

УДК 615.21:616.831-005.4+616-092.9

**Արախիդոնաթթվի հետ ԳԱԿԹ-ի կոնյուգատի ազդեցության ուսումնասիրությունը առնետների վարքագծային փոփոխությունների վրա գլխուղեղի լոկալ կայուն իշեմիայի պայմաններում**

**Ա.Գ. Ստեփանյան**

*Մ. Հերացու անվ. ԵՊԲՀ կլինիկական ֆարմակոլոգիայի ամբիոն  
0025, Երևան, Կորյունի փ., 2*

*Բանալի բառեր.* գլխուղեղի իշեմիա, արախիդոնաթթվի հետ ԳԱԿԹ-ի կոնյուգատ (GABA-AA), տազնապամարիչ ազդեցություն, միջին ուղեղային զարկերակ, առնետներ

Գլխուղեղի անոթային ախտահարումը կլինիկական նյարդաբանության կարևոր հիմնախնդիրներից է: Այսօր այն հանդիսանում է երկրագնդի ազգաբնակչության մահացության երկրորդ և հաշմանդամության առաջին պատճառը: Յուրաքանչյուր տարի արձանագրվում են ուղեղի կաթվածի 5,5 մլն-ից ավելի դեպքեր [14]: Ավելին, վերջին հինգ տարիների ընթացքում գլխուղեղի արյան շրջանառության խանգարմամբ հիվանդների ընդհանուր քանակի 1/3-ը կազմում են մինչև 50 տարեկան աշխատունակ անձինք [11]:

Ուղեղի լոկալ իշեմիայի հետևանքով զարգացող հոգեկայուն ֆունկցիոնալ շեղումները ընդգրկում են էմոցիոնալ խանգարումների բավականին լայն տիրույթ՝ ներառյալ տազնապի զարգացումը, հիշողության խանգարումներն ու ընդհանուր շարժողական ակտիվության ընկճումը [9, 10, 13, 15]:

Փորձարարական կենդանիների մոտ սուր իշեմիկ կաթվածից հետո գլխուղեղում զարգացող կենսաքիմիական գործընթացների մեխանիզմների ուսումնասիրումը վկայում է դրդիչ ամինաթթվային նյարդամիջնորդանյութերի՝ գլուտամատի և ասպարտատի չափից ավելի ձեռքբաղած մասին, ինչն էլ նպաստում է ներբջջային կալցիումի քանակության շատացմանը: Մյուս կողմից, գլուտամատով և ասպարտատով պայմանավորված գերդրդման մեխանիզմներին հակադրվում են ԳԱԿԹ-երգիկ մեխանիզմները՝ որպես ԿՆՀ-ի հիմնական արգելակիչ գործոն: Այսպիսով, ակնհայտ է, որ ԿՆՀ-ում էքսայտոտոքսիկ գործընթացը կախված է դրդիչ և արգելակիչ մեխանիզմների հաշվեկշռից [16,17]: Այս տեսանկյունից, դեղաբանական նյարդապաշտպան մոտեցումներից մեկը հանդիսանում է արգելակիչ ԳԱԿԹ-երգիկ համակարգի ակտիվացումը: Ուսումնասիրվել են մի շարք միացություններ, որոնք օժտված են ԳԱԿԹ-երգիկ համակարգն ակտիվացնելու հատկությամբ և հատկապես ԳԱԿԹ-Ա տեսակի ընկալիչները դրդելու ունակությամբ, որոնք մեծ քանակությամբ առկա են ուղեղի անոթներում և պատասխանատու են անոթալայնիչ ազդեցության համար [3, 19]: Վերջին տարիների ընթացքում հետազոտողների համար ուշագրավ է ճարպաթթուների ընդերածին ածանցյալների

նոր ընտանիքը՝ նեյրոլիպինները (նյարդակտիվ լիպիդները), որոնք հանդիսանում են նյարդամիջնորդանյութերի և բազմաչիազեցած ճարպաթթուների ածանցյալներ: Նեյրոլիպինները բազմաչիազեցած ճարպաթթուներին բնորոշ հիպոլիպիդեմիկ ազդեցության հետ մեկտեղ օժտված են նաև արտահայտված նեյրոտրոպ ազդեցությամբ [1, 2, 12]:

Հաշվի առնելով ուղեղի արյունաշրջանառության կարգավորման մեջ ԳԱԿԹ-ի արմատական դերը և նեյրոլիպինների վերոնշյալ ազդեցությունները՝ հետաքրքրություն է ներկայացնում Յու. Ա. Օվչիննիկովի և Մ.Մ. Շեմյակինի անվան Ռուսաստանի գիտությունների ակադեմիայի կենսաօրգանական քիմիայի ինստիտուտի օբսիլիպիդների լաբորատորիայում սինթեզված միացության՝ արախիդոնաթթվի հետ ԳԱԿԹ-ի կոնյուգատի (GABA-AA) ուսումնասիրումը ուղեղի իշեմիայի փորձարարական պայմաններում:

Ըստ գրականության տվյալների՝ GABA-AA-ն օժտված է արտահայտված ուղեղանոթային ակտիվությամբ ուղեղի գլոբալ անցողիկ իշեմիայի, սրտամկանի փորձարարական ինֆարկտի, ինչպես նաև ուղեղի և սրտի անոթային ախտահարումների զուգակցման պայմաններում: ԳԱԿԹ-Ա ընկալիչների պաշարիչ բիկուկուլինով վերջիններիս պաշարման ֆոնի վրա կոնյուգատը չի դրսևորում վերոնշյալ ազդեցությունները, ինչը վկայում է վերջինիս ազդեցության մեխանիզմներում ԳԱԿԹ-Ա ընկալիչների ներգրավվածության մասին [4- 6]: Ինչպես նաև տվյալներ կան, որ ի տարբերություն արախիդոնաթթվի՝ արախիդոնաթթվի հետ ԳԱԿԹ-ի կոնյուգատն օժտված է հակաազդեցանալի ազդեցությամբ [4]:

Հաստատված է, որ 6 և 12 օրվա ընթացքում GABA-AA-ի 2 մգ/կգ դեղաչափով (ներորովայնային) կուրսային ներմուծման արդյունքում առնետների մոտ դիտվել են գլխուղեղի հյուսվածքի արտահայտված վերականգնողական պրոցեսներ՝ միջին ուղեղային զարկերակի կապման հետևանքով զարգացած լոկալ իշեմիկ խանգարման պայմաններում [7]:

Հաշվի առնելով արախիդոնաթթվի հետ ԳԱԿԹ-ի կոնյուգատի վերոնշյալ հատկությունները, մեր հետազոտության նպատակն է՝ հետազոտել արախիդոնաթթվի հետ ԳԱԿԹ-ի կոնյուգատի ազդեցությունը առնետների մոտ ուղեղի լոկալ իշեմիայի հետևանքով զարգացող տագնապային վարքագծի, ինչպես նաև հիշողության և ուսուցման գործընթացների վրա:

## Նյութն ու մեթոդները

Հետազոտությունները անցկացվել են 180-250 գ կշռով 78 ոչ ցեղական սպիտակ արու առնետների վրա: Բոլոր կենդանիները պահվել են ԵՊԲՀ լաբորատոր վիվարիումի ստանդարտ պայմաններում (40-70% օդի հարաբերական խոնավություն,  $25 \pm 2^\circ$  C ջերմաստիճան 12-ժամյա լուսային ռեժիմ, կենդանիները պահվել են ստանդարտ լաբորատոր վանդակներում (5-6 առնետ) և ստացել ջուր և սնունդ ad libitum, բոլոր փորձերը կատարվել են 9:00-14:00 ժամանակահատվածում): Ընդհանուր անզգայացումը կատարվել է քլորալիդրատով (400 մգ/կգ, ներորովայնային): Լոկալ իշեմիա ստանալու նպատակով իրականացվել է միջին ուղեղային զարկերակի կապում (ՄՈԻԶԿ) ըստ Tamura et al. և Топчян А.В. и др. մոդիֆիկացված մեթոդի [20, 21]:

Նախքան բուն վարքագծային հետազոտությանն անցնելը կենդանիները դասակարգվել են ըստ ընդհանուր շարժողական ակտիվության «բաց դաշտ» թեստի միջոցով: Փորձերի համար ընտրվել են ըստ վերոնշյալ թեստի «միջին ակտիվություն» ցուցաբերած կենդանիները, որոնք կազմել են հետազոտված պոպուլյացիայի բացարձակ մեծամասնություն: Առնետները վիրահատական միջամտությունից առաջ անզգայացվել են քլորալիդրատի լուծույթով 400 մգ/կգ դեղաչափով, ներորովայնային: Կենդանիների մոտ տազնապի զարգացման ուսումնասիրությունը իրականացվել է «բարձրացված խաչաձև լաբիրինթոս» (FIVL) թեստով [18]: Գնահատվել են հետևյալ ցուցանիշները. բաց թներում անցկացրած ժամանակը (OT), լաբիրինթոսի կենտրոնում անցկացրած ժամանակը (CT), բաց և փակ թների ընդհանուր մուտքերի թիվը (TN), բաց թների մուտքերի տոկոսը (ON/TN):

Առնետների հիշողությունը և ուսուցման գործընթացները գնահատելու նպատակով ընտրվել է «պասիվ խուսափման պայմանական ռեֆլեքս» թեստը: Այդ նպատակով կենդանիների մոտ ձևավորվել է էլեկտրական հարվածից (պատժիչ գործոն) խուսափելու պայմանական ռեֆլեքս: Հաշվարկների նպատակով որոշվել է խուց մտնելու «թաքնված ժամանակաշրջանը» մինչև 300 վայրկյան (latency period, LP) [8]:

Փորձերը կատարվել են 3 խմբով: Առաջին խումբը ծառայել է որպես ստուգիչ խումբ (n=26): Այս խմբի առնետները հետազոտվել են վարքագծային թեստերով, որոնց արդյունքները հաշվարկներում ընդգրկված են որպես «ինտակտ խումբ» (n=26): Այնուհետև բոլոր առնետները ենթարկվել են ՄՈՒԶԿ-ի, որից 30 րոպե անց և հաջորդական օրերի ընթացքում օրը 1 անգամ ստացել են NaCl-ի իզոտոնիկ լուծույթ (10 մլ/կգ, ներորովայնային): Վիրահատությունից հետո 6-րդ և 12-րդ օրերին կրկին ենթարկվել են հետազոտման, և արդյունքները ընդգրկվել են որպես «իզոտոնիկ լուծույթ» խումբ (n=13 և n=11 համապատասխանաբար):

Երկրորդ խմբի առնետները ենթարկվել են ՄՈՒԶԿ-ի և ստացել մեքսիդոլով բուժում (200 մգ/կգ, ներորովայնային) վիրահատությունից 30 րոպե անց և հաջորդական օրերի ընթացքում օրը 1 անգամ: Այս խմբի առնետները նույնպես ենթարկվել են վարքագծային հետազոտման 6-րդ (n=14) և 12-րդ (n=11) օրերին:

Երրորդ խմբի առնետները կազմել են GABA-AA-ով բուժվող խումբը 2 մգ/կգ, ներորովայնային նույն դեղաչափավորման ռեժիմով: Այս խմբի առնետները նույնպես ենթարկվել են վարքագծային հետազոտման 6-րդ (n=16) և 12-րդ (n=11) օրերին: Ստացված արդյունքների վիճակագրական վերլուծությունը կատարվել է Microsoft Excel 2007 ծրագրային փաթեթով՝ Ստյուդենտի t-չափանիշի կիրառմամբ:

## Արդյունքները և դրանց քննարկումը

### *Բարձրացված խաչաձև լաբիրինթոս (FIVL)*

Առաջին խմբի արդյունքները (աղ. 1) վկայում են, որ ՄՈՒԶԿ-ի կապումից հետո ինչպես 6-րդ, այնպես էլ 12-րդ օրը նվազում են FIVL թեստի բոլոր 4 ցուցանիշները: Ինչը վկայում է իշեմիայի արդյունքում զարգացող տազնապային վարքի դրսևորումների մասին և համապատասխանում է գրականության առկա տվյալների հետ [21]: Մասնավորապես ինտակտ խմբի համեմատ 6-րդ օրվա ցուցանիշներն նվազել են հետևյալ կերպ. OT - 4.41 անգամ (p<0.01),

CT - 4.4 անգամ ( $p < 0.01$ ), TN - 2.13 անգամ ( $p < 0.01$ ), ON/TN - 1.83 անգամ ( $0.01 < p < 0.05$ ): 12-րդ օրվա արժեքների նվազումը համեմատաբար ավելի քիչ է արտահայտված. OT - 5.18 անգամ ( $p < 0.01$ ), CT-3.32 անգամ ( $p < 0.01$ ), TN - 1.95 անգամ ( $p < 0.01$ ), ON/TN - 1.74 անգամ:

Աղյուսակ 1

ԲՆԼ թեստի արդյունքները

Խումբ	Օր	OT (վ) M ± SD	CT (վ) M ± SD	TN M ± SD	ON/TN (%) M ± SD
Ինտակտ	0 օր (n=26)	59.77 ± 59.24	60.62 ± 34.67	4.08 ± 1.92	42.18 ± 27.02
Իզոտոնիկ լ-թ	6-րդ օր (n=13)	13.54 ± 20.61 (↓4.41x) p <sup>o</sup>	13.77 ± 10.54 (↓4.4x) p <sup>o</sup>	1.92 ± 0.76 (↓2.13x) p <sup>o</sup>	23.08 ± 23.11 (↓1.83x) p <sup>o</sup> **
	12-րդ օր (n=11)	11.55 ± 14.39 (↓5.18x) p <sup>o</sup>	18.27 ± 14.64 (↓3.32x) p <sup>o</sup>	2.09 ± 0.94 (↓1.95x) p <sup>o</sup>	24.24 ± 23.99 (↓1.74x)
Մեքսիդոլ	6-րդ օր (n=14)	69.64 ± 58.91 (↑5.14x) p <sup>i</sup>	51.21 ± 33.89 (↑3.72x) p <sup>i</sup>	3.29 ± 1.59 (↑1.71x) p <sup>i</sup>	44.05 ± 21.65 (↑1.91x) p <sup>i</sup> **
	12-րդ օր (n=11)	77.27 ± 68.97 (↑6.69x) p <sup>i</sup> **	96.82 ± 56.24 (↑5.3x) p <sup>i</sup>	2.91 ± 1.38 (↑1.39x)	46.21 ± 30.13 (↑1.91x)
GABA-AA	6-րդ օր (n=16)	86.00 ± 84.77 (↑6.35x) p <sup>i</sup>	45.75 ± 46.63 (↑3.32x) p <sup>i</sup> **	3.25 ± 1.98 (↑1.69x) p <sup>i</sup> **	39.48 ± 31.73 (↑1.71x)
	12-րդ օր (n=11)	145.09 ± 71.26 (↑12.56x) p <sup>i</sup>	74.55 ± 50.64 (↑4.08x) p <sup>i</sup>	4.64 ± 2.25 (↑2.22x) p <sup>i</sup>	65.00 ± 18.18 (↑2.68x) p <sup>i</sup>

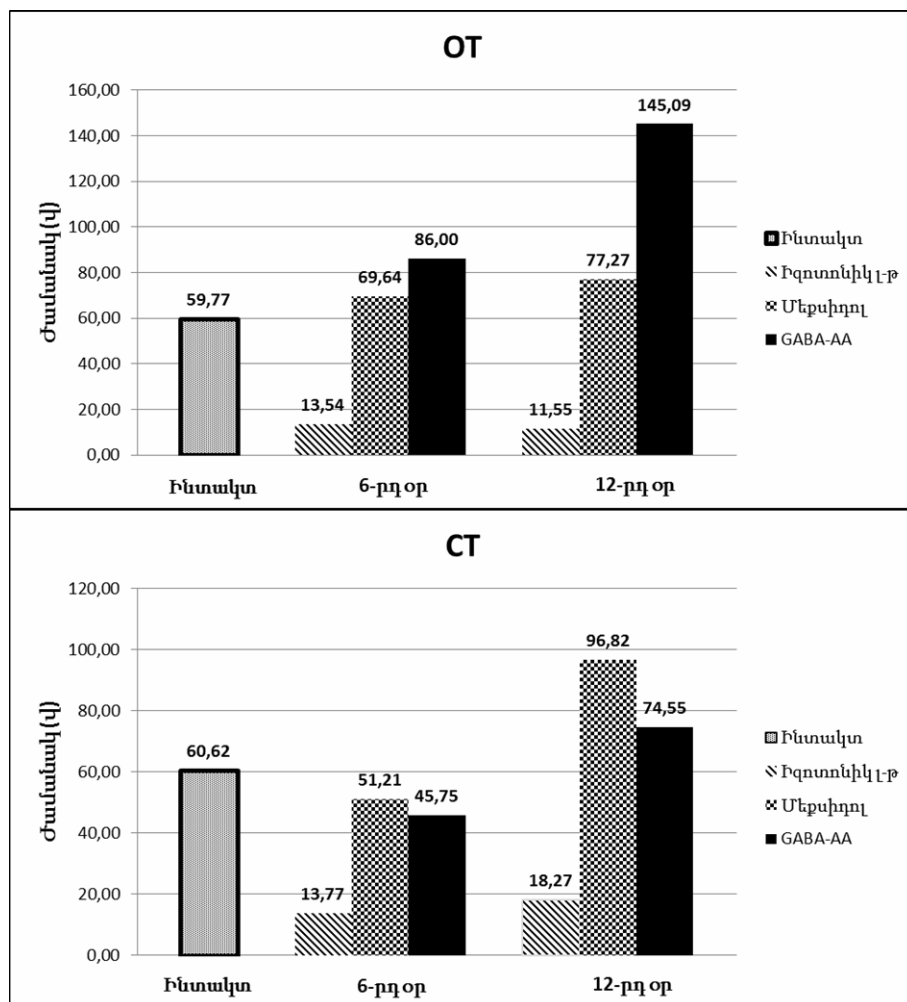
OT-բաց թևերում անցկացրած ժամանակ, CT-կենտրոնում անցկացրած ժամանակ, TN-բաց և փակ թևերի ընդհանուր մուտքերի քանակ, ON/TN-բաց թևերի մուտքերի տոկոս  
 ↑- աճ ստուգիչ խմբի համեմատ, ↓- նվազում ստուգիչ խմբի համեմատ  
 \* -  $p < 0.01$ , \*\* -  $0.01 < p < 0.05$  (p<sup>o</sup> - համեմատած ինտակտ խմբի հետ,  
 p<sup>i</sup> - համեմատած իզոտոնիկ լ-թի խմբի հետ

Երկրորդ և երրորդ խմբերի արդյունքները ներկայացված են ըստ առանձին ԲՆԼ թեստի ցուցանիշների:

Ինչպես երևում է նկար 1-ում, OT ցուցանիշի արդյունքներով GABA-AA-ն գերազանցում է ոչ միայն ստուգիչ խմբի արդյունքներին, այլև մեքսիդոլին, հասկապես՝ 12-րդ օրվա ցուցանիշով (12.56 անգամ գերազանցում է ստուգիչ խմբին ( $p < 0.01$ ), 1.88 անգամ՝ մեքսիդոլի ( $0.01 < p < 0.05$ )) (աղ. 1):

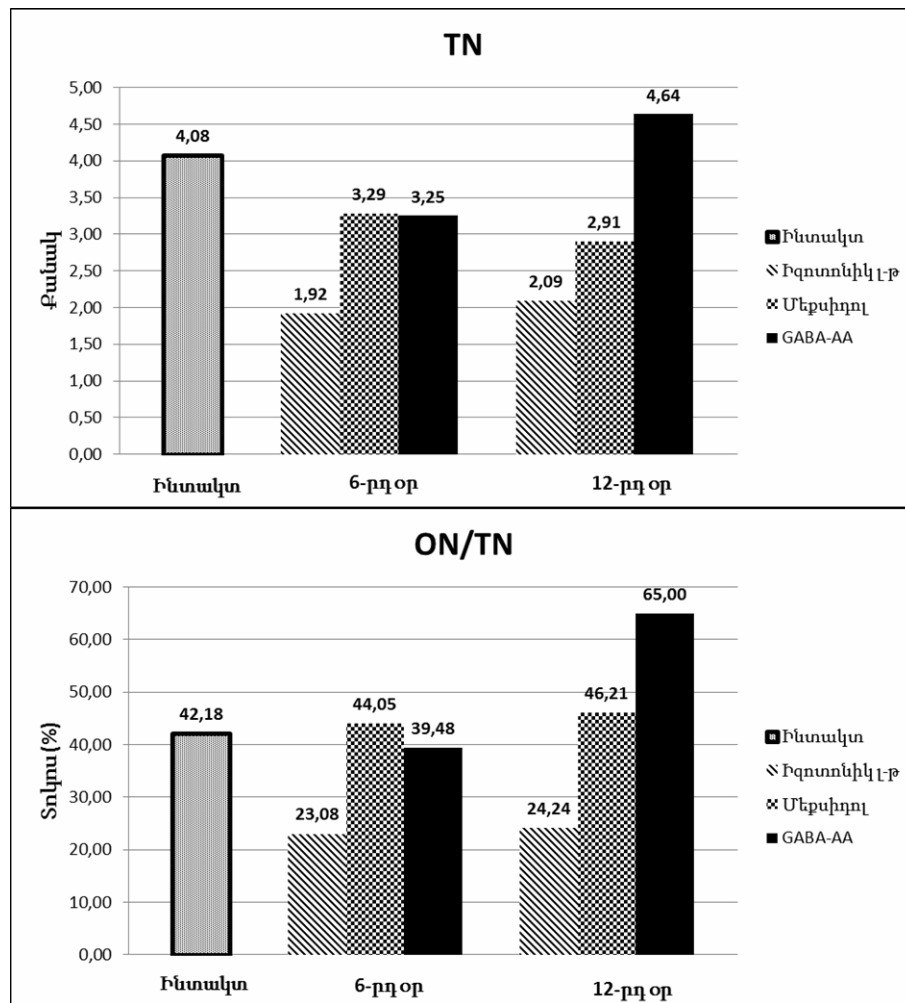
CT-ի ցուցանիշի աճը ևս վիճակագրորեն հավաստի է և՛ մեքսիդոլի, և՛ GABA-AA-ի պարագայում (աղ. 1, նկ. 2): Այս դեպքում 6-րդ օրվա ցուցանիշով ուսումնասիրվող

պատրաստուկները միմյանցից շատ քիչ են տարբերվում, մինչդեռ 12-րդ օրվա աճով GABA-AA-ն զիջում է մեքսիդոլին (4.08 անգամ ( $p < 0.01$ ) և 5.3 անգամ ( $p < 0.01$ ) համապատասխանաբար):



Նկ. 1 և 2. OT և CT ցուցանիշների համեմատությունը ինտակտ առնետների և ՄՈՒԶԿ-ից հետո մեքսիդոլ, GABA-AA և իզոտոնիկ լուծույթ ստացած խմբերի միջև:

TN և ON/TN ցուցանիշների արդյունքները (աղ. 1, նկ. 3, 4): նման են OT ցուցանիշի արդյունքներին, այսինքն 12-րդ օրվա ցուցանիշներով GABA-AA-ն զգալիորեն (բայց ոչ հավաստիորեն) գերազանցում է մեքսիդոլին:



Նկ. 3 և 4. TN և ON/TN ցուցանիշների համեմատությունը ինտակտ առնետների և ՄՈՒԶԿ-ից հետո մեքսիդոլ, GABA-AA և իզոտոնիկ լուծույթ ստացած խմբերի միջև:

#### *Պասիվ խուսափման պայմանական ռեֆլեքս*

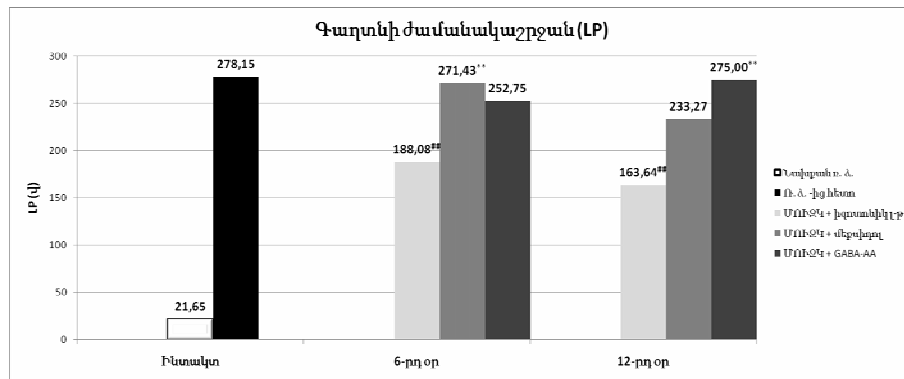
Առաջին խմբի առնետների միջին LP նախքան խուսափման ռեֆլեքսի ձևավորումը կազմել է  $21.65 \pm 19.91$  վ: Այս ցուցանիշի փոքր արժեքները վկայում են ինտակտ առնետների լուսավորված միջավայրից դեպի մութ և «առավել անվտանգ» միջավայր տեղափոխվելու ձգտման մասին: Ինչն էլ ընկած է տվյալ հետազոտության հիմքում: Էլեկտրահարման միջոցով պասիվ խուսափման պայմանական ռեֆլեքսի ձևավորման հաջորդ օրը նույն առնետների միջին LP (առաջին խմբի) կազմել է  $278.15 \pm 56.65$  վ, ինչը վկայում է առնետների մեծամասնության մոտ ռեֆլեքսի հաջող ձևավորման մասին: ՄՈՒԶԿ-ի կապումը բերում է միջին LP-ի հավաստի նվազման ինչպես 6-րդ, այնպես էլ 12-րդ օրը (համապատասխանաբար  $188.08 \pm 129.2$  վ,  $0.01 < p < 0.05$  և  $163.64 \pm 134.02$  վ,  $0.01 < p < 0.05$ ) (աղ. 2):

LP-ի միջին արժեքների համեմատությունը

Օր	Ինտակտ		ՄՈՒԶԿ + իզոտոնիկ լ-թ		ՄՈՒԶԿ + մեքսիդոլ		ՄՈՒԶԿ + GABA-AA	
	Նախքան n. ձ. (n=26)	n. ձ.-ից հետո (n=26)	6-րդ օր (n=13)	12-րդ օր (n=11)	6-րդ օր (n=14)	12-րդ օր (n=11)	6-րդ օր (n=18)	12-րդ օր (n=13)
LP (վ)	21.65 ±	278.15 ±	188.08 ±	163.64 ±	271.43 ±	233.27 ±	252.75 ±	275.00 ±
M±SD	19.91	56.65	129.2##	134.02##	61.03**	115.01	103.8	82.92**

## - 0.01<p<0.05, համեմատած ինտակտ խմբի հետ (մինչև ռեֆլեքսի ձևավորումը-ն.ձ.)

\*\* - 0.01<p<0.05, համեմատած իզոտոնիկ լուծույթով նույն տևողությամբ բուժված խմբի հետ



Նկար 5. Փաղտնի ժամանակաշրջանի (LP) միջին արժեքների համեմատությունը

## - 0.01<p<0.05, համեմատած ինտակտ խմբի հետ (նախքան ռեֆլեքսի ձևավորումը)

\*\* - 0.01<p<0.05, համեմատած իզոտոնիկ լուծույթով նույն տևողությամբ բուժված խմբի հետ

Երկրորդ խմբի առնետների միջին LP ցուցանիշը բուժման 6-րդ օրը հավաստիորեն աճել է համապատասխան օրվա ստուգիչ խմբի համեմատ (271.43±61.03 վ, 0.01<p<0.05), սակայն 12-րդ օրվա աճը առավել քիչ է արտահայտված (233.27±115.01 վ) (աղ. 2):

Վերջապես GABA-AA ստացած երրորդ խմբի առնետների միջին LP ցուցանիշն առավել արտահայտված աճում է բուժման 12-րդ օրը (275.00±82.92 վ, 0.01<p<0.05)՝ գրեթե հասնելով ՄՈՒԶԿ-ի չենթարկված առնետների ցուցանիշին (աղ. 2):

Ակնհայտ է, որ LP ցուցանիշով GABA-AA-ն աչքի է ընկնում առավել ուշ դրսևորվող (12 օր), սակայն մեքսիդոլին զգալիորեն գերազանցող արդյունքներով:

Ամփոփելով հետազոտության ամբողջ տվյալները կարելի է եզրակացնել.

1. Արախիդոնաթթվի հետ ԳԱԿԹ-ի կոնյուգատը 2 մգ/կգ դեղաչափով կուրսային բուժման պայմաններում կանխում է առնետների մոտ ձախ միջին ուղեղային զարկերակի կապման արդյունքում զարգացող որոշ վարքագծային դրսևորումներ: Ավելին,

արախիդոնաթթվի հետ ԳԱԿԹ-ի կոնյուգատի դրական ազդեցությունները առնետների վարքագծի վրա առավել արտահայտված են բուժման 12-րդ օրը: Մասնավորապես, «բարձրացված խաչաձև լաբիրինթոսի» ՕՏ, TN և ON/TN ցուցանիշների, ինչպես նաև «պասիվ խուսափման պայմանական ռեֆլեքս» թեստի LP ցուցանիշի 12-րդ օրվա արդյունքներով կոնյուգատը գերազանցում է ոչ միայն համապատասխան ստուգիչ խմբի, այլև մեքսիդոլի արդյունքներին:

2. Ստացված տվյալները վկայում են արախիդոնաթթվի հետ ԳԱԿԹ-ի կոնյուգատի հնարավոր տազնապամարիչ ազդեցության, ինչպես նաև հիշողության և ուսուցման գործընթացների խանգարումը կանխելու հատկության մասին:

*Поступила 08.10.15*

### **Изучение влияния конъюгата ГАМК с арахидоновой кислотой на изменения поведенческих реакций у крыс в условиях локальной перманентной ишемии головного мозга**

**А. Г. Степанян**

Изучено влияние конъюгата ГАМК с арахидоновой кислотой на тревожность, нарушения памяти и процессы обучения у крыс в условиях локальной ишемии головного мозга. Для изучения тревожности и изменения памяти были использованы тесты «приподнятого крестообразного лабиринта» (ПКЛ) и «условного рефлекса пассивного избегания» (УРПИ). Локальную ишемию мозга вызывали перевязкой левой средней мозговой артерии. Сравнение было проведено с контрольной группой животных, получавших внутривенно 0.9% раствор натрия хлорида, а также группой крыс, получавших мексидол. Конъюгат ГАМК с арахидоновой кислотой в дозе 2 мг/кг, мексидол в дозе 200 мг/кг и 0.9% раствор натрия хлорида в дозе 10 мл/кг вводились внутривенно (1 раз в день) через 30 мин после перевязки, а затем ежедневно в течение 6 и 12 дней.

Результатами опытов было показано, что введение обоих препаратов в течение 6 и 12 дней предотвращает развитие тревожного поведения, а также нарушения памяти и процесса обучения у крыс после окклюзии средней мозговой артерии. Положительные эффекты конъюгата ГАМК с арахидоновой кислотой более выражены на 12-й день лечения. В частности, по показателям ОТ, TN и ON/TN теста ПКЛ, а также значениям LP теста УРПИ на 12-й день лечения, эффект конъюгата ГАМК с арахидоновой кислотой превосходил не только контрольную группу, но и группу крыс, леченную мексидолом.

### **Study of influence of GABA conjugate with arachidonic acid on behavioral changes of rats under conditions of local permanent cerebral ischemia**



---

**A. G. Stepanyan**

The influence of GABA conjugate with arachidonic acid on anxiety-like behavior as well as memory and learning processes was studied in rats under the conditions of local cerebral ischemia. To assess the anxiety-like behavior, as well as memory and learning processes of animals, the tests “elevated plus-maze” (EPM) and “passive avoidance task” (PAT) were used. Local permanent cerebral ischemia was caused by occlusion of left middle cerebral artery. The results of GABA conjugate with arachidonic acid were compared with those of control group, receiving 0.9% solution of NaCl, as well as a group of rats, treated by Mexidol. GABA conjugate with arachidonic acid (2 mg/kg), Mexidol (200 mg/kg) and 0.9% solution of NaCl (10 ml/kg) were administered intraperitoneally (once daily) 30 minutes after occlusion and on the following 6 and 12 days.

The results of 6- and 12-day treatment have shown that both preparations prevent the anxiety-related behavioral outcomes and memory and learning disturbances after the occlusion of middle cerebral artery. The positive influence of GABA conjugate with arachidonic acid on behavioral outcomes of rats is more expressed on the 12<sup>th</sup> day of treatment. Particularly, by the results of OT, TN and ON/TN parameters of EPM test, as well as LP parameter of PAT test of the 12<sup>th</sup> day, GABA conjugate with arachidonic acid exceeds not only the results of the control group, but also the group treated by Mexidol.

## Գրականություն

1. Безуглов В.В., Грецкая Н.М., Блаженова А.В. и др. Арахидоноиламинокислоты и арахидоноилпептиды: Синтез и свойства. Биоорганическая химия, 2006, 32(3), с. 258-267.
2. Бобров М.Ю., Андрианова Е.Л., Грецкая Н.М. и др. Нейролипиды, простамины и их синтетические аналоги как перспективные нейропротекторы. Тезисы докладов 5-й Международной конференции «Биологические основы индивидуальной чувствительности к психотропным средствам», 2010, с. 27.
3. Ганьшина Т.С., Курдюмов И.Н., Силкина И.В. и др. Влияния производных ГАМК на кровоснабжение мозга крыс в условиях экспериментальных цереброваскулярных расстройств. Мат. III Съезда фармакологов России. СПб., 23-27 сентября, 2007, ч. 1, с. 652-653.
4. Гнездилова А.В. Автореф. дис.. канд. биол. наук, 2012.
5. Гнездилова А.В., Ганьшина Т.С., Масленников Д.В. и др. Эксперим. и клин. фармакол., 2011, 74(8), с. 28-31.
6. Мирзоян Р.С., Ганьшина Т.С., Хайлов Н.А. и др. Эксперим. и клин. фармакол., 2014, 77(3), с. 3-8.
7. Мирзоян Н.Р., Хостилян Н.Г., Степанян А.Г. и др. Эксперим. и клин. фармакол., 2015, 78(6), с. 49-54.
8. Ader R., Weijnen J. A. W. M. Moleman P. Retention of a passive avoidance response as a function of the intensity and duration of electric shock. Psychon. Sci., 1972; 26:125-128.
9. Astrom M. Generalized anxiety disorder in stroke patients. Stroke, 1996; 27:270-275.
10. Béjot Y., Giroud M., Moreau T. et al. Clinical spectrum of movement disorders after stroke in childhood and adulthood. Eur Neurol., 2012; 68(1):59-64.
11. Brett M. et al. Age at stroke. Neurology, 2012; doi:10.1212.
12. Bo Tan, David K. O`Dell et al. Identification of endogenous acyl amino acids based on a targeted lipidomics approach. J. Lipid Res., 2010; 51(1):112-119.
13. Hama S., Yamashita H., Yamawaki S. et al. Post-stroke depression and apathy: Interactions between functional recovery, lesion location, and emotional response. Psychogeriatrics, 2011; 11(1):68-76.
14. Heart Disease and Stroke Statistics—2013 Update, A Report From the American Heart Association.
15. Karasawa N., Arai R., Isomura G. Phenotypic changes of AADC-only immunopositive premammillary neurons in the brain of laboratory shrew *Suncus murinus* by systemic administration of monoamine precursors. Neurosci. Lett., 1994; 179(1-2):65-70.
16. Martin D.L., Olsen R.W. et al. GABA in the nervous system: the view at 50 years. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
17. Meldrum B., Evans M., Griffiths T., Simon R. Ischemic brain damage: the role of excitatory activity and of calcium entry. Br. J. Anaesth., 1985; 57:44-46.

18. *Pellow S., Chopin P., Briley M.* Validation of open: closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. *J. Neurosci. Meth.*, 1985;14:149-167.
19. *Rochelle M.H., Paul A.D., Stephen J.M. et al.* Functional regulation of GABA-A receptors in nervous system pathologies. *Curr. Opin. Neurobiol.*, 2012; 22(3):552-558.
20. *Tamura A., Graham I.D. et al.* Focal cerebral ischemia in the rat: Description of technique and early neuropathological consequences following middle cerebral artery occlusion. *Journal Cerebral Blood Flow Metabolism*: 1981;1:53-60.
21. *Topchian A.V., Mirzoian R.S., Balasarian M.G.* Local cerebral ischemia in rats induced by ligation of the middle cerebral artery. *Exp. Clin. Pharmacol.*, 1996; 59(5):62-64.