսիկ թի-
րախների ակտիվացման կանխարգելմանը, գե-
նետիկ ծրագրերի ակտիվացմանը՝ ուղղված ուղե-
ղային իշեմիայի ժամանակ ամենակրիտիկա-
կան երևույթի՝ սպիտների սինթեզի ընկճման
կանխմանը:

$^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի՝ ներբջջային տարածական վերա-
բաշխման հավանական տեղաշարժերի վերաբ-
երում:

ծությունը թույլ է տալիս արձանագրել մի շատ
կարևոր ենթադրություն, այն է՝ ՀԿ-ի 15-րդ օրը
կրիտիկական է ուղեղային հյուսվածքի համար՝
ադապտացիոն մեխանիզմների ակտիվացման
շնորհիվ: ՀԿ-ի 30-րդ օրվանից արձանագրվել է
ԷՑ-ի կողմից $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի զավթման կտրուկ և հա-
րաճուն անկում՝ նորմալի ցուցանիշներից էլ
ցածր, որը խիստ կործանարար կլինի ուղեղի
բջիջների համար: Բավական է նշել այն ապա-
ցույցը, ըստ որի անցողիկ գլոբալ ուղեղային
իշեմիայից հետո ԷՑ-ի Ca^{2+} -ական պաշարների
հյուծումը կարող է ակտիվացնել բջջի ծրագրա-
վորված մահվան պրոցեսը [53]: Այսպես, ուղե-
ղային հետիշեմիկ էներգետիկ անբավարա-
րության ամենավաղ դրսևորումը պրոտեինի
սինթեզի ընկճումն է՝ ԷՑ դիսֆունկցիայի հե-
տևանքով ֆոսֆոռիլացող և ակտիվացող eIF-2
և eIF-4 գործոններով [51]: Քանի որ վերջիններս
սուբստրատ են կալսիինի համար, որի ակտի-
վացումը Ca^{2+} -կախյալ է, ենթադրվում է ԷՑ-ի
 Ca^{2+} -ի հյուծմանն ուղեկցող cyt-Ca^{2+} աճի և
[Ca^{2+}], հոմեոստազի խանգարման դերն այս
պրոցեսում [49]:

Ուշագրավ է, որ բջիջ ներհոսած $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ը առա-
վելապես վերաբաշխվում է ՄՔ-ալ ֆրակցիա-
յում՝ գերազանցելով հսկիչ խմբի ցուցանիշը
ՀԿ-ի ողջ ընթացքում: Այն առավել ցայտուն է
ՀԿ-ի 30-րդ օրը, երբ գրանցվել է $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի ավելի,
քան կրկնակի զավթում ($P < 0,001$): ՀԿ-ի 45-րդ
օրը գրանցվել է $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի դեպի ՄՔ-ալ ֆրակցիա
վերաբաշխման անկում, որի մեջ կարող է դեր
ունենալ ոչ միայն $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի ՄՔ-ալ զավթման
ընկճումը՝ Ca^{2+} -յունիպորտերի ֆունկցիոնալ
հագեցվածության և ԱԵՖ-ի դեֆիցիտով պայ-
մանավորված $2\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$ փոխադրիչի շրջման
հետևանքով, այլ նաև՝ միտոքոնդրիալ թափան-
ցելիության փոփոխության (ՄԹՓ) ձևավորումը՝
պայմանավորված [Ca^{2+}], աճով և ռեակտիվ
թթվածնային ռադիկալի (ՌԹՌ) գեներացիայով:

ՀԿ-ի պայմաններում զարգացող ՄՔ-ալ
սթրեսն իր հերթին կխորացնի սակավաշարժու-
թյունը: Այսպես, ցույց է տրված, որ ՄՂՀ ֆերմեն-
տը անդարձելի ընկճող 3-միտրոպրոպիոնա-
թթվի (3-NP) 4-օրյա կիրառումը բերում է շնչա-
կան շղթայի սուբստրատային տեղամասից ՑՔ-
b-c շրջանում էլեկտրոն փոխադրող ֆունկցիայի
ընկճման, ՌԹՌ արտադրման խթանման և բջջի
մահվան [48]: Վարքագծային հետազոտու-
թյուններով բացահայտված է նաև իմոբիլիզա-

ցիոն աճ [23]: Կարևոր է, որ շարժական անկումը թուլանում է, երբ կենդանիները բուժվում են հակաօքսիդանտներով՝ ներառյալ վիտամին E-ով [60]:

Համադրելով մեր կողմից դեպի նեյրոցիտներ ներհոսած $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի ներհոսքի գրանցումից ստացված տվյալները ԳՕՅԱ դինամիկայի հետ ՀԿ-ի պայմաններում, տրամաբանական կապ է ստեղծվում նրանց միջև: ՀԿ-ի 15-րդ օրը գրանցված $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի ներհոսքի և վերաբաշխման նշված դինամիկ տեղաշարժերը՝ զուգակցված ԳՕՅԱ տեղաշարժերով, ունեն խիստ կոմպենստոր, բջջապաշտպան նշանակություն: ՀԿ-ի 15-րդ օրը Ca^{2+} -ի ՄՔ-ալ կուտակումը կնպաստի ԵԿՑ-ի ակտիվացմանը: Քանի որ ԱԵՑ-ի արտադրությունը և Ca^{2+} -ի տրանսպորտը մրցակցում են շնչական էներգիայի համար, Ca^{2+} -ական ծանրաբեռնվածությունը, որը առկա է ՀԿ-ի 30-րդ օրը, ուղեկցվում է օքսիդատիվ ֆոսֆորիլացման փեղեքմամբ և ԳՕՅԱ-ի խիստ ընկճմամբ, ինչ գրանցվել է մեր կողմից: ԱԵՑ-ի անկումը և թաղանթային ապաբևեռացումը իրենց հերթին կնպաստեն ՊՁԿԻՆ ակտիվացմանը, ՄՔ-ներում $^{45}\text{Ca}^{2+}$ կուտակմանը, զավթման ընկճմանը ԷՑ-ում՝ cyt-Ca^{2+} -ի արտահայտված աճով: Բացահայտված է, որ ՄՔ-ալ Ca^{2+} -ական ծանրաբեռնվածությունը ակտիվացնում է ՄՔ-ալ ՖԼազաները և այլ դեգրադատիվ ֆերմենտներ, ուժեղացնում ՄՔ-ալ և ոչ ՄՔ-ալ ՌԹՌ-արտադրման տեմպը՝ օքսիդատիվ սթրեսի զարգացմամբ [32]: Վերջինս բերում է կարդիոլիպիդների քայքայմանը, որը կարող է արտահայտված դեֆեկտներ առաջացնել էլեկտրոնային տրանսպորտային շղթայում [51]:

ՀԿ-ի պայմաններում մույնպես արձանագրված է օքսիդատիվ սթրեսի զարգացում ուղեղի կեղևում [5]: Չի բացառվում նաև ՄԹՓ ֆենոմենի զարգացումը, որն ուղեկցվում է $\text{cyt-}^{45}\text{Ca}^{2+}$ աճով՝ պայմանավորված ՄԹՓ հերձանցքերի տևական բացման հետևանքով ներՄՔ-ալ՝ L-անցուղիներով Ca^{2+} -թափանցելիությունը բարձրացնող գործոնի ձեռքբերմամբ [51], ինչպես նաև՝ ՄՔ-ներից ձեռքբերված ցիտոքրոմ Ց-ով՝ ԷՑ-ի թաղանթի ինովատիվ եռֆոսֆատային և դիամոլեկուլային ընկալիչների ակտիվացմամբ [21]:

ՀԿ-ի պայմաններում ուղեղում զարգացող $[\text{Ca}^{2+}]$, տեղաշարժերում անկասկած դեր կունենա նաև օրգանիզմում Ca^{2+} հոմեոստազը հսկող

հորմոնալ համակարգը՝ պարաթիրեոիդ հորմոն (ՊԹՀ)-կալցիտոնին (ԿՏ)-վիտամին Դ₃, ելնելով ԿԵՀ-ի գործունեության վրա ՊԹՀ-ի ունեցած կարգավորիչ դերից: Բացահայտված է ՊԹՀ-ի ակտիվ ֆրագմենտի թափանցումը ԱՌԲՊ-ով՝ նրա հետագա ռեցեսիայով նյարդաբջջի թաղանթին, ինչպես նաև՝ ՊԹՀ-ի խթանիչ ազդեցությունը ուղեղի ադրեներգիկ համակարգի նեյրոնների ակտիվության վրա [18]:

Ամենայն հավանականությամբ $^{45}\text{Ca}^{2+}$ կուտակմանը նեյրոններում կարող է նպաստել նաև իշեմիայի հետևանքով կուտակված H^+ իոնների մրցակցությունը Ca^{2+} -ի հետ՝ $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -դուրս բերման ընկճմամբ՝ $2\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ փոխադրիչի շրջման և Ca^{2+} -ԱԵՑազայի ինակտիվացման հետևանքով: $[\text{Ca}^{2+}]$ կուտակմանը ուղեղային հյուսվածքում նպաստում է նաև իշեմիայի հետևանքով ախտահարված ԱՌԲՊ-ով դեպի ուղեղային հյուսվածք ալբումինի միգրացիան [25], որի առկայությունը ԳԼՈՒ գերձեռքազատման պայմաններում զգալիորեն մեծացնում է իշեմիկ ախտահարման գոտին՝ շնորհիվ NMDA-Ը-ների Ca^{2+} -խողովակների տևականորեն բաց վիճակում պահպանման [51]: Դեռ ավելին, ՀԿ-ի ողջ ընթացքում գրանցվել է ալբումինի ակտիվ կապող կենտրոնների քանակի աճ [9]:

Մեր կողմից բացահայտված է, որ նորմալում ուսումնասիրվող ԳԱԿԹ-երգիկ նյութերը՝ թե ազոնիստները (ԳԱԿԹ, ՊԻԲ), թե ներհակորդ ԲԻԿ-ը էական տեղաշարժեր չեն առաջացնում նշակիր $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի ներհոսքի և նրա՝ ենթաբջջային ֆրակցիաների միջև բաշխվածության կողմից: Մա կարելի է բացատրել նորմալում ԳԼՈՒ- և ԳԱԿԹ-համակարգերի միջև առկա հավասարակշռությամբ: Սակայն մույն տրամաբանությամբ մեկնաբանել ԲԻԿ-ի դրսևորած էֆեկտը անկարելի է, քանի որ ԲԻԿ-ի դրսևորած ազդեցությունները ունեն մույն ուղղվածությունը՝ ԳԱԿԹ-ի և ՊԻԲ-ի նման: Մա ստիպեց մտածել ԲԻԿ-ի ազդեցության հավանական այլ մեխանիզմների գոյության մասին: Հավանաբար, ԲԻԿ-ի մոլեկուլի կառուցվածքում ԱԽ-ի երկու մոլեկուլները [54] կորդին ուղեղի կեղևի գործունեությունը՝ շնորհիվ մեծ քանակությամբ խոլիներգիկ նեյրոնների առկայության: Հետաքրքիր է այն փաստը, որ այս ԱԽ-ային բջջերը մեծապես՝ մոտ 88%-ով ԳԱԿԹ-երգիկ են, համարվում են ներկեղևային ԳԱԿԹ ինտեր-նեյրոնների ենթատեսակները [42]:

Ուշագրավ է այն փաստը, որ ուսումնասիրվող $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -երգիկ նյութերի ազդեցության տակ արձանագրվել է բջիջների կողմից $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի զգալի քանակի հարածում ինտենսիվացում՝ սկսած $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի 15-րդ օրից մինչև 45-րդ օրը, ապա՝ աստիճանական անկում: Ընդ որում $^{45}\text{Ca}^{2+}$ առավել ինտենսիվ ներհոսք գրանցվել է $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի ներմուծման պայմաններում, առավել ցայտուն՝ $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի 15-րդ օրը, երբ գրանցվել է մոտ 62,2%-ով աճ՝ $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի նույն ժամկետի ԱՊ խմբի համեմատությամբ: ՊԻԲ-ի կիրառման դեպքում նույնպես գրանցվել է $^{45}\text{Ca}^{2+}$ տոտալ զավթման աճ՝ չգերազանցելով սակայն $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի տվյալները: ԲԻԿ-ի կիրառման դեպքում գրանցվել է $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի տոտալ զավթման մեղմ անկում $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի 15- և 30-րդ օրերին, ապա՝ աճ՝ $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի 45- և 60-րդ օրերին՝ ԱՊ խմբերի համեմատությամբ: ԲԻԿ-ի ազդեցության մեջ չի բացառվում այլ՝ ոչ- $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -Ը-ներով, մասնավորապես M_1 -ԱԽ-Ը-ով միջնորդված ազդեցությունը:

Աչքի է ընկնում $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի, ՊԻԲ-ի և ԲԻԿ-ի ազդեցությունների փոփոխությունները $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի տարբեր փուլերում, նորմայի համեմատությամբ բջջի կողմից զավթված ընդհանուր $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի վերաբաշխման կողմից, որն առավել ինֆորմատիվ է: $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի պայմաններում $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի ազդեցության տակ ցիտոպլազմայի Ca^{2+} -կապող ունակությունը կրել է աննշան փոփոխություններ: ԲԻԿ-ի ազդեցության տակ $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի 15-30-րդ օրերին, նորմայի համեմատությամբ արձանագրվել է $\text{cyt-}^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի զավթման անկում, ապա՝ խիստ աճ՝ $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի 45-60-րդ օրերին: ՊԻԲ-ի դեպքում առկա է $\text{cyt-}^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի անկում $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի ողջ ընթացքում: ԷՑ-ի կողմից $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի զավթման գրանցմամբ բացահայտվել է, որ $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի 15-րդ օրը, նորմայի համեմատությամբ, նշված բոլոր նյութերը խթանել են $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի զավթումը դեպի ԷՑ: Սակայն $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի 30-րդ օրվանից սկսած $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի, ՊԻԲ կորցնում են նորմայում իրենց ունեցած խթանիչ ազդեցությունը, այն դեպքում, երբ ԲԻԿ-ը $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի ողջ ընթացքում դրսևորում է ԷՑ-ի պահեստավորող ունակությունը պահպանելու հակում, ինչը $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի, ապա նաև՝ ՊԻԲ-ի դեպքում առկա է $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի միայն 15-րդ օրը: Աչքի է ընկնում ուսումնասիրվող նյութերի ազդեցության միևնույն ուղղվածությունը ՄԶ-ով $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի զավթման վրա, որն արտահայտվում է $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի ողջ ընթացքում, նորմայի համեմատությամբ, ՄԶ-ների կողմից Ca^{2+} կլանման խթանմամբ, բացառությամբ

$^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի 15-րդ օրը ԲԻԿ դրսևորած աննշան ընկճող ազդեցությամբ:

Այսպիսով, բացահայտվում է $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի ազդեցության երկփուլ ռեակցիան՝ $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի ներհոսքի ընկճում՝ խթանմամբ փոխակերպված, որը բերում է $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի պարադոքսի զարգացման՝ էքսայոտոքսիկության պոտենցմամբ, ինչը ցույց տրվեց մեր կողմից արտածին $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի կիրառմամբ՝ կառուցվածաբանական հետազոտություններով: Այս երևույթը կարելի է մեկնաբանել $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի ինդուցված իշեմիայի ընթացքում $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի նախասինապսային մակարդակի աճով, ապա՝ իշեմիայով ինդուցված $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի գերձերբազատման և արտաբջջային մակարդակի բարձրացման հետևանքով $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -Ա և $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -Բ-Ը-ների գերդրդմամբ պայմանավորված բացարձակ և հարաբերական տոլերանտության զարգացմամբ $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի նկատմամբ:

Այս տվյալների վերլուծությունը բույլ է տալիս կատարել եզրակացություն՝ $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի պայմաններում Ca^{2+} -ի ներհոսքի խթանման մեջ $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -Ա-Ը-ի ներգրավման մասին: Ամենայն հավանականությամբ, ԲԻԿ-ը, պաշարելով $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -Ա-Ը-ները, կանխում է Ը-ների դեսենսիտիզացիան և նրանց տևական գերդրդմամբ միջնորդված Ca^{2+} -ի ներհոսքի հետագա խթանումը և $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -Ա-Ը-ների ազդեցության ինվերսիան: Եվ, քանի որ ԲԻԿ-ը, շնորհիվ իր քիմիական կառուցվածքի խթանում է միաժամանակ ԱԽ-Ը-ները, այն լիովին չի հանում $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -Ա-Ը-միջնորդված $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի ներհոսքը:

Մեր կողմից արձանագրված փաստերը կարելի է $[\text{Ca}^{2+}]_i$ վաղ հետիշեմիկ աճի նկատմամբ $^{45}\text{Ca}^{2+}$ նեյրոտրանսմիսիայի բարձր զգայունության անուղղակի ապացույց համարել, որը դրսևորվում է $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ռեակցիայի ընկճմամբ: Այսինքն՝ $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -նեյրոպրոտեկցիայի, նրա ընկճման և շրջման աստիճանը կախված է $[\text{Ca}^{2+}]_i$ հոմեոստազի խանգարման, ԱԵՖ-ի սինթեզի ընկճման, ՌԹՌ գեներացիայի աստիճանից, որոնք նպաստում են արտաբջջային $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի կուտակմանը և $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -Ա-Ը-ների զգայունության անկմանն ու ինվերսիային, որը կնպաստի իշեմիայի նկատմամբ ուղեղային խոցելի բջիջների անվերադարձ կազմափոխումներին:

Ուղեղի կեղևում $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի նեյրոտրանսմի-

սիայի ընկճման, դեռ ավելին՝ ինվերսիայի զարգացման մեջ մեծ է $[Ca^{2+}]_i$ հոմեոստազի խանգարումների դերը: Դրանք են՝ $cyt-Ca^{2+}$ -ի աճի հետևանքով սինապտոսոմալ թաղանթային ապաքևեոսոմալ, Ca^{2+} -կախյալ Cl^- իոնների հոսքի զգալի ընկճումը ուղեղի կեղևի նեյրոնալ թաղանթներով $[Ca^{2+}]_i$ -ական ծանրաբեռնվածության դեպքում, ՄՔ-ալ դիսֆունկցիան, ԱԵՑ-ի սինթեզի ընկճման Ca^{2+} -ինդուցված խորացումը, Ca^{2+} -Ա-Ը-ները մոդիֆիկացնող ֆերմենտների ակտիվացումը և դե-սենսիտիկացիան [56, 59]: $[Ca^{2+}]_i$ կուտակման հետևանքով մահ կակտիվանա ՖԼազա Ա₂, որը կրեթի էլկոգանոլների կուտակման: Էական է արախիդոնաթթվի պաշարիչ ազդեցությունը Ca^{2+} -Ա-Ը-ների կապող ունակության վրա [67]: Բացահայտված է մահ Ca^{2+} -Ա նեյրոտրանսմիսիայի զգայունությունը օքսիդատիվ սթրեսի նկատմամբ՝ Ca^{2+} -կախյալ ՌԹՌ գենե-րացիայի մեխանիզմով: ՄՔ-ալ և ոչ-ՄՔ-ալ ՌԹՌ ուղղակիորեն ազդում են Ca^{2+} -Ա-Ը-ի վրա՝ փոքրացնելով Cl^- -խողովակի սայտերի առավելագույն հագեցվածությունը ուղեղի հոմոգենատներում [38, 57]:

ՀԿ-ի պայմաններում Ca^{2+} ընկալիչների տոկրանտության զարգացման մեջ չի բացառվում մահ Ca^{2+} -Ա ընկալիչների ինտերմալի-զացիայի խթանումը արտածին Ca^{2+} -ի ազդեցության տակ՝ ելնելով մեր փորձում ստացված այն ապացույցից, ըստ որի Ca^{2+} -ի ներմուծումն ուղեկցվում է ՖԼազա Ց-ի ակտիվացմամբ: Հայտնի է, որ վերջինս իր հերթին կապված է Ca^{2+} -Ա ընկալիչների ինտերմալիզացիայի ֆոսֆորիլացում-կախյալ կարգավորման մեջ ընդգրկված ՖԼազա-Ց-կախյալ ինակտիվ պրոտեինի հետ՝ միջնորդված կլաթրին և լադասպոթ պրոտեին-2 համալիր էնդոցիտոզով [45]: ՀԿ-ի 30-րդ օրը Ca^{2+} -երգիկ նեյրոպրոտեկցիայի ընկճումը կարող է մահ ունենալ հարմարվողական արժեք՝ ի պատասխան զարգացող իշեմիային ուղեկցող, նոր բացահայտված ուղեղ-սպեցիֆիկ պրոտեինի ազդեցության տակ Ca^{2+} -Բ ինքնակարգավորիչ թաղանթային ընկալիչների էքսպրեսիայի և ֆունկցիայի ուժեղացմանը [46]:

Նեյրոնալ իշեմիա-ինդուցված ախտահարման մեջ Ca^{2+} -ի կարևորությունը ապացուցող

ուղիներից է ոչ միայն Ca^{2+} -անցուղիների ներհակորդների կիրառումը, այլ մահ՝ $[Ca^{2+}]_i$ աճի հետևանքով զարգացող Ca^{2+} -կախյալ բազմաթիվ պրոցեսների ուսումնասիրումը [30]:

Մեր կողմից ուսումնասիրված են թաղանթային Ֆոսֆատիդիլխոլին (ՖԽ)-սպեցիֆիկ Ca^{2+} -կախյալ ֆոսֆոլիպազների (ՖԼազա) և ԼիզոՖԼազայի ակտիվությունները. որպես էկզոգեն աուքստրատներ օգտագործվել են 1-ա-ցիլ-2-[^{14}C]օլեոիլ ֆոսֆատիդիլխոլին և 1-[^{14}C] պալմիտոիլ լիզոֆոսֆատիդիլխոլին, քանզի թաղանթային ֆոսֆոլիպիդների (ՖԼ) ապաացիլացման պրոցեսները անհրաժեշտ ինտեգրալ օղակ են համարվում այն պրոցեսների զարգացման մեջ, որոնք բերում են զանազան ախտաբանական տեղաշարժերի՝ ընդհուպ մինչև բջջային մահվան:

Հաշվի առնելով, որ ՀԿ-ի պայմաններում գրանցված վերոնշյալ բոլոր տեղաշարժերը, այդ թվում՝ ՖԼ-ների մետաբոլիզմի, ինչպես մահ՝ $[Ca^{2+}]_i$ հոմեոստազի և ՖԼ-ների քանակական տեղաշարժերը, հատկապես արտահայտված են ՀԿ-ի 30-րդ օրը, առավել արժեքավոր են հետազոտության տվյալ ժամկետում ստացված տվյալները:

Ուշագրավ է այն փաստը, որ ՀԿ-ի 30-րդ օրը գրանցվել է ՖԼազա Ա₁, Ա₂ ֆերմենտների ակտիվության բարձրացում գլխուղեղի կեղևի սինապտոսոմալ թաղանթներում, որի արդյունքում միաժամանակ առաջանում են մեմբրանոլիտիկ ԼիզոՖԼ-ներ, որոնք ԱԹ-ի և նրա մետաբոլիտների հետ միասին կարևոր դեր ունեն սուր բջջային ռեակցիայի խթանման և բջջաթաղանթների կազմալուծման մեջ ՀԿ-ի պայմաններում, քանի որ առաջացող ԼիզոՖԼ-ները չեն կարող վնասագործվել՝ ԼիզոՖԼազայի ակտիվության մոտ կրկնակի չափով ընկճման պատճառով:

ՖԼ-դիէսթերազային ֆերմենտի՝ ՖԼազա Ց-ի ակտիվության ուսումնասիրմամբ գրանցվել է ֆերմենտի ակտիվության աննշան անկում ՀԿ-ի 30-րդ օրը, նորմալի համեմատությամբ: Ենթադրվում է ֆոսֆոհիմոգլիտի-ֆոսֆոդիէսթերազային (ՖԻ-ՖԴԷ) ակտիվության վրա Ca^{2+} -ի անուղղակի ազդեցությունը լիզանդ-ռեցեպտորային փոխազդեցության մակարդակին, կամ ազդանշանի՝ ընկալիչից ֆոսֆոլիպազ Ց-ին հաղորդման պրոցեսում:

Այս փաստերը թույլ են տալիս փոխադարձ

կապ ստեղծել ^{45}Ca -ի պայմաններում ուղեղի բջիջների կողմից $^{45}\text{Ca}^{2+}$ զավթման հետազոտություններից մեր ստացված արդյունքի հետ, համաձայն որի ^{45}Ca -ի 30-րդ օրը ուժեղացած է Ca^{2+} -ի ներհոսքը դեպի բջիջ, որը կուտակվի Ca^{2+} -ի մակարդակի միաժամանակյա անկմամբ և, հետևաբար, Ca^{2+} -ի ակտիվության ընկճմամբ: Գլխուղեղի կեղևի սինապտոսոմալ թաղանթներում գրանցվել է մեկ Ca^{2+} ակտիվության բարձրացում, որին նպաստել է Ca^{2+} -ի աճը՝ Ca^{2+} -կալմոդուլին-կախյալ պրոտեինկինազա Ց-ի ակտիվացմամբ: Ca^{2+} -ային փոխանակությունն իր հերթին նպաստում է $[\text{Ca}^{2+}]$ հոմեոստազի ապակարգավորմանը, մասնավորապես, ֆոսֆատիլիլնոզիտի ֆոսֆորիլացման ընկճման և ԱԹ-ի կուտակման հետևանքով ընկճում է Ca^{2+} -ի $\text{Mg}^{2+}/\text{Ca}^{2+}$ -ԱԹ-ազալի զգայունությունը Ca^{2+} -ի նկատմամբ [47, 66]:

^{45}Ca -ի պայմաններում ռեացիվացնող Ացիլ-Տազային ֆերմենտային համակարգերի ակտիվության ուսումնասիրման, ինչպես նաև Ca^{2+} -ների դեացիլացնող-ռեացիլացնող ֆերմենտային համակարգերի միջև հավասարակշռության հնարավոր շեղումների բացահայտման նպատակով կիրառվել են ռադիոնշակիր ազիլ CoA , մասնավորապես՝ օլեոիլ- $[1-^{14}\text{C}]$ -; պալմիտոիլ- $[1-^{14}\text{C}]$ -կոենզիմ A: Ստացված տվյալների վերլուծմամբ արձանագրել ենք ռեացիլացման պրոցեսների միանշանակ ընկճում, որը դրսևորվում է նշակիր L -իզոֆեր-ի և Ca^{2+} -ի մակարդակների անկմամբ՝ նորմալի համեմատությամբ թե նշակիր օլեոիլ- $[1-^{14}\text{C}]$ - CoA , թե պալմիտոիլ- $[1-^{14}\text{C}]$ - CoA կիրառման դեպքում: Ընդ որում, ավելի շատ ընկճվել է գլիցերոֆոսֆորիլխոլինի (ԳՖՆ) ազիլացումը և, հետևաբար, L -իզոֆեր-ի առաջացումը, քան Ca^{2+} -ի ռեսինթեզը:

Համադրելով ստացված տվյալները մեր կողմից տարված ԳՕՅԱ հետազոտության տվյալների հետ, կարող ենք վստահորեն վարկած առաջ քաշել, ըստ որի ^{45}Ca -ի 30-րդ օրը ԳՕՅԱ անկումը և, հետևաբար, ԱԹ-ի սինթեզի ընկճումը՝ զուգակցված է Ca^{2+} -ի կողմից Ca^{2+} -ի զավթման թուլացմամբ՝ վճռորոշ դեր ունի ազատ ճարպաթթուների վերաազիլացման պրոցեսների ընկճման մեջ: ^{45}Ca -ի պայմաններում:

$[\text{Ca}^{2+}]$ հոմեոստազի տեղաշարժերի և ֆոսֆոնոզիտիդային (ՖԻ)-ցիկլի գործունեության միջև փոխադարձ կապի բացահայտումն թելադրում է ՖԻ համակարգի բաղադրիչների մե-

տաքուղի տեղաշարժերի հետազոտությունների անցկացում՝ բացահայտելու ՖԻ-ների արագ տրոհման գործընթացի ակտիվացման դինամիկայի օրինաչափությունները ^{45}Ca -ի պայմաններում և ԳԱԹ-երգիկ նյութերի ազդեցության տակ, արտաքին ազդակով ՖԻ-ցիկլի ինիցիացիայից հետո, 5 վրկ-ի ընթացքում: Տվյալ հետազոտությունը՝ անցկացված անջատված սինապտոսոմալ թաղանթի վրա, հնարավորություն է տալիս գնահատել ՖԻ-ցիկլի ակտիվությունը պոլիֆեր-ների հիդրոլիզի ընթացքում առաջացող ճարպալույծ արգասիքի ելքով՝ 1,2-դիացիլ-գլիցերոլի (ԴԱԳ) մակարդակով: Քանի որ մեր փորձում 1,2-ԴԱԳ որոշվել է՝ շնորհիվ $[1-^{14}\text{C}]$ -ԱԹ-ով նշակման, և, հաշվի առնելով փորձի նախապայմանը, որի շնորհիվ նորմայում և ^{45}Ca -ի պայմաններում, համապատասխանաբար, նշակիր ԱԹ- 48,23% և 57,33%-ը ($P < 0,05$) ներկայանվել է առնետի ուղեղի կեղևի սինապտոսոմալ թաղանթների Ca^{2+} -ային ֆոնդի ՖԻ ֆրակցիայի կողմից, կարելի է հաստատել, որ սինապտոսոմներում ՖԻ-ցիկլի K^{+} -ինդուցված ակտիվացման 5-րդ վրկ-ին 1-ազիլ-2- $[1-^{14}\text{C}]$ արախիդոնիլ-ԴԱԳ-ի քանակի մոտ 33,6%- և 34,46%-ով աճը վկայում է ՖԻ-ՖԻ-ի ակտիվացման մասին:

Նորմայում L -ՖԻ-ի և ԱԹ-ի մակարդակների միաժամանակյա անկումը 1,2-ԴԱԳ-ի և ԵԳ-ների մակարդակների միաժամանակյա աճով, վկայում է ՖԻ-ցիկլի ակտիվացման վաղ փուլում Ca^{2+} -ների դիսթերազային կատաբոլիզմի գույքընթաց ռեացիլացման պրոցեսների կոմպենսատոր խթանման մասին:

^{45}Ca -ի պայմաններում ստացված տվյալների վերլուծությունը թույլ է տալիս եզրահանգել, որ ՖԻ-ցիկլի K^{+} -ինդուցված ակտիվացման 5-րդ վրկ-ին բարձրացած է ԴԱԳ-ի ազալի ակտիվությունը՝ հաշվի առնելով 1,2-ԴԱԳ-ի հիդրոլիզի երկփուլ բնույթը՝ 2-ՄԱԳ-ի միջանկյալ առաջացմամբ: Ստացված տվյալները ենթադրում են նաև Ca^{2+} ԱԹ-ի ակտիվության աճ՝ ելնելով 2- $[1-^{14}\text{C}]$ -ԱԹ-ՄԱԳ-ի և 2- $[1-^{14}\text{C}]$ -արախիդոնիլ L -ՖԻ-ի մակարդակի աճից: ՄԱԳ-ի և ազատ ԱԹ-ի աճին զուգահեռ գրանցվել է նշակիր ԵԳ-ի մակարդակի անկում, որը վկայում է ոչ միայն ռեացիլացման պրոցեսների ընկճման, այլ նաև այն մասին, որ ԵԳ-ը նույնպես կարող է նախանյութ լինել նշակիր 2-ՄԱԳ-ի և ազատ ԱԹ-ի ձեռքբաղման համար: Մակայն, քանի որ նշակիր ԵԳ-ի մակարդակը ^{45}Ca -ի պայման-

ներում ավելի քիչ է իջած, իսկ 1-ացիլ-2-[¹⁴C] արախիդոնիլ-ԴԱԳ-ի մակարդակը՝ բարձրացած, քան նրանց հիդրոլիզի պրոդուկտներից մեկի՝ ազատ [1-¹⁴C]-ԱԹ-ի մակարդակի աճը, ապա միանշանակ կարող ենք ենթադրել նաև ՖԼազա Ա₂-ի ակտիվության աճ:

Նշված տեղաշարժերը վկայում են ՀԿ-ի պայմաններում ՖԻ-ցիկլի ակտիվացման վաղ փուլում՝ 5-րդ վրկ-ին, սինապտոսոմալ թաղանթներում լիպիդների թաղանթկախյալ կատաբոլիկ պրոցեսների գերակշռման, դեռ ավելին՝ նեյրոտոքսիկ մետաբոլիտների, մասնավորապես՝ մեմբրանոլիտիկ ԼՖՆ-ի և ԱԹ-ի կուտակման, ինչպես նաև վերջինիս դետոյալորման և վնասագերծման ընկճման մասին՝ ԵԳ-ի կազմում:

ԳԱԿԹ նորմայում, ՖԻ-ցիկլի K⁺-ինդուցված ակտիվացման թաղանթկախյալ փուլում ակտիվացնում է ԴԱԳ-լիպազաները: Միևնույն ժամանակ առաջացած չեզոք լիպիդները (ՉԼ) ներգրավվում են ԵԳ-ի կազմում: Ուշագրավ է այն փաստը, որ եթե ԳԱԿԹ նորմայում ԼՖՆ-ի մակարդակի վրա էական ազդեցություն չի դրսևորում, ապա ՀԿ-ի պայմաններում ուժեղացնում է վերջինիս յուրացումը, որտեղ չի բացառվում ԼՖԼազայի ակտիվացումը, որը նույնպես դեր կունենա ԱԹ-ի բարձր մակարդակի պահպանման մեջ: Չնայած ՀԿ-ի պայմաններում ԱԹ և 2-ՄԳ կողմից էական տեղաշարժեր չեն գրանցվել, այնուամենայնիվ չի բացառվում վերջիններիս ձերբազատման ուժեղացումը, որոնք ինկորպորացվել են ԵԳ-ի կազմում, որոնց մակարդակը բազմակի անգամ աճել է ($P < 0,001$): ՀԿ-ի պայմաններում ԳԱԿԹ-ի ազդեցության տակ մոտ 3 անգամ ($P < 0,001$) ուժեղանում է նաև 1,2-ԴԱԳ-ի առաջացումը: Այսպիսով, կարելի է ենթադրել սինապտոսոմալ թաղանթներում ՖԻ-ցիկլի ինհիբիցիայի վաղ փուլում ՖԼազա Ց և ՖԼազա Ա₂-ի համագործակցության մասին՝ ԳԱԿԹ-ի ազդեցության տակ՝ ՀԿ-ի պայմաններում:

ՊԻԲ ազդեցության տակ նորմայում նկատվում է նշակվի ԵԳ-ի մակարդակի անկում, որն ուղեկցվում է ազատ ԱԹ, 1,3-ԴԱԳ և ԼՖՆ մակարդակների աճով, 1,2-ԴԱԳ և 2-ՄԱԳ մակարդակների խիստ անկումով ($P < 0,001$): Այս փաստը թույլ է տալիս ենթադրել, որ նորմայում ՊԻԲ-ը խթանում է ՖԼ-ների և ՉԼ-ների ապաա-ցիլացումը, և ընկճում՝ ՖԻ-ՖԴԷ ակտիվությունը:

ՖԻ-ցիկլի խթանման արագ փուլում: ՀԿ-ի պայմաններում ՊԻԲ-ի ազդեցության տակ ուժեղանում է նշակվի մեմբրանոլիտիկ արգասիքների՝ ԼՖՆ և ԱԹ յուրացումը: Գրանցվել է նաև 2-ՄԱԳ, 1,2-ԴԱԳ, 1,3-ԴԱԳ մակարդակների անկում: Սակայն, հաշվի առնելով ԵԳ-ների մակարդակի միաժամանակյա անկումը, կարելի է բացառել վերը նշված ՉԼ-ների ինկորպորացիան ԵԳ-ների կազմում, այլ ընդհակառակը, ամենայն հավանականությամբ ուժեղացած է բոլոր նշված ՉԼ-ների, այդ թվում՝ ԵԳ-ների դետալիացումը: Կարևոր է նաև նշել, որ նորմայում ՊԻԲ-ը բերում է ԼՖՆ-ի մակարդակի բարձրացման հակում՝ ցածր մնալով սակայն ելքային զծից՝ զուգակցված ազատ ԱԹ-ի կուտակմամբ, որը խոսում է նորմայում ՊԻԲ-ի մեմբրանոլիտիկ ազդեցության հակման մասին՝ սինապտոսոմալ թաղանթներում՝ ՖԻ-ցիկլի ինհիբիցիայի արագ փուլում (5 վրկ), որը ՀԿ-ի պայմաններում փոխարինվում է ընկճմամբ:

Վերլուծելով նորմայում ՖԻՑ-ի ինհիբիցիայի վաղ փուլում ԲԻԿ-ի ազդեցության տվյալները, կարելի է ենթադրել ՖԻ-ՖԴԷ ակտիվության ընկճման մասին՝ ելնելով 1,2-ԴԱԳ-ի մակարդակի՝ մոտ 43,1%-ով անկման փաստից: Դեռ ավելին, իջնում են մեմբրանոլիտիկ ազատ ԱԹ-ի և ԼՖՆ-ի մակարդակները ելագծից: ԲԻԿ-ի ՉԼ-ների մակարդակների վրա ունեցած ազդեցության վերլուծությունը թույլ է տալիս ենթադրել, որ նորմայում ԲԻԿ-ի ազդեցությամբ ակտիվացած է ՉԼ-ների դետալիացումը, իսկ վերջինիս զուգահեռ ԱԹ անկումը ենթադրում է նորմայում ԱԹ մետաբոլիզմի միաժամանակյա կտրուկ ակտիվացման, իսկ ԼՖՆ քանակի աճը՝ ՖԼ-ների կատաբոլիզմի ակտիվացման մասին:

Ֆարմակոլոգիական վերլուծությամբ կարող ենք եզրակացնել, որ ԲԻԿ-ը ՀԿ-ի պայմաններում սինապտոսոմալ թաղանթներում ֆոսֆոլիզոնիտիդային ցիկլի (ՖԻՑ) ինհիբիցիայի վաղ փուլում ձեռք է բերում ՖԻ-ՖԴԷ ակտիվացնող ունակություն, խթանում մեմբրանոլիտիկ լիպիդային մետաբոլիտների՝ ԼՖՆ և ԱԹ յուրացումը, ինչպես նաև՝ դետալիացման պրոցեսները՝ ԵԳ-ների սինթեզի խթանմամբ՝ ցուցաբերելով թաղանթապաշտպանիչ հատկություն, ինչպես նաև՝ նպաստելով նեյրոտրանսմիսիային ուղեղի կեղևում:

Սինապտոսոմալներում ՖԻՑ-ի ինհիբիցիայի ուշ փուլերում, մեր փորձում՝ 5-րդ րոպեին,

նորմայում գրանցվել է թաղանթային ՖԼ-ների՝ մեր կողմից ուսումնասիրվող բոլոր մետաբոլիզմների մակարդակի անկում՝ ցածր հսկիչ ցուցանիշներից, բացառությամբ՝ 1,3-ԴԳ և ԵԳ ֆրակցիաների, որոնց մակարդակները բարձրացել են: Ելնելով 1,2-ԴԳ-ի մակարդակից, ՖԻ-ՖԴԷ ակտիվությունը ընկճված է, որը կարող է բջջային պատասխանների ձևավորման մեջ ինչպես թաղանթային լիպիդ-մոդիֆիկացնող համակարգերի, այնպես էլ ներբջջային կարգավորիչ զանազան մեխանիզմների ներգրավման արդյունք լինել: ՀԿ-ի պայմաններում ՖԻՑ-ի խթանման 5-րդ բուլետին գրանցված է հետազոտվող ՖԼ-ային և ՉԼ-ային բոլոր ֆրակցիաների մակարդակների բարձրացում՝ նորմայի համեմատությամբ:

Այսպես, 2-արախիդոնիլ-ԼՖԻ-ի, ինչպես նաև՝ 2-ՄԱԳ-ի և ԱԹ-ի մակարդակների զգալի աճը ՖԻՑ-ի ինհիբացիայի թե վաղ, թե ուշ փուլերում, հաստատում է ՖԻ-ի դեաֆիլացման կասկադային ֆերմենտային համակարգերի ակտիվացման փաստը ՀԿ-ի պայմաններում, որը կարող է բերել թաղանթային երկշերտի ապակայունացման, անգամ՝ լիզիսի: ՖԼազա Ա₁ և Ա₂-ի ակտիվացումն ուղեկցվում է ՖԼազա Ց-ի ակտիվացմամբ: Վերոհիշյալ տվյալները վկայում են ՖԼ-ների կատաբոլիզմի ուժեղացման մասին՝ թե դեաֆիլացման, թե դեֆերազային ուղիներով, որն ուղեկցվում է ԵԳ-ների սինթեզի կոմպլեքսատոր ուժեղացմամբ:

Այսպիսով, կոռուպտիվ սերտ կապ է բացահայտվում առնետի ուղեղի կեղևի սինապտոսոմալ թաղանթներում ՖԻՑ-ի ինհիբացիայի վաղ և ուշ փուլերի միջև, լիպիդային մոդիֆիկացիոն գործընթացների՝ դեաֆիլացնող և ՖԻ-ՖԴԷ ֆերմենտային համակարգերի գործունեություններում, ՀԿ-ի պայմաններում: Մեր կողմից ստացված տվյալների վերլուծության մեջ օգնում են գրականությունից մեզ հասանելի տվյալները, որոնք վկայում են, որ տարբեր հյուսվածքներում ՖԻՑ-ը համակցված է ԱԹ-ի կասկադի հետ: Ապացուցված է նաև ՖԼազա Ա₂-ի ակտիվացումը նյարդային հյուսվածքում՝ սինապսային հաղորդման ժամանակ, որտեղ, հավանաբար, դեր ունի ԴԱԳ-ը՝ ուղղակի և անուղղակի մեխանիզմներով: Հետևաբար, ՖԻ մետաբոլիզմի ակտիվացման ժամանակ բջջում բարձրանում է ազատ ԱԹ-ի մակարդակը: ԴԱԳ-ը նաև ԱՆԹ-ի և ՖԹ-ի աղբյուր է՝ ԴԱԳ- ու ՄԳ-լիպա-

զաներով և ՊԿազա Ց-ով, համապատասխանաբար: Անկախ ծագումից, չհագեցած ԱՆԹ-ները ակտիվացնող ազդեցություն ունեն առնետի ուղեղի բջիջների պլազմատիկ թաղանթի ՖԴԷ վրա [36]: Ապացուցված է, որ ԱԹ-ի ակտիվացումը սինապտոսոմալ սուպերօքսիդների և ռոսկոլոնի միջոցով է այն նույն էֆեկտը, ինչ՝ սպեցիֆիկ ՖԼազա Ց [34]:

ԳԱԿԹ՝ ՖԻ-ցիկլի խթանման ուշ փուլում թե նորմայում, թե ՀԿ-ի պայմաններում, բերում է նշակալի ԼիզոֆԻ-ի և ԱԹ-ի մակարդակների իջեցման՝ ԵԳ-ների մակարդակի միաժամանակյա աճով: Ստացված տվյալների վերլուծությամբ կարելի է եզրահանգել, որ ԳԱԿԹ-ը ՀԿ-ի պայմաններում, ՖԻՑ-ի խթանման ուշ փուլերում ընկճում է ՖԼ-ների կատաբոլիզմը թե դեաֆիլացային, թե դեֆերազային ուղիներով, որը կնպաստի ուղեղի կեղևի սինապտոսոմալ թաղանթներում լիպիդային բաղադրիչի մոդիֆիկացիայի կոռուպտիվ պրոցեսներում բացահայտվող խանգարումների համադրմանը՝ հանդես գալով՝ որպես սթրես-պրոտեկտոր՝ բարձրացնելով ուղեղային հյուսվածքի ադապտիվ կայունությունը արտակարգ պայմանների նկատմամբ, ինչին, ամենայն հավանականությամբ, կնպաստի նաև ԳԱԿԹ-ի դերը սինապտոզներում՝ որպես տրոֆիկ գործոն [65]:

Նորմայում, ՖԻՑ-ի խթանման ուշ փուլերում ՊԻԲ-ը խթանում է ՖԻ-ՖԴԷ-ն ուղեղի կեղևի սինապտոսոմալ թաղանթներում (1,2-ԴԱԳ[↑]), որն ուղեկցվում է ՖԼազա Ա₁ (ԼՖԻ[↑]), ՖԼազա Ա₂ (ԱԹ[↑], 2-ՄԱԳ[↓]) ակտիվացմամբ՝ ԱՊ խմբի համեմատությամբ: Նորմայում ՊԻԲ-ի մետաբոլիկ այս ազդեցությունը ուղեղային հյուսվածքի նեյրոտրանսմիսիայի և պլաստիկության վրա նրա ունեցած ակտիվության կարևոր ասպեկտն է՝ հանդիսանում: Ըստ գրականության տվյալների, ՊԻԲ-ը մոդուլացիայի է ենթարկում նեյրոտրանսմիտերային պրոցեսների ակտիվությունը, նորմալացնում միջլիսազոդային տեղեկատվական փոխանակությունը՝ պայմանավորված ԱԻԲ-Ը-ի և ԳԼՈԴ-Ը-ների խտությունը մեծացնող, ինչպես նաև՝ սերոտոնինային, ԴԱ- և ՆԱ-երգիկ նեյրոտրանսմիսիայի արդյունավետությունը բարձրացնող ունակությամբ [6, 13]:

ՀԿ-ի պայմաններում ՊԻԲ-ի ազդեցության տակ ՖԻՑ-ի խթանման ուշ փուլում ենթադրվում է ՖԻ-ՖԴԷ-ի ակտիվության ընկճում (1,2-

ԴԱԳՎ)՝ ինչպես ուղղակի, այնպես էլ՝ անուղղակի մեխանիզմներով՝ շնորհիվ ՊԻՐ-ի՝ ադեցիլատցիկլազան խթանող ակտիվության՝ ԳԱՄՖ-ի առաջացմամբ, որն իր հերթին ակտիվացնում է ՊԿազա Ց-ն: Չի բացառվում նաև ՖԻ-ՖԴԷ-ի՝ էլկոզանոդներով միջնորդված քայքայումը, քանի որ ՊԻՐ-ի ադեցիլատցիլատցիլատցիկլազան ակտիվացնում է ՊԹ-ի մակարդակի անկում՝ ԵԳ-ի մակարդակի միաժամանակյա անկումով: 1,2-ԴԱԳ մակարդակի անկման հավանական պատճառ կարող է լինել նաև ԴԱԳ-ի պալազայի ակտիվացումը՝ ելնելով 2-ՄԱԳ մակարդակի զգալի աճից, վերջինիս առաջացումը չի բացառվում նաև ԼՖՆ-ից, որի քանակն իջած է: Հաշվի առնելով ԵԳ-ների սինթեզի ընկճումն այս փուլում ՊԻՐ-ի ադեցիլատցիլատցիկլազան ակտիվացնում է 1,2-ԴԱԳ-ի հետագա ացիլացումը, ինչպես նաև՝ ֆոսֆորիլացումը՝ ՖԹ-ի սինթեզով, քանի որ վերջիններս էներգատար պրոցեսներ են, որի ընկճման ցուցանիշ է տվյալ դեպքում համոդիսանում ԵԳ-ների սինթեզի ընկճումը: Աժ և ԼիզոՖՆ մակարդակների անկումը՝ ԱՊ խմբի համեմատությամբ կարելի է բացատրել թե ՖԼազա Ա₁; Ա₂-ի ակտիվությունների անկմամբ, թե նրանց մետաբոլիկ դեգրադացիայի ուժեղացմամբ, սակայն ոչ՝ ռեսացիլացման պրոցեսների ուժեղացմամբ և նրանց ուտիլիզացիայով՝ ելնելով ԵԳ-ների մակարդակի անկումից:

ԲԻԿ-ը ՀԿ-ի պայմաններում իջեցնում է ուսումնասիրվող բոլոր ՉԼ-ների, այդ թվում՝ ԵԳ-ների, ինչպես նաև՝ Աժ-ի և ԼիզոՖՆ-ի մակարդակները՝ ԱՊ խմբերի համեմատությամբ: Այսպիսով, ԲԻԿ ՖԻՑ-ի խթանման ուշ փուլերում ընկճում է ՖԼ-ների կատարելիզմը թե դեացիլազային, թե դիէսթերազային ուղիներով թե նորմալում, թե ՀԿ-ի պայմաններում, բացառությամբ նորմալում ՖԼազա Ա₁-ի: Ստացված տվյալների վերլուծությամբ կարելի է եզրահանգել ԲԻԿ-ի ադեցիլատցիլատցիլատցիկլազան տակ ՖԻՑ-ի ինհիբիցիայի ուշ փուլում ՖԻ-ՖԴԷ-ի ակտիվության անկման մասին նորմալում և ՀԿ-ի պայմաններում՝ զուգակցված՝ նորմալում՝ ՖԼազա Ա₁-ի ակտիվացմամբ և ՖԼազա Ա₂-ի ինակտիվացմամբ, իսկ ՀԿ-ի պայմաններում՝ ՖԼազա Ա₁; Ա₂ ակտիվությունների կոպայերատիվ անկման հետ: Չնայած կատարելիկ պրոցեսների ընկճմանը, անաբոլիկ պրոցեսները ոչ միայն չեն ակտիվացած, այլև՝ ընկճված են, որը դրսևորվում է

ԵԳ-ների մակարդակների անկումով նորմալում և ՀԿ-ի ժամանակ:

ՀԿ-ի պայմաններում ՖԻՑ-ի ինհիբիցիայի վաղ փուլում՝ 5-րդ վրկ-ին, ՖԻ-ՖԴԷ-ի ակտիվացման հետ համակցված և ՖԼազա Ա₁; Ա₂ ակտիվացումը իր հերթին դեր ունի ՖԻ-ՖԴԷ ակտիվացման մեջ՝ ՖԻՑ-ի ինհիբիցիայի ուշ փուլում՝ 5-րդ րոպեին՝ պայմանավորված 2-ա-րախիդոնիլԼՖՆ-ով և Աժ-ով:

Այսպիսով, ՀԿ բերում է սինապտոսոմալ քաղանքներում լիպիդային մետաբոլիկ ստատուսի խանգարման, որի ֆոնի վրա ԳԱԿԹ-երգիկ նյութերը առաջ են բերում ազոնիստ-ինդուցվող լիպիդային կոպայերատիվ փոփոխություններ:

ՀԿ-ի տարբեր փուլերում առնետի գլխուղեղի կեղևում զարգացող կառուցվածաբանական տեղաշարժերի դինամիկայի ուսումնասիրումը վկայում է այն մասին, որ արդեն մեր հետազոտման վաղ փուլերից՝ ՀԿ-ի 15-րդ օրվանից առկա են կառուցվածաբանական տեղաշարժեր, որոնք կարելի է բաժանել 2 բնորոշ խմբերի. 1-ին խմբին են պատկանում անգիոդիատոնիկ և դիսցիրկուլյատոր խանգարումները, 2-րդ խմբում տեղաշարժերը բջջաբանական բնույթի են:

ՀԿ-ի պայմաններում ՈւԱԸ ինքնակարգավորման կորուստը [29]՝ ի պատասխան հիպոկինետիկ սթրեսի և իշեմիայի, որը մեծ դեր ունի ուղեղի անոթներում և բջիջներում զարգացող տեղաշարժերում, ամենայն հավանականությամբ պայմանավորված է ուղեղային $[Ca^{2+}]$ համեմատազի կորստով՝ ուղեղային հյուսվածքում ֆունկցիոնալ ու մետաբոլիկ պահանջներին համապատասխան ադեքվատ արյունահոսքն ապահովող և ուղեղային համեմատազը պահպանող ինքնակարգավորիչ մեխանիզմների հաշվեկշռի խախտմամբ, որը վերջին հաշվով բերում է միկրոցիրկուլյատոր-բջջային կասկադի ակտիվացման և ախտաբանական տեղաշարժերի զարգացման:

ՀԿ-ի 15-րդ օրը մեր կողմից նկարագրվել է անոթային պատի թափանցելիության բարձրացում՝ հարաճողային այտուցի զարգացմամբ: ՀԿ-ի ուշ շրջաններում խորանում են կառուցվածքային փոփոխությունները ուղեղային անոթներում, որը կուղեկցվի ԱՌԴ-ի պաշտպանիչ ֆունկցիայի ընկճմամբ: Հետազոտության 30-րդ օրվանից ուղեղի կեղևի զարկերակ-

ների մեծ մասի լուսանցքի սպաստիկ փոքրացումն ուղեկցվում է երակների լայնացմամբ, գերարյունակեցմամբ և դեֆորմացիայով, վազոզեմ, ցիտոառքսիկ ներքջային, հարքջային և հարանոթային այտուցների զարգացմամբ: ՀԿ-ի 45-րդ օրվանից ի հայտ են գալիս ներանոթային բրոմբոնդրոլիաներ գլխուղեղի կեղևում, ինչպես նաև՝ հեմոռագիկ օջախներ ուղեղի փոքրեղեմի խոռոչներում և կեղևում: Մեր ամբիոնում կատարվող հետազոտություններով բացահայտված բջջային փոփոխությունները դրսևորվում են վակուոլիզացիայով, բրոմատոլիզով, պիկնոտիկ կորիզով, նեյրոնոֆագիայով, որոնք առավելապես ցայտում են ուղեղի շարժիչ գոտում՝ պրեցենտրալ գալարի կեղևում, 5-րդ շերտում, գիգանտ բրգային բջիջների կողմից, ինչպես նաև՝ բազալ և հիպոթալամիկ կորիզներում, որոնք հետազոտության խորացմանը զուգընթաց ավելի են խորանում:

Այսպիսով, ՀԿ որպես արտակարգ գործոն, խախտում է ՌԲԱԸ ինքնակարգավորման համար պատասխանատու մեխանիզմները, որոնց խանգարման աստիճանը կախված է ՀԿ-ի վաղնությունից, առավել ցայտում՝ ՀԿ-ի 30-45-րդ օրերին: Հավանաբար, ՀԿ-ի հենց այս փուլերում է տեղի ունենում օրգանիզմի ադապտացիոն մեխանիզմների խզում, որով և կարելի է բացատրել բոլոր դիտարկվող տեղաշարժերի առավել կտրուկ փոփոխությունները հենց այս շրջաններից սկսած:

ԳԱԿԹ-երգիկ նյութերի ազդեցության վերլուծությունը բացահայտեց, որ առավել արտահայտված ուղեղապաշտպանիչ հատկությամբ օժտված է ԲԻԿ-ը, որը ՀԿ-ի 15-30-րդ օրերին կանցնում է կառուցվածաբանական տեղաշարժերը կեղևի և ենթակեղևային թե անոթներում, թե բջիջներում: Սակայն 45-րդ օրվանից զգալիորեն ընկճվում է ԲԻԿ-ի ուղեղապաշտպանիչ ակտիվությունը:

ԳԱԿԹ և, հատկապես, ՊԻԲ-ը ցուցաբերում են թույլ արտահայտված պաշտպանական էֆեկտ՝ ուղեղի բոլոր կառուցվածքների նկատմամբ, այն էլ՝ ՀԿ-ի 15-րդ օրվանից ոչ ուշ: Դեռ ավելին, նրանք դրսևորում են բջջաախտահարիչ ազդեցություն ՀԿ-ի 15-րդ օրվանից հետո, որն արտահայտվում է ԱՌԴ-ի կառուցվածքային և ֆունկցիոնալ հատկությունների վատացմամբ և հարանոթային այտուցների զարգացմամբ, որն ուղեկցվում է ուղեղային հյուսվածքի անվե-

րադարձ կազմափոխումներով, հատկապես, 45-րդ օրը, ընդհուպ մինչև՝ նեյրոնալ մահ: Այսպիսով, ԳԱԿԹ և ՊԻԲ-ը ՀԿ-ի ուշ շրջաններում իջեցնում են ուղեղային բջիջների տոլերանտությունը իշեմիայի նկատմամբ ՀԿ-ի պայմաններում:

ՀԿ-ի պայմաններում ՊԻԲ-ի /նոտոռոպիլ/ դրսևորած մեզատիվ ազդեցությունը բացահայտված է նաև կլինիկորեն, նեյրոֆիզիոլոգիական մոնիտորինգի միջոցով, երկարատև անկողնային ռեժիմում գտնվող ծանր ինսուլտով հիվանդների մոտ, որն արտահայտվում է ուղեղի այտուցի նշաններով, գիտակցության խանգարմամբ, վեգետատիվ-տրոֆիկ փոփոխություններով: ՊԻԲ-ի այսպիսի անցանկալի ազդեցությունը հեղինակների կողմից բացատրվում է ուղեղի էներգետիկ մետաբոլիզմի ոչ ադեքվատ գերակտիվացմամբ [13]:

$^{45}\text{Ca}^{2+}$ վերաբաշխման վրա ԳԱԿԹ-ի, ՊԻԲ-ի, ԲԻԿ-ի ցուցաբերած ազդեցությունների ֆարմակոլոգիական վերլուծությամբ կարող ենք հասկանալ վերջիններիս ազդեցության տակ ուղեղային հյուսվածքում զարգացող կառուցվածաբանական տեղաշարժերը և հիպոթետիկ եզրահանգման գալ, որ ՀԿ-ի պայմաններում առավել արտահայտված ուղեղապաշտպանիչ ազդեցությամբ օժտված է ենթացնումային դոզայով կիրառված ԲԻԿ-ը, քանզի այն դրսևորում է ավելցուկ $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի զավթումը ՄԶ-ների և ցիտոպլազմայի կողմից ճնշելու և ԷՑ-ի Ca^{2+} -պահեստավորող ունակությունը խթանելու արտահայտված հակում՝ մինչև ՀԿ-ի 30-րդ օրը, կանխելով իշեմիա-ինդուցված պրոտեինի սինթեզի ընկճումը, ինչպես նաև կնպաստի սինապսային գրգռավիթանցմանը և ուղեղային հյուսվածքի նեյրոպլաստիկային՝ ԷՑ-ից Ca^{2+} -խթանված- Ca^{2+} -ձերբագառման մեխանիզմով [39], այն դեպքում, երբ ԲԻԿ-ը *ցնցումածին դոզայով* [62] դրսևորում է ԷՑ-ի պաշարներից Ca^{2+} ձերբագառում՝ ընկճելով սակայն Ca^{2+} պահեստավորումը ԷՑ կողմից [53]: ՀԿ-ի 45-60-րդ օրերին ԲԻԿ-ի կիրառման ժամանակ $^{45}\text{Ca}^{2+}$ կուտակվում է ՑՊ-ում՝ կորցնելով ցիտոպրոտեկտիվ ունակությունը:

ՀԿ-ի պայմաններում ԳԱԿԹ ցուցաբերում է նեյրոպրոտեկտիվ ազդեցություն միայն վաղ փուլում՝ 15-րդ օրը, սակայն զիջում է ԲԻԿ-ին, այն դեպքում, երբ ՊԻԲ դրսևորում է հակառակ պատկեր: ԳԱԿԹ-ի ազդեցության տակ $[\text{Ca}^{2+}]_i$

անկման մեջ դեր կունենան Ca^{2+} -ը և Ca^{2+} -ը ընկալիչները, որոնք ներգրավված են նյարդային վերջույթներում Ca^{2+} -ի տրանսպորտի կարգավորման մեջ [22]: ՀՀ-ի 15-րդ օրվանից հետո Ca^{2+} -ի ազդեցությունը շրջվում է $[\text{Ca}^{2+}]$, արտահայտված աճով:

Այսպիսով, բուսական է Ca^{2+} -երգիկ պաշտպանական ռեակցիան ՀՀ-ի ընթացքում, վերանում է էնդոգեն բնական արգելակիչ նեյրոպրոտեկցիան՝ կանխելու զարգացող էքսալտոտոքսիկությունը, որի համար կենտրոնական տեղ է զբաղեցնում Ca^{2+} -կասկարդի ակտիվացումը և Ca^{2+} - Ca^{2+} հավասարակշռության խախտումը [40]: ՀՀ-ի պայմաններում նշակվի $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի ներհոսքի և նրա վերաբաշխման վերաբերյալ մեր կողմից տարված հետազոտությունները մեկ անգամ ևս հաստատում են ՀՀ-ի պայմաններում ՌԻԱԸ խանգարման իշեմիկ բնույթը:

Բացի վերոնշյալից, Ca^{2+} -ը ՖԼազա U_2 -ի ակտիվության ընկճմամբ զգալիորոն զիջում է ԲԻԿ-ին և ՊԻԲ-ին: Վերջիններս ֆերմենտի արտահայտված ընկճող ազդեցություն են ցուցաբերում ՀՀ-ի պայմաններում, քան՝ նորմայում, այն դեպքում, երբ ՀՀ-ի պայմաններում Ca^{2+} -ի պաշտպանիչ դերն ընկճվում է: Բացի այդ, ԲԻԿ-ը և ՊԻԲ-ը արտահայտված ձևով խթանում են ԼիզոֆԼազայի ակտիվությունը քե նորմայում, քե ՀՀ-ի պայմաններում՝ ԱՊ խմբերի համեմատությամբ՝ նպաստելով մեմբրանոլիտիկ ԼիզոֆԼ-ների քայքայմանը: Դեռ ավելին, չնայած բոլոր պրեպարատները խթանում են վերահացիլացման պրոցեսները ՀՀ-ի պայմաններում, սակայն Ca^{2+} զիջում է ՊԻԲ-ին և ԲԻԿ-ին: Ուսումնասիրվող դեղամիջոցները նորմայում ընկճում են մեմբրանոլիտիկ հատկությամբ օժտված ԼիզոֆԼ սինթեզը՝ միաժամանակ խթանելով վերջինիս ազդեցությունը՝ պալմիտատով, և յուրացումը: Ընդ որում առավել թաղանթ կայունացնող է ԲԻԿ-ը, որն ընկճում է նաև օլեոլ-ԿոԱ-ԳՖԻ: ԱցիլՏազայի ակտիվությունը: ԲԻԿ-ին զիջում է Ca^{2+} , առավել ևս՝ ՊԻԲ-ը: ՀՀ-ի պայմաններում նշված բոլոր դեղամիջոցները խթանում են վերահացիլացման պրոցեսները՝ քե ՊՏԾ-ի, քե ՕԾ-ի ինկորպորացիայով ԳՖԻ-ի և ԼիզոֆԼ-ի կազմի մեջ՝ խթանելով ԼիզոֆԼ-ի և ՖԼ-ի սինթեզը:

Ինչպես նշվել է, ուսումնասիրվող նյութերից $[\text{Ca}^{2+}]$ առավել արտահայտված տոտալ աճ գրանցվել է Ca^{2+} -ի կիրառման դեպքում, որն էլ առավել ցայտուն դիսքալանս է առաջացնում

ՖԼ-ների մետաբոլիզմում՝ առավել ախտահարիչ ազդեցության դրսևորմամբ ուղեղային հյուսվածքի նկատմամբ՝ ՀՀ-ի պայմաններում:

ՀՀ-ի պայմաններում Ca^{2+} -երգիկ նյութերի՝ ուղեղային հյուսվածքներում Ca^{2+} և $[\text{Ca}^{2+}]$ հոմեոստազի վրա ցուցաբերած ազդեցությունների վերլուծությունը հաստատում է ՀՀ-ինդուցված ուղեղային իշեմիայի կանխարգելման և բուժման մեջ Ca^{2+} -երգիկ նյութերի ցուցաբերած թերապևտիկ նեղ պատուհանը: Այս գյուտը մեկ անգամ ևս հաստատում է էնդոգեն Ca^{2+} -համակարգի հետիշեմիկ վաղ նեյրոպրոտեկցիան և թելադրում արտածին Ca^{2+} -ի կիրառման անհրաժեշտությունը:

Գիտական այս նորույթը հավաստի փաստարկ է՝ գործնականորեն առողջ մարդկանց մոտ շարժական ակտիվության սահմանափակումների առավելագույնս վերացման համար, ինչպես նաև՝ կլինիկական որոշ բնագավառներում, հիվանդի ապաքինման նպատակով պարտադիր երկարատև անկողնային ռեժիմի նշանակման օգտակարության մասին հին պատկերացումների վերանայման և բժշկական օգնության կազմակերպման ռազմավարության կատարելագործման համար:

Ներկայացված տվյալները նախադրյալներ են ստեղծում գիտականորեն հիմնավորված դեղորայքային նոր գույքորոշումների առաջադրման և վտանգավոր գույքորոշումներից խուսափելու համար: Առաջարկվում է Ca^{2+} -երգիկ պրեպարատների և ցերեբրոսելեկտիվ պոտենցիալ- և լիզանդ-կախյալ Ca^{2+} -ակալ խողովակները պաշարող դեղերի վաղ և համակցված կիրառում՝ կլինիկական սակավաշարժության պայմաններում, սակավաշարժ կենսաձև վարող գործնականորեն առողջ մարդկանց մոտ՝ սակավաշարժության համախտանիշով ուղեկցվող հիվանդությունների կանխարգելման և բուժման նպատակով, ինչպես նաև՝ ասիմպտոմատիկ ՌԻԱԸ խանգարումների ժամանակ [17]: Պահանջվում է շարժական ակտիվության տևական սահմանափակման պայմաններում Ca^{2+} -անալոգների ցուցման վերանայում և կիրառման գոյություն, առավել ևս՝ նրանց համակցված կիրառման բացառում ընտրողաբար ազդող ուղեղային անոթալայնիչների հետ՝ կանխելու ՀՀ-ինդուցված հետիշեմիկ ռեպերֆուզիոն ախտահարումը ուղեղային հյուսվածքում:

Поступила 04.05.07

Нарушения внутриклеточного Ca^{2+} гомеостаза, скорости окислительной утилизации глюкозы, фосфолипидного обмена в головном мозге в условиях гипокинезии и под влиянием ГАМК-ергических веществ

К.В.Мелконян

Ограничение двигательной активности способствует формированию молекулярных и клеточных механизмов, приводящих к развитию ишемии головного мозга. Степень ишемических повреждений в мозговой ткани в различные сроки гипокинезии связана с фазовыми изменениями внутриклеточного кальциевого гомеостаза, аэробной утилизации глюкозы мозговой тканью, нарушением ауторегуляции стабильности фосфолипидного состава мембран мозговых клеток, сдвигами активности фосфоинозитидного цикла, а также с изменениями нейрометаболической активности эндогенной ГАМК-ергической системы.

Фармакологический анализ действия ГАМК, пираретама и бикакуллина на вышеотмеченные сдвиги, наблюдаемые при гипокинезии, служит основанием для пересмотра показаний к применению лекарственных средств, улучшающих ГАМК-нейротрансмиссию в качестве фармакологических корректоров нарушений мозгового кровообращения у больных с сопутствующей гипокинезией. Более того, полученные данные могут обосновывать назначение антагонистов кальциевых каналов лицам, находящимся на длительном постельном режиме

Shifts of intracellular Ca^{2+} homeostasis, rate of the aerobic utilization of glucose, phospholipid metabolism in brain in conditions of hypokinesia and under the influence of GABA-ergic substances

K.V. Melkonyan

Restriction of locomotor activity promotes formation of molecular and cellular mechanisms, leading to development of cerebral ischemia. The degree of ischemic disturbances in brain tissue at various stages of hypokinesia depends upon phase changes of intracellular Ca^{2+} homeostasis, rate of the aerobic utilization of glucose, alterations of the autoregulation of cellular membranes phospholipid composition stability, infringement of phosphoinositide cycle activity, as well as changes of neurometabolic activity of endogenous GABA-ergic system.

The pharmacological analysis of GABA, piracetam and bicuculline effects on the above mentioned alterations at hypokinesia serves as a basis for revision of indications to use remedies facilitating GABA-neurotransmission as pharmacological correctors of the cerebral blood circulation disturbances in patients with hypokinesia. Moreover, the obtained data suggest the necessity of prescription of the calcium channels antagonists to patients with prolonged confinement to bed.

Գրականություն

1. Акопян В.П. Нейроактивные аминокислоты и мозговое кровообращение. Автореф. докт. дис. Казань, 1977.
2. Акопян В.П. Гипокинезия и мозговое кровообращение. М., 1999.
3. Акопян В.П. Участие системы ГАМК в адаптационной перестройке мозгового кровообращения в условиях гипокинезии. Ж. Эксперим. и клинич. фармакол., М., 2003, 66 (3), с.4-8.
4. Акопян В.П., Мелконян К.В. Новые проявления нейропротекторного действия антагонистов ГАМК-рецепторов при гипокинезии. VI Росс. нац. конгресс «Человек и лек.». М., 1999, с. 10.

5. Аюбян В.П., Симонян М.А., Манукян А.А., Симонян Р.М., Аюбян А.А. Дисбаланс между уровнями металлопротеинов крови – регуляторов метаболизма активного транспорта в ранние сроки ГК у крыс. Бюл. экспер. биол. и мед. М., 2001, т. 132 (11), с. 527-529.
6. Беляничев И.Ф., Мазур И.А., Стец В.Р. и др. Ноотропная терапия: прошлое, настоящее, будущее. Новости медицины и фармации, 2004, 15 (155), с. 10.
7. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Глутамат-кальциевый каскад. Ишемия головного мозга. М., 2001а, с. 40-90.
8. Кочарян А.Ж. О регуляции мозгового кровообращения в условиях гипоксии. Автореф. канд. дис. Ереван, 1994.
9. Лорян И.Ж. Связывающая способность сывороточного альбумина как возможный регулятор фармакокинетических параметров распределения в условиях гипоксии. Автореф. канд. дис. Ереван, 2006.
10. Мелконян К.В. Изучение микроциркуляции и утилизации глюкозы в головном мозге в условиях ишемии и под влиянием ГАМК-ергических веществ. Мат. 2-й Всерос. конф. "Гипоксия", М., 1999, с. 48-49.
11. Мирзоян С.А., Аюбян В.П. Влияние ГАМК на мозговое кровообращение. Ереван, 1985.
12. Мирзоян С.А., Аюбян В.П., Топчян А.В. Нейрохимические аспекты регуляции кровоснабжения и метаболизма головного мозга. М., 1994.
13. Скворцова В.И. Механизмы повреждающего действия церебральной ишемии и нейтропротекция. Вестник РАМН, 2003, т. 11, с. 74-81.
14. Соцкий О.П., Аюбян В.П., Жамгарян Л.Г., Жамгарян А.Г. Влияние ГАМК и пирacetama на систему фосфорилирования АДФ митохондрий в условиях экспериментальной гипоксии. Вопросы мед. химии, 2002, т. 48, 5, с. 485-489.
15. Тигранян Р.А. Метаболические аспекты проблемы стресса в космическом полете. М., 1985, т. 52.
16. Федоров И.В. Проблемы космической биологии. М., 1982, т. 44.
17. Хаджиев Д. Нейропротективная терапия при латентных формах недостаточности мозгового кровообращения как первичная профилактика ишемического инсульта. Качественная клиническая практика. М., 2003, 2, с. 1-5.
18. Худавердян Д.Н., Асратян А.А., Вардересян И.В. Фоновая активность нейронов голубого пятна и влияние на нее паратиреоидного гормона. Роль биологически активных веществ в интегративной деятельности организма в норме и в процессе формирования общадаптационного синдрома. Мат. Междунар. конф. Ереван, 2003, с. 165-166.
19. Alekseev E.I. Morphofunctional changes in the adenohipophysis in suspended rats under the effects of support loads and retabolil. Aviakosm. Ekolog. Med., 2002, 36 (4), p. 47.
20. Bak L.K., Schousboe A., Waagepetersen H.S. The glutamate/GABA-glutamine cycle: aspects of transport, neurotransmitter homeostasis and ammonia transfer, J. Neurochem., 2006, 98, p. 641-665.
21. Beresewicz M., Kowalczyk J., Zablocka B. Brain ischemia causes binding of cytochrome C to InsP3R and RyR in endoplasmic reticulum, J. Neurochem., 2005, 94 (Suppl. 2), p. 33.
22. Bowery N.G. Pharmacology of GABA-B receptors, In: Pharmacology of GABA and glycine neurotransmission. Ed. By Hanns Mohler. "Springer", 2001. - Ch. 12, p. 311-329.
23. Brouillet E., Hantraye P., Ferrante R.J. et al. Chronic mitochondrial energy impairment produces selective striatal degeneration and abnormal choreiform movements in primates, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1995, 92, p. 7105-7109.
24. Calogero A.E. Neurotransmitter regulation of the hypothalamic corticotrophin – releasing hormone neuron. In: Stress. Basic mechanisms and clinical implications. N.Y., 1995, 771, p. 31-41.
25. Candelario-Jalil E., Gonzalez-Falcon A., Garcia-Cabrera M. Post-ischemic treatment with the COX-2 inhibitor nimesulide reduces blood – brain – barrier disruption and leucocyte infiltration following transient focal cerebral ischemia in rats. J. Neurochem., 2007, 100 (4), p. 1108-1111.
26. Canu M.H., Stevens L., Ricart-Firings C. et al. Effect of the β_2 -agonist clenbuterol on the locomotor activity of rat submitted to 14-day period of hypodynamia-hypokinesia, Behavioral Brain Research, "Elsevier", 2001, 122, p. 103-112.
27. Chek J.B., Laniko A.I. Effects of hypokinesia on cyclic nucleotides and hormonal regulation of calcium metabolism in rats, East Afr. Med. J., 2002, 79 (4), p. 210-213.
28. Chen Z.W., Olsen R.W. GABA-A receptor associated proteins: a key factor regulating GABA-A receptor function, J. Neurochem., 2007, 100 (2), p. 279-294.
29. Chillon J.M., Baumbach G.L. Autoregulation: Arterial and Intracranial Pressure. In: Cerebral blood flow and metabolism. Ed. by Edvinsson L. & Krause D.N. Lippincott Williams & Wilkins, 2002, Ch. 25, p. 395-413.
30. Chinopoulos C., Adam-Vizi V. Calcium, mitochondria and oxidative stress in neuronal pathology, FEBS J., 2006, 273, p. 433-450.
31. Diemel G.A. Energy generation in the CNS. In: Cerebral blood flow and metabolism. Ed. by Edvinsson L. & Krause D.N. Lippincott Williams & Wilkins, 2002, Ch. 8, p. 140-162.
32. Doutheil J., Althausen S., Treiman M. et al. Effect of nitric oxide on endoplasmic reticulum calcium homeostasis, protein synthesis and energy metabolism, Cell Calcium, 2000, 27, p. 107-115.
33. Duman R.S. Molecular and cellular determinants of stress and antidepressant treatment. In: Cerebral Signal Transduction: From First to Fourth Messengers. Ed. By: M.E.A. Reith. Humana Press Inc. Totowa, NJ, 2000, Ch. 9, p. 223 – 247.
34. Eddy A., Zee V., Douma B.R. et al. Protein kinase C signaling in learning and memory. In: Cerebral Signal Transduction: From First to Fourth Messengers. Ed. By: M.E.A. Reith. Humana Press Inc. Totowa, NJ, 2000, Ch. 4, p. 105 – 129.
35. Escartin C., Valette J., Labor V. et al. Neuron-astrocyte interactions in the regulation of brain energy metabolism: a focus on NMR spectroscopy, J. Neurochem., 2006, 99 (2), p. 393-407.
36. Fisher M., Kasch S., Wagner U. et al. Glutamate receptors regulate actin-based plasticity in dendritic spines, Nat. Neurosci., 2000, 3, p. 887-894.
37. Fonseca L.L., Monteiro M.A., Alves P.M. et al. Culture of rat astrocytes challenged with a steady supply of glutamate:

- New model to study flux distribution in the glutamate-glutamine cycle, *Glia*, 2005, 51, p. 286-296.
38. *Frantseva M.V., Jose L., Velazquez P. et al.* Changes in membrane and synaptic properties of thalamo-cortical circuitry caused by hydrogen peroxide, *J. Neurophysiol.*, 1998, 80, p. 1317-1326.
 39. *Futerman A.H.* Defective calcium homeostasis in sphingolipid storage diseases, *J. Neurochem.*, 2005, 94 (Suppl. 2), p. 5.
 40. *Galeffi F., Sinner S., Schwartz-Bloom R.D.* Diazepam promotes ATP recovery and prevents cytochrome c release in hippocampal slices after in vitro ischemia, *J. Neurochem.*, 2000, 75, p. 1242-1249.
 41. *Hakobyan V.P., Baykov A.V.* Peculiarities of action of vinpocetine, nimodipine and cinnarizine on sensitivity of cerebral vessels to carbon dioxide in rats under condition of hypokinesia, *Electr. J. Natural Sci. Neurophysiol.*, 2007, 1(8), p. 45-51.
 42. *Hamel E., Lacombe P.* Acetylcholine. In: *Cerebral blood flow and metabolism*. Ed. by Edvinsson L. & Krause D.N. Lippincott Williams & Wilkins, 2002, Ch. 13, p.222-248.
 43. *Hassel B., Sonnewald U.* Glial formation of pyruvate and lactate from TCA cycle intermediates: Implications for the activation of transmitter amino acids? *J. Neurochem.*, 1995, 65, p. 2227-2234.
 44. *Kakur V.J., Tsiamis C.B., Deogenov V.A. et al.* Phosphate deposition during and after hypokinesia in phosphate supplemented and unsupplemented rats, *Physiol. Chem. Phys. Med. NMR*, 2004, 36 (2), p. 109-121.
 45. *Kanematsu T., Fujii M., Mizokami A. et al.* Phospholipase C-related inactive protein is implicated in the constitutive internalization of GABA-A receptors mediated by clathrin and AP2 adaptor complex, *J. Neurochem.*, 2007, 101 (4), p. 898-905.
 46. *Kantamneni S., Correa S.A.L., Hodgkinson G.K. et al.* GISP: a novel brain-specific protein that promotes surface expression and function of GABA-B receptors, *J. Neurochem.*, 2007, 100 (4), p.1003-1017.
 47. *Kimura C., Oike M., Ito Y.* Hypoxia-induced alterations in Ca^{2+} mobilization in brain microvascular endothelial cells, *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2000, 279, p. 2310 - 2318.
 48. *Krieger C., Duchon M.R.* Mitochondria, Ca^{2+} and neurodegenerative disease, *European J. Pharmacol.*, 2002, 447, p. 177-188.
 49. *Kumar R., Azam S., Sullivan J.M. et al.* Brain ischemia and reperfusion activates the eukaryotic initiation factor 2 α kinase, PERK., *J. Neurochem.*, 2001, 77, p. 1418-1421.
 50. *Linde R., Laursen H., Hansen A.J.* Is calcium accumulation post-injury an indicator of cell damage. In: *Mechanisms of secondary brain damage in cerebral ischemia and trauma*. Springer Wien NY. *Acta Neurochir.*, 1996, 66, p.15-20.
 51. *Lipton P.* Ischemic cell death in brain neurons, *Physiological Reviews*. USA, 1999, 79, p. 1431 - 1542.
 52. *Magistretti P.J., Pellerin L., Bonvento G.* Neurotransmitters: Metabolic and vascular effects. In: *Cerebral blood flow and metabolism*. Ed. by Edvinsson L. & Krause D.N. Lippincott Williams & Wilkins, 2002, Ch. 9, p. 162-172.
 53. *Paschen W., Frandsen A.* Endoplasmic reticulum dysfunction - a common denominator for cell injury in acute and degenerative diseases of the brain? *J. Neurochem.*, 2001, 79, p. 719-725.
 54. *Piredda A. et al.* Intracerebral site of convulsant action of bicuculline, *Life Sci.*, 1985, 36, p.1295.
 55. *Rao A.M., Hatcher J.F., Dempsey R.J.* Lipid alteration in transient forebrain ischemia, *J. Neurochem.*, 2000, 75 (6), p. 2528-2535.
 56. *Rosas S., Vargas M.A., Lopez-Bayghen E. et al.* Glutamate-dependent transcriptional regulation of GLAST / EAAT1: a role for YY1, *J. Neurochem.*, 2007, 101 (4), p. 1134-1144.
 57. *Sah R., Schwartz-Bloom R.D.* Optical imaging reveals decreased GABA-A responses in adult hippocampal neurons following in vitro ischemia and oxidative stress, *Soc. Neurosci., Abstracts*, 2000, 26, p. 2068.
 58. *Schwartz-Bloom R.D., Sah R.* γ -Aminobutyric acid-A neurotransmission and cerebral ischemia, *J. Neurochem.*, 2001, 77, p. 353-371.
 59. *Siesjo B.K., Kristian T.* Cell calcium homeostasis and calcium-related ischemic damage. In: *Primer on Cerebrovascular diseases*. Ed. by Welch K.M.A. et al. Academic. New York, 1997, p. 172-178.
 60. *Silva R.H., Abilio V.C., Torres-Leite D. et al.* Concomitant development of oral dyskinesia and memory deficits in reserpine treated male and female mice, *Behav. Brain Res.*, 2002, 132, p. 171-177.
 61. *Simpson I.A., Appel N.M., Hokari M. et al.* Blood-brain barrier glucose transporter: effects of hypo- and hyperglycemia revisited, *J. Neurochem.*, 1999, 72, p. 238-247.
 62. *Somani R.S., Kasture V.S., Kasture S.B.* Haloperidol inhibits (minus) bicuculline-induced seizures and bicuculline potentiates haloperidol-induced catalepsy in mice, *Indian J. of Pharmacology*, 1999, 31 (6), p. 434-436.
 63. *Suzdak P.D., Jansen J.A.* A review of the preclinical pharmacology of tiagabine: a potent and selective anticonvulsant GABA uptake inhibitor, *Epilepsia*, 1995, 36 (6), p. 612.
 64. *Waagepetersen H.S., Qu H. et al.* Role of glutamine and neuronal glutamate uptake in glutamate homeostasis and synthesis during vesicular release in cultured glutamatergic neurons, *Neurochem. Int.*, 2005, 47, p. 92-102.
 65. *Waagepetersen H.S., Sonnewald U., Schousboe A.* The GABA paradox: multiple roles as metabolite, neurotransmitter and neurodifferentiative agent, *J. Neurochem.*, 1999, 73, p. 1335-1342.
 66. *Willoughby D., Thomas R.C., Schwiening C.J.* The effects of intracellular pH changes on resting cytosolic calcium in voltage-clamped snail neurons, *J. Physiol. London*, 2001, p. 405-416.
 67. *Yan Y.P., Dempsey R.J., Sun D.* Protection of neuronal damage in rat hippocampus to transient forebrain ischemia by inhibition of Na-K-Cl cotransporter activity, *Soc. Neurosci.*, 2000, 26, p. 763.