

Участие гамма-аминомаслянокислотно-ергической системы в регуляции мозгового кровообращения

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград

Резюме. В обзоре представлены данные, свидетельствующие об участии гамма-аминомаслянокислотно-ергической системы в регуляции мозгового кровообращения путем прямого воздействия на гамма-аминомаслянокислотные рецепторы сосудистой стенки и за счет центральных механизмов, связанных с антиадренергическими влияниями. Показано, что стимулирование отдельных корковых гамма-аминомаслянокислотных интернейронов приводит либо к локальному снижению сосудистого тонуса, либо к констрикции церебральных сосудов. Мощный релаксирующий эффект на сосуды оказывают оксид азотные синтаза-позитивные гамма-аминомаслянокислотно-ергические интернейроны мозжечка, выделяющие через мембрану своих отростков оксид азота и гамма-аминомасляную кислоту. Последняя способствует расширению мозговых сосудов в гиппокампе, ростральном вентролатеральном отделе продолговатого мозга. Линейные производные гамма-аминомасляной кислоты – лития оксибутират, N,N-бис [2,6-пиридинкарбонил]-гамма-аминомасляная кислота и литиевая соль N-ацетил-гамма-аминомасляная кислота, фенибут, габапентин предупреждают развитие постинсультных цереброваскулярных феноменов – гиперемии и отсроченного невосстановления мозгового кровотока, повышают его функциональную устойчивость при значительных флуктуациях системного артериального давления, улучшают микроциркуляцию. Циклические производные гамма-аминомасляной кислоты – пирацетам и его аналоги фепирон и карфедон (фенотропил) в экспериментах и клинике улучшают мозговое кровообращение, восстанавливают нарушенные функции центральной нервной системы после ишемического инсульта. Цереброваскулярные эффекты комбинированных производных гамма-аминомасляной кислоты – пикамиллона, цитрокарда, лекарственной композиции, содержащей пироглутаминовую кислоту и пирролидон, конъюгатов гамма-аминомасляной кислоты и полиненасыщенных жирных кислот заключаются в повышении уровня локального мозгового кровотока в условиях ишемического и геморрагического повреждений головного мозга у животных, ограничении явлений постинсультной гиперперфузии.

Ключевые слова: производные гамма-аминомасляной кислоты, регуляция мозгового кровообращения, ишемические и геморрагические повреждения головного мозга, центральная нервная система, локальный мозговой кровоток, постинсультная гиперперфузия.

Организация гамма-аминомаслянокислотно (ГАМК)-ергической системы. ГАМК-ергическая система представляет собой совокупность нервных центров, волокон и синапсов, синтезирующих и выделяющих гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК) в качестве медиатора. ГАМК синтезируется из глутамата при участии пиридоксальфосфатзависимого фермента глутаматдекарбоксилазы (GAD), который существует в двух изоформах GAD65 и GAD67 [33, 39]. Молекулы аминокислоты поступают из цитоплазмы в везикулы с помощью специальных переносчиков VGAT (vesicular GABA transporter) [50].

Деградация ГАМК осуществляется ферментом трансаминазой с образованием сукцинатсемиальдегида. После выброса кванта медиатора в синаптическую щель, большая часть его удаляется оттуда путем высокоафинного, Na^+ -зависимого обратного захвата нервными окончаниями и клетками глии при участии электрогенных транспортеров GAT1–GAT3 [63]. Выход ГАМК из глии в межклеточное пространство инициируется увеличением концентрации ионов K^+ в межнейрональной жидкости.

ГАМК, связываясь с рецепторами, вызывает стойкую гиперполяризацию мембраны нейронов и

снижение возбудимости нервной ткани. В настоящее время дифференцируется 3 типа рецепторов: ионотропные ГАМК_A- и ГАМК_C-рецепторы и метаботропные ГАМК_B-рецепторы [34]. Они широко распространены в различных областях центральной нервной системы (ЦНС): неокортексе, таламусе, мозжечке, на межнейронах стриатума, в бледном шаре и черной субстанции, в паравентрикулярном, супраоптическом, аркуатном, вентромедиальном, дорсомедиальном и других ядрах гипоталамуса, в соме и дендритах кортико-кортикальных проекций пирамидальных нейронов, в области CA1 гиппокампа и в спинном мозге [43, 81, 83]. В настоящее время установлена важная роль ГАМК в регуляции различных физиологических функций ЦНС, гормонального гомеостаза, сердечно-сосудистой, дыхательной и пищеварительной и др. систем.

Механизмы регуляции мозгового кровообращения. Несмотря на накопленный фактический материал о физиологических механизмах регуляции церебрального кровообращения, этот вопрос остается далеким от разрешения. Исследования определяют 3 ключевые парадигмы регуляции мозгового кровотока: аутогенную, метаболическую и нейрогенную (рис. 1).

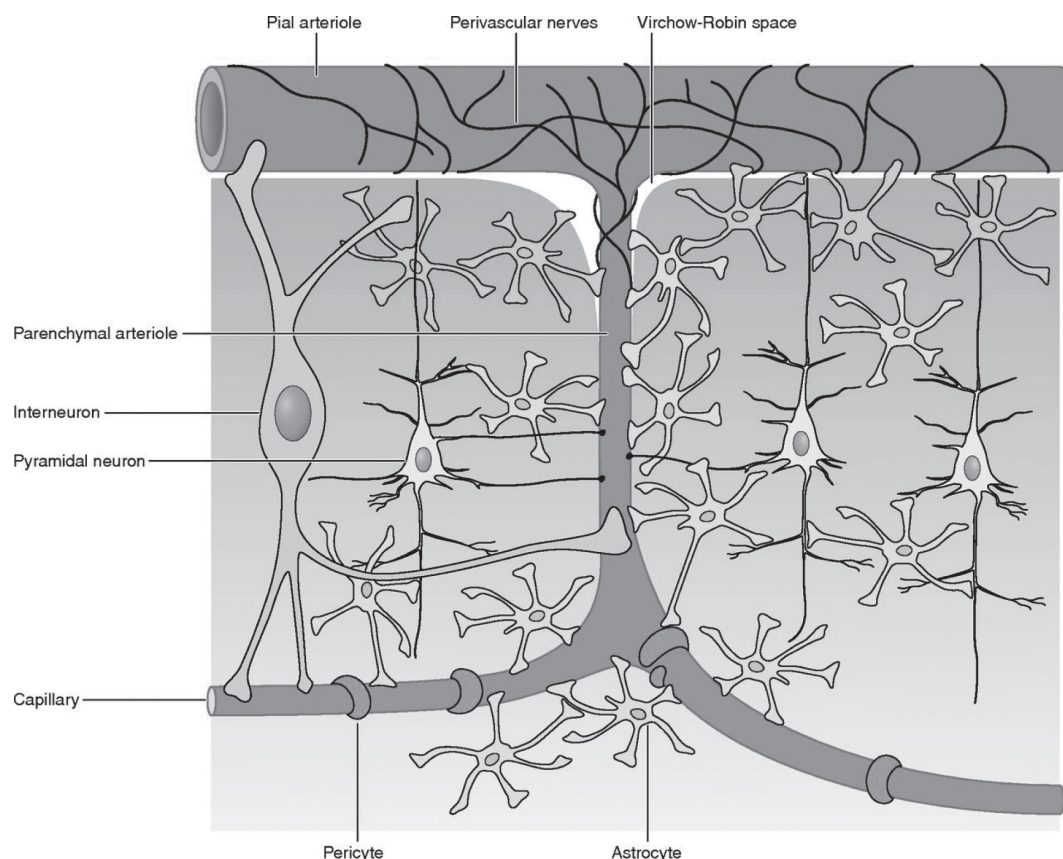


Рис. 1. Нейрогенная регуляция сосудов головного мозга

Значительное место в этих концепциях занимают два типа клеток: эндотелиоциты и астроциты. Эндотелиоциты продуцируют вазоактивные факторы, которые участвуют в регуляции кровообращения в мозге: оксид азота (NO), эндотелий-зависимый фактор гиперполяризации (EDHF), эйкозаноиды и эндотелины. Астроциты контролируют калиевые каналы и выделяют эйкозаноиды, способствуют вазодилатации сосудов мозга.

Относительно участия эндотелия в аутогенной регуляции мозговых сосудов высказано предположение о том, что процесс происходит благодаря его механорецепторным свойствам, способности реагировать на напряжение сдвига и трансмуральное давление. Увеличение скорости потока крови (напряжение сдвига) вызывает сужение сосудов независимо от трансмурального давления, эффект ослабляется в кровеносных сосудах, лишенных эндотелия. Аналогичный эндотелий-зависимый ответ выявляется на повышение трансмурального давления [54, 62, 66]. Предполагалось также, что гладкие мышцы мозговых сосудов реагируют на напряжение, в связи с чем Бейлиссом в 1902 г. была выдвинута «миогенная гипотеза», которая базировалась на механорецепторных свойствах гладких мышц сосудов мозга [40]. Работы на изолированных сосудах, которые начались в 1981 г., позволили разделить механизмы ауторегуляции на нейронные, метаболические и эндотелиальные [51,

52, 65, 73]. Далее была выявлена роль зависящих от напряжения кальциевых (Ca^{++}) каналов в регуляции тонуса мозговых сосудов [66]. Было показано также, что Rho-киназа играет ключевую роль в сокращении гладких мышц сосудов мозга независимо от концентрации Ca^{++} [59].

Метаболическая концепция регуляции церебрального кровообращения постулирует, что увеличение локального мозгового кровотока происходит в ответ на повышение концентрации в нейронах конечных продуктов метаболизма: окиси углерода (CO_2), водорода (H^+) калия (K^+), аденозина. По современным представлениям NO, образующийся в эндотелии сосудов, также рассматривается как метаболический регулятор, который способствует расширению микрососудов и улучшению мозговой микроциркуляции [55, 70, 71].

Находит все более широкое признание совокупность эндотелиальных клеток, периваскулярных нервов и астроцитов в качестве функциональной «нейроваскулярной» единицы, регулирующей мозговой кровоток [72]. Периваскулярные нервы имеют разное происхождение и нейротрансмиттеры и их можно разделить на внешние и внутренние. Внешние берут начало из тройничного, верхнего шейного и небного ганглиев и представляют сенсорные, симпатические и парасимпатические нервы. Симпатический отдел вегетативной нервной системы вызывает сужение

сосудов мозга и уменьшение кровотока. Парасимпатический отдел вегетативной нервной системы играет существенную роль, прежде всего, в развитии патологических состояний: тригемино-васкулярная система является важнейшим звеном патогенеза приступов *мигрени* и кластерной головной боли. Вазодилатация и ощущение боли во время приступа мигрени обусловлены выделением из окончаний тройничного нерва сосудорасширяющих нейропептидов, важнейшим из которых является пептид, связанный с геном кальцитонина (CGRP – Calcitonin gene-related peptide) [82].

В паренхиме мозга сосуд иннервируется внутренними периваскулярными нервами, берущими начало из базального ядра, голубого пятна и ядра шва [71] и интернейронами, многие из которых являются ГАМК-ергическими, способствующими вазодилатации. Некоторые кортикальные ГАМК-интернейроны вырабатывают вещества с вазоконстрикторными свойствами, в частности нейропептид Y (NPY), и связаны с кровеносными сосудами через нейроны и астроциты [67].

Цереброваскулярный эндотелий играет существенную роль в регуляции мозгового кровотока за счет производства вазоактивных субстанций: NO, эндотелий-зависимого фактора гиперполяризации, эйкозаноидов и эндотелинов. NO является вторичным мессенджером, который активирует гуанилатциклазу

клеток гладких мышц. Гуанилатциклаза синтезирует циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ), повышение уровня которого приводит к снижению концентрации ионов кальция в цитозоле, ослаблению связи между актином и миозином и расслаблению клетки. EDHF активирует K^+ -каналы, что вызывает гиперполяризацию мембран и расслабление гладких мышц сосудов [60]. Эйкозаноиды представляют собой группу вазоактивных химических медиаторов, которые синтезируются из арахидоновой кислоты, некоторые из них вызывают сужение кровеносных сосудов, другие – расширение [47]. Эндотелины, продуцируемые эндотелием, делятся на ET-1, ET-2, и для них существуют 2 типа рецепторов: ETA и ETB. ETA находятся преимущественно в гладких мышцах сосудов, активируются ET-1 и ET-2, вызывают вазоконстрикцию. ETB локализованы в эндотелии сосудов, связываются со всеми 3 типами эндотелинов и расширяют сосуды [45].

Астроциты – это нейроглиальные клетки с 2 типами отростков: малого диаметра – пресинаптические и большего диаметра, расположенные близко к сосудам (рис. 2). Во время синаптической передачи глутамат связывается с mGluR-рецепторами астроцитов и вызывает внутриклеточное увеличение концентрации Ca^{2+} , что приводит к активации Ca^{2+} -зависимых K^+ -каналов в отростке, контактирующем с сосудами, вызывая освобождение K^+ в экстрацеллюлярное пространство

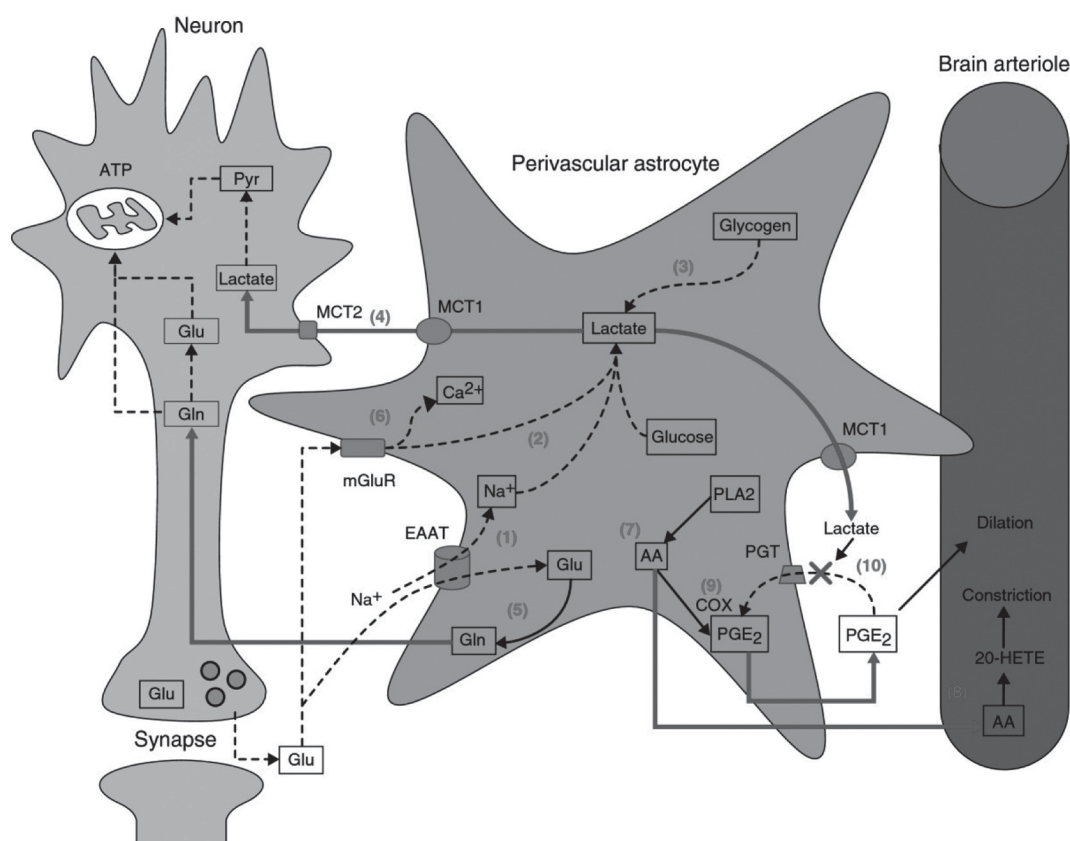


Рис. 2. Участие астроцитов в регуляции мозгового кровообращения

и вазодилатации. Повышение уровня Ca^{++} в астроцитах активирует фосфолипазу A_2 , которая отщепляет арахидоновую кислоту от фосфолипидов и она превращается в эйкозаноиды, расширяющие сосуды [42, 48, 58, 61, 68].

Участие ГАМК в регуляции мозгового кровообращения. Основанием для изучения роли ГАМК и ее производных в регуляции мозгового кровообращения послужило обнаружение аминокислоты, ферментов ее синтеза и деградации в сосудах мозга. В дальнейших исследованиях была выявлена способность ГАМК снижать тонус церебральных сосудов и улучшать кровоснабжение головного мозга путем прямого воздействия на ГАМК-рецепторы сосудистой стенки. В работе L. Edvinsson и соавт. [53], показано, что ГАМК вызывает дилатацию изолированного сегмента мозговой артерии кошек и собак, которая предотвращается бикикулином. В том же 1980 г. D.N.Krause и соавт. [69] обнаружили высокий аффинитет связывания агониста ГАМК-A рецепторов мусцимола с одноименными рецепторами пияльных сосудов.

Вместе с тем, регуляция церебрального кровотока ГАМК осуществляется и за счет центральных механизмов, связанных с антиадренергическими влияниями [1, 11, 25–27, 29, 56]. Обнаружено, что при интрацеребровентрикулярном и внутривенном введении ГАМК ингибирует рефлекторные констрикторные реакции сосудов каротидного и вертебробазиллярного бассейнов, угнетает спонтанную активность и рефлекторные разряды в симпатических нервах, усиливает процессы постагивационного торможения [26].

Дальнейшие исследования показали способность субпопуляции корковых ГАМК-интернейронов регулировать тонус церебральных сосудов. Интернейроны – это самая большая группа нейронов, которая участвует в интеграции процессов возбуждения и торможения. Отростки данных нейронов в основном обеспечивают внутрисегментарные и межсегментарные связи. Стимулирование отдельных корковых ГАМК-нейронов, содержащих VIP (вазоактивный интестинальный пептид) и **NO-синтазу (NOS)** приводит к локальному снижению сосудистого тонуса. При активации соматостатинсодержащих ГАМК-нейронов наблюдается констрикция сосудов [45]. Возможно, ГАМК-интернейроны лобно-теменной и периренальной областей коры вовлечены в реализацию сосудистых реакций, вызванных стимуляцией базальных нейронов переднего мозга, проецирующихся на микрососуды, и тела нейронов коры мозга, содержащих NO-синтазу. С помощью электронной микроскопии (по наличию в нейронах GAD) обнаружена ассоциация ГАМК-интернейронов с микрососудами и NOS-нейронами, что дает основание сделать предположение об участии их в регуляции кровотока в лобно-теменной и периренальной областях коры [79].

Тела большинства NOS-позитивных ГАМК-ергических интернейронов мозжечка локализируются в месте бифуркации или слияния микрососудистых коммуникаций, дендриты сопровождают сосуды,

ассоциируя с ними и оплетают их плотно прилегая к эпителию микрососудов, формируя вокруг них сетевидную манжетку, где, очевидно, происходит трансмембранная диффузия NO. На электроннограммах видно, что аксонные терминалы ГАМК/NO-ергических интернейронов формируют симметричные и целевые контакты на базальной мембране эндотелиоцитов. Кроме NO, мощный релаксирующий эффект на внутрикорковые сосуды оказывает и ГАМК, которая выделяется в участках периваскулярных контактов ГАМК-ергических нейронов [56, 79]. Расширение сосудов в этой ситуации опосредуется активностью GABA_A -подтипов рецепторов [56]. В коре мозжечка иммунореактивная ГАМК выявляется в цитоплазме эндотелиоцитов [41], а на люминальной поверхности капилляров обнаруживается система высокоаффинной транспортировки ГАМК [80]. Таким образом, нервные клетки, одновременно выделяющие через мембрану своих отростков NO и ГАМК (наряду с NO синтезируемым в эндотелии), вызывают дополнительное расширение микрососудов.

Медиальное ядро перегородки и вертикальное ядро диагонального пучка – основные скопления холинергических нейронов, от которых начинаются проводящие пути к гиппокампу. Стимуляция холинергических нейронов гиппокампа сопровождается выбросом ацетилхолина и, как следствие этого, расширением локальных церебральных сосудов. Регуляция мозгового кровотока в этой области, очевидно, контролируется ГАМК-ергической системой. Показано, что введение β -эндорфина в медиальное септальное ядро тормозит выброс ацетилхолина из нервных окончаний, и этот эффект опосредуется, вероятно, ГАМК-ергическими интернейронами, так как бикикулин – антагонист ГАМК, блокирует действие β -эндорфина [74].

Выявлено, что ГАМК, связываясь с ГАМК-рецепторами, способствует расширению микрососудов прекапиллярного звена в гиппокампе и коре головного мозга, блокада рецепторов бикикулином устраняет ее эффекты [46]. Кроме того, методом компьютерной видеомикроскопии *in vitro* на срезах гиппокампа (ориентация срезов осуществлялась параллельно продольной оси, толщиной 350 мкм) выявлено, что мусцимол – агонист ГАМК-рецепторов вызывает расширение, а баклофен – агонист ГАМК-рецепторов – сужение сосудов в данной области мозга [56].

В экспериментах на крысах-самцах линии Sprague-Dawley изучалось влияние ГАМК-ергической системы ростральной вентромедиальной медуллы (PBM) на мозговой кровоток. Микроинъекции мусцимола и бикикулина осуществлялись в область PBM через канюлю, фиксированную в точке по средней линии черепа позади лямбды в дозах 8,8 пмоль/200–400 нл и 50–200 пмоль/200–400 нл соответственно. Эффекты фармакологического стимулирования и инактивации PBM измерялись с помощью лазерной доплеровской флоуметрии. Выявлено, что введение физиологи-

ческого раствора не изменяло мозговой кровоток, мусцимол вызывал снижение на 80%, бикикуллин – повышение на 30% исследуемого параметра, системное артериальное давление при этом существенно не изменялось [49].

Обнаружено, что ГАМК повышает функциональную устойчивость сосудов мозга к изменениям артериального давления у животных и увеличивает выживаемость их при положительных и отрицательных гравитационных ускорениях [11]. В постишемическом периоде ГАМК снижает фазу гиперперфузии и восстанавливает фазу гипоперфузии [17].

В экспериментах на кроликах в условиях ограничения двигательной активности ГАМК, вводимая внутривенно в дозе 5 мг/кг с 7 по 15 день препятствует ухудшению мозгового кровотока, вызываемого гипокинезией, увеличивая средний диаметр и уменьшая число резко суженных капилляров [3, 4].

Выявлено, что ГАМК не влияет на тонус сосудов мозжечка, таламуса, хвостатого ядра. Введение мусцимола в базальные ядра Мейнерта (базальные ядра Мейнерта практически полностью обеспечивает иннервацию коры головного мозга и миндалевидных ядер) не изменяет церебральный кровоток [38, 75].

Влияние линейных производных ГАМК на церебральный кровоток. В экспериментах на наркотизированных кошках в условиях аутогемоперфузии мозговых сосудов стабильным объемом крови при ишемии головного мозга установлено влияние литиевых производных ГАМК – лития оксibuтирата, N'-N-бис [2,6-пиридинкарбонил]-ГАМК и литиевой соли N-ацетил-ГАМК на церебральное кровообращение: лития оксibuтират ослабляет фазу отсроченной постишемической гипоперфузии, дилитиевая соль N'-N-бис [2,6-пиридинкарбонил]-ГАМК и литиевая соль N-ацетил-ГАМК предупреждают развитие постишемических цереброваскулярных феноменов – гиперемии и отсроченного невосстановления мозгового кровотока. Возможно, компенсация нарушения мозговой гемодинамики связана с блокадой производными ГАМК симпатической иннервации, что обуславливает уменьшение количества спазмированных и закрытых капилляров в пораженных участках мозга, улучшение коллатерального кровотока. Определенную роль в позитивных изменениях церебральной гемодинамики в период реперфузии играет, очевидно, антагонизм иона лития по отношению к иону Ca^{++} . Уже в ранние сроки ишемии наблюдается его высвобождение из внутриклеточных депо, а при более длительном и тяжелом процессе снижается барьерная функция цитоплазматической мембраны и происходит «перегрузка» клеток Ca^{++} , что ведет к изменению тонуса сосудов, активированию фосфолипаз и процессов перекисного окисления липидов. Лития оксibuтират ингибирует вход Ca^{++} в клетку, ограничивая таким образом его повреждающее действие [31].

С помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии выявлено увеличение кровотока в лобно-височно-теменной области после применения

в течение недели аналога ГАМК – габапентина пациентами с синдромом неудачной операции на позвоночнике (failed back surgery syndrome – FBSS) [82].

Согласно экспериментальным данным, агонист ГАМК-рецепторов – бета-фенил-ГАМК (фенибут) улучшает микроциркуляцию, повышает функциональную устойчивость мозгового кровотока при значительных флуктуациях системного артериального давления [38]. В клинических исследованиях установлено, что курсовой прием фенибута (ноофена) вызывает увеличение линейной систолической скорости кровотока (ЛССК) в отдельных сосудах интракраниального и вертебробазиллярного бассейнов. При наличии ишемического очага в бассейне правой средней мозговой артерии (СМА) статистически достоверное увеличение ЛССК отмечается в ипсилатеральной внутренней сонной, задней мозговой, позвоночной и базиллярной артериях. Достоверное увеличение ЛССК в сосудах вертебробазиллярного бассейна под влиянием фенибута у пациентов с локализацией ишемического очага в бассейне левой СМА отмечается в сосудах как гетеролатеральной, так и ипсилатеральной стороны. Таким образом, фенибут (ноофен) регулирует ЛССК в отдельных сосудах каротидного и вертебробазиллярного бассейнов в пораженном и интактном полушарии [20, 24].

Показано, что агонист ГАМК_a-рецепторов баклофен, используемый в дозе 80 мг/кг/сут в течение 21 дня женщинами-курильщицами, способствует снижению у них мозгового кровотока в области вентрального септума и медиальной орбитофронтальной коры, и повышению – в латеральной орбитофронтальной коре [58].

Роль циклических производных ГАМК в регуляции тонуса сосудов мозга. ГАМК может существовать как в «линейной», так и в «циклической» формах, в виде α -пирролидона. Подтверждением тому служат данные, полученные масс-спектральным методом, показывающие, что α -пирролидон является естественным метаболитом головного мозга. В тканях стенок мозговых артерий также обнаружено высокое содержание α -пирролидона, который превосходит ГАМК по способности усиливать мозговое кровообращение и понижать тонус мозговых артерий путем взаимодействия с ГАМК_a-рецепторами церебральных сосудов [21, 27, 30].

Производное пирролидона – пирацетам (2-оксо-1-пирролидинацет-амид) – первый из ноотропов был синтезирован в Бельгии в 1963 г. Исследование его биологических эффектов показало, что в дозах 20–50 мг/кг внутривенно препарат вызывает значительное снижение сопротивления мозговых сосудов и увеличение локального мозгового кровотока [2], в дозе 100 мг/кг существенно повышает функциональную устойчивость сосудов мозга к подъему артериального давления и процент выживаемости животных при гравитационных нагрузках [11]. Установлено, что введение высоких доз пирацетама (ноотропила) приводит к снижению агрегации тромбоцитов, адгезии

эритроцитов к поверхности эндотелия, увеличению их деформируемости, уменьшению вязкости крови, что способствует повышению мозгового кровотока [78]. В условиях гипокинезии препарат увеличивает функциональную емкость микроциркуляторного русла коры головного мозга [23]. По экспериментальным данным В.И. Данилова и соавт. [15], пирарцетам нормализует реактивность церебральных сосудов рядом с зоной деструкции мозга. В многочисленных клинических исследованиях было отмечено, что пирарцетам оказывает положительное влияние на обменные процессы и церебральный кровоток. Исследования мозгового кровообращения с помощью радионуклидных препаратов показывают улучшение регионального кровотока у пожилых пациентов (в частности, в мозжечке) после приема пирарцетама в дозе 2,4 г/сут в течение 2 мес. Это связано с повышением утилизации глюкозы, активизацией метаболических процессов, улучшением микроциркуляции в ишемизированных зонах. Кроме того, пирарцетам активирует центры ствола мозга, регулирующие церебральное кровоснабжение. Показано также, что увеличение церебрального метаболизма под влиянием пирарцетама приводит к вторичному увеличению кровоснабжения головного мозга [16, 64].

Аналоги пирарцетама – фепирон и карфедон (фенотропил) повышают функциональную устойчивость сосудов мозга к различным изменениям артериального давления [11, 36, 37]. Фенотропил оказывает также положительное влияние на кровообращение мозга, улучшает регионарный кровоток в его ишемизированных участках [7]. Препарат применяется в клинике у больных с начальными проявлениями недостаточности кровоснабжения мозга, а также для лечения хронической сосудистой мозговой недостаточности и ишемического инсульта [6, 14].

М.М. Герасимова и соавт. [12] применяли фенотропил в дозе 100 мг в сутки у 20 пациентов после острого периода ишемического инсульта в течение 30 дней. На фоне терапии было отмечено значительное восстановление нарушенных функций ЦНС – двигательных, мнестических, чувствительных. Авторы связывают положительный эффект препарата с его влиянием в том числе и на мозговой кровоток. Исследование клинической эффективности и переносимости фенотропила при лечении пациентов в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта в амбулаторных условиях по окончании курса лечения показало улучшение психических функций, достоверное снижение тяжести инсульта к моменту окончания исследования уменьшением выраженности соматовегетативных проявлений – головной боли, головокружения [6].

Цереброваскулярные эффекты комбинированных производных ГАМК. В 1969 г. Всесоюзным научно-исследовательским витаминным институтом был синтезирован пикамилон, являющийся по химической структуре **N-никотиноильным производным ГАМК** (сочетанием молекулы гамма-аминомасляной кислоты и никотиновой кислоты). Препарат был внедрен в ме-

дицинскую практику в 1986 г. К настоящему времени накоплен достаточно большой опыт его клинического применения, свидетельствующий о выраженных цереброваскулярных свойствах препарата в сочетании с ноотропным и транквилизирующим действием. Э.А. Бендилов и соавт. [8], Г.В. Ковалев [18] и И.Д. Сапегин и соавт. [32] считали, что эти эффекты обусловлены центральным депримирующим влиянием на нейронные механизмы регуляции кровообращения. Очевидно, сосудистые и психотропные эффекты пикамилаона усилены за счет включения в структуру молекулы ГАМК никотиновой кислоты, оказывающей прямое миорелаксирующее действие на стенку сосудов и улучшающей фармакокинетические свойства ГАМК.

В дозе 10 мг/кг (внутривенно) пикамилон вызывает увеличение мозгового кровотока у бодрствующих и наркотизированных кошек, понижает тонус и угнетает рефлекторные реакции сосудов в системах каротидных и вертебробазиллярных артерий, оказывает депримирующее влияние на изменение кровоснабжения мозга во время формирования прессорного вазомоторного рефлекса, вызванного раздражением афферентных волокон большеберцового нерва, увеличивает функциональную устойчивость сосудов мозга к повышению артериального давления. Исследование ГАМК-ергического механизма цереброваскулярного эффекта пикамилаона показало, что, в реализации данного эффекта важную роль играет влияние препарата на проводимость хлорного канала ГАМК_A-рецептора [11, 28, 35].

Учитывая положительный опыт создания пикамилаона, химиками были модифицированы структуры наиболее активных аналогов ГАМК (фенибута, карфедона, толибута, мефебута и фепирона) путем химического связывания с органическими кислотами (лимонной, янтарной, яблочной, щавелевой, глутаминовой, никотиновой, феруловой) для формирования новых солей и композиций.

Наиболее активной оказалась комбинация фенибута и лимонной кислоты – цитрокард, который повышает уровень мозгового кровотока на 17% от исходного на 30 мин после введения, в условиях тотальной ишемии головного мозга способствует существенному сохранению параметров мозгового кровотока, ограничивает явления постишемической гиперперфузии и восстанавливает уровень мозгового кровотока практически до исходного уровня к 60 мин наблюдения [5, 10].

Лекарственная композиция, содержащая пироглутаминовую кислоту и пирролидон в соотношении 1:1 улучшает кровоснабжение мозга у интактных животных (крыс и кошек), вызывает значительное улучшение состояния микроциркуляции в коре большого мозга у крыс через 20–30 мин после глобального преходящего ишемического поражения мозга. При этом не наблюдается корреляционной зависимости между изменениями уровня мозгового кровотока и системного артериального давления, что свидетельствует о

том, что усиление кровоснабжения мозга под влиянием композиции обусловлено ее непосредственным действием на тонус мозговых сосудов, и не связано с изменениями перфузионного давления [21]. Лекарственная комбинация пирролидона с пироглутаминовой кислотой (по 20 мг/кг каждого из компонентов), вызывает у животных с геморрагическим поражением мозга увеличение локального мозгового кровотока в коре головного мозга сразу после введения, которое через 10–15 мин достигает максимальных величин ($30 \pm 8,9\%$) [20].

В течение последних лет внимание исследователей привлекают ГАМК-содержащие нейрOLIпины – нейрOактивные липиды – конъюгаты ГАМК и полиненасыщенных жирных кислот, ввиду их высокой биологической, в том числе и цереброваскулярной активности. Было обнаружено, что конъюгат ГАМК с докозагексаеноилдофамином и ГАМК с арахидоновой кислотой вызывают дозозависимое, медленно развивающееся увеличение локального мозгового кровотока в условиях глобальной преходящей ишемии мозга, обусловленного прямым воздействием на ГАМК_A-рецепторы и понижением тонуса церебральных сосудов [13, 19]. Конъюгат ГАМК с докозагексаеноилдофамином в большинстве опытов вызывает существенное увеличение локального церебрального кровотока у крыс, перенесших геморрагическое поражение головного мозга. Увеличение кровотока в среднем составляет $34 \pm 4,5\%$. Цереброваскулярный эффект конъюгата ГАМК начинает развиваться через 20–30 мин после введения, достигает максимальных значений спустя 40–60 мин и продолжает оставаться значительно выше исходного уровня в течение 90 минут наблюдения, практически не оказывая влияния на уровень артериального давления [13, 22].

Таким образом, в физиологических условиях уровень адекватного кровоснабжения мозга обеспечивается совокупностью регуляторных механизмов: миогенного, нейрогенного и метаболического, обеспечивающих поддержание собственного внутрицеребрального гомеостаза. Возникновение патологических процессов в мозге связано с нарушениями нервной регуляции мозговых сосудов, расстройствами ауторегуляции церебрального кровотока, изменениями биохимических свойств крови и др. Изучение роли фармакологических веществ в регуляции мозгового кровообращения может создать возможности для разработки новых лекарственных препаратов и терапевтических стратегий лечения цереброваскулярных и нейродегенеративных заболеваний.

Литература

- Акопян, В.П. О механизмах действия ГАМК, пирacetама и мусцимола на мозговое кровообращение / В.П. Акопян // Фармакология производных ГАМК. – Тарту, 1983. – С. 4.
- Акопян, В.П. О некоторых механизмах действия пирacetама на мозговое кровообращение / В.П. Акопян, Л.С. Бадалян // Фармакол. и токсикол. – 1987. – № 1. – С. 38–41.
- Акопян, В.П. Мозговое кровообращение в условиях гипокинезии под влиянием гиперкапнии, гипотонии, ГАМК и нейросенсорного раздражения / В.П. Акопян [и др.] // Эксперим. и клинич. фармакология. – 1995. – Т. 58, № 4. – С. 23–25.
- Акопян, В.П. Участие системы ГАМК в адаптационной перестройке мозгового кровообращения в условиях гипокинезии / В.П. Акопян // Эксперим. и клинич. Фармакология. – 2003. – Т. 66, № 3. – С. 4–8.
- Багметов, М.Н. Влияние нового производного ГАМК РГПУ-147 на выживаемость животных и на скорость мозгового кровотока в условиях гипоксии и глобальной ишемии головного мозга крыс / М.Н. Багметов [и др.] // Успехи современного естествознания. – М.: Академия естествознания, 2004. – № 12. – С. 34–35.
- Белоусов, Ю.Б. Фенотропил – ноотропный препарат нового поколения / Ю.Б. Белоусов, М.А. Мухина // Качественная клиническая практика. – 2005. – № 3. – С. 1–9.
- Бельская, Г.Н. Опыт применения фенотропила при лечении больных в остром периоде инфаркта головного мозга / Г.Н. Бельская [и др.] // Атмосфера. Нервные болезни. – 2005. – № 1. – С. 25–28.
- Бендиков, Э.А. О влиянии гамма-аминомасляной кислоты, никотиноил – аминомасляной кислоты и ее этилового эфира на центральные процессы формирования сосудодвигательных рефлексов / Э.А. Бендиков, Л.М. Шмуйлович, В.М. Копелевич // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1972. – Т. 73, № 1. – С. 65–69.
- Бойко, А.Н. Опыты применения фенотропила при лечении амбулаторных больных в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта / А.Н. Бойко [и др.] // Журн. Невролог. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 2006. – Т. 5. – С. 58–60.
- Бородкина, Л.Е. Нейропротекторные свойства механизм действия новых производных аналогов гамма-аминомасляной кислоты: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук / Л.Е. Бородкина. – Волгоград, 2009. – 50 с.
- Гаевый, М.Д. Фармакологи и клиническое применение нейрOактивных аминокислот и их аналогов / М.Д. Гаевый, Г.В. Ковалев // Тр. ВГМИ. – 1985. – Т. 37, вып. 5. – С. 183–192.
- Герасимова, М.М. Клинико-иммунологические аспекты влияния фенотропила на последствия церебрального инсульта / М.М. Герасимова, Л.В. Чичановская, Л.А. Слезкина // Журн. невролог. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 2005. – Т. 5. – С. 63–64.
- Гнездилова, А.В. Цереброваскулярные эффекты конъюгата ГАМК с арахидоновой кислотой в условиях раздельной и сочетанной сосудистой патологии мозга и сердца / А.В. Гнездилова [и др.] // Экспер. и клин. фармакол. – 2011. – Т. 74, № 8. – С. 28–31.
- Густов, А.В. Фенотропил в лечении дисциркуляторной энцефалопатии / А.В. Густов [и др.] // Журн. невролог. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 2006. – № 3. – С. 52–53.
- Данилов, В.И. Влияние димефосфона, сермиона и пирacetама на реактивность церебральных сосудов, на локальный мозговой кровоток и напряжение кислорода в тканях мозга / В.И. Данилов, А.В. Горожанин, И.А. Студенцова // Эксперим. и клин. фармакол. – 1994. – № 2. – С. 19–22.
- Захаров, В.В. Медикаментозная терапия деменций / В.В. Захаров, И.В. Дамулин, Н.Н. Яхно // Клин. фармакол. и терапия. – 1994. – Т. 3, № 4. – С. 69–75.
- Кулайб Али, А.А. Влияние таурина на мозговое кровообращение в постишемическом периоде: автореф. дисс. ... канд. фарм. наук / А.А. Кулайб Али // Пятигорск, 2009. – 23 с.
- Ковалев, Г.В. Ноотропные средства / Г.В. Ковалев. – Волгоград: Нижне-Волжское книжное издательство, 1990. – 368 с.
- Курдюмов, И.Н. Цереброваскулярные эффекты ГАМК-ергических веществ в условиях геморрагического и ишемического поражений мозга: автореф. дисс. ... канд. биол. наук / И.Н. Курдюмов. – Москва, 2009. – 23 с.
- Лукач, О.И. Вплив ноофену на психоемоційну діяльність і церебральну геодинаміку у хворих, що перенесли ішемічний інсульт / О.И. Лукач, В.В. Кузнецов // Український вісник психоневрології. – 2003. – Т. 11, вып. 2 (35). – С. 87–89.

21. Лунышина, Е.В. Нейропротекторные свойства пироглутаминовой кислоты в сочетании с пирролидоном / Е.В. Лунышина [и др.] // Экспер. и клин. фармакол. – 2003. – Т. 66, № 1. – С. 20–22.
22. Макаров, В.А. Цереброваскулярные и антиагрегационные эффекты конъюгата ГАМК с докозагексаноилдофамином / В.А. Макаров [и др.] // Экспер. и клин. фармакол. – 2008. – № 4. – С. 26–29.
23. Мелконян, К.В. Фундаментальные исследования как основа создания лекарственных средств / К.В. Мелконян, А.С. Канаян, Г.А. Геворкян // Тез. докл. I-го съезда Росс. научн. общ. фармакологов. – Волгоград. – 1995. – С. 275.
24. Мехилане, Л.С. Фармакология и клиника фенибута / Л.С. Мехилане, Л.К. Ряго, Л.Х. Алликетс. – Тарту: Изд-во ТГУ, 1990. – С. 26–33.
25. Мирзоян, Р.С. К вопросу о механизме цереброваскулярного эффекта пирасетама / Р.С. Мирзоян, Т.С. Ганьшина // Бюл. эксперим. биологии. – 1985. – № 1. – С. 64–66.
26. Мирзоян, Р.С. Пути фармакологической регуляции мозгового кровообращения / Р.С. Мирзоян // Эксперим. и клин. фармакология. – 1995. – Т. 58, № 4. – С. 3–7.
27. Мирзоян, Р.С. Нейропротекторные и цереброваскулярные эффекты ГАМК-миметиков / Р.С. Мирзоян // Эксперим. и клин. фармакология. – 2003. – Т. 66, № 2. – С. 53–56.
28. Мирзоян, Р.С. Изыскание и изучение новых цереброваскулярных и противомигреневых средств / Р.С. Мирзоян [и др.] // Бюл. Сиб. мед. – 2006. – Прилож. 2. – С. 55–57.
29. Мирзоян, С.А. Влияние гамма-аминомасляной кислоты на мозговое кровообращение / С.А. Мирзоян, В.П. Акопян. – Ереван, 1985. – 124 с.
30. Мирзоян, С.А. Влияние пирролидона-2 на мозговое кровообращение / С.А. Мирзоян, М.Б. Ордян, М.Г. Баласанян // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1987. – Т. 103, № 1. – С. 64–65.
31. Погорелый, В.Е. Влияние литиевых производных ГАМК на кровообращение и некоторые показатели метаболизма в головном мозге в условиях ишемии / В.Е. Погорелый [и др.] // Эксперим. и клин. фармакология. – 1995. – Т. 58, № 5. – С. 19–21.
32. Сапегин, И.Д. Влияние пикамилона и фенибута на кровоснабжение головного мозга в условиях покоя и при гравитационных воздействиях / И.Д. Сапегин, А.И. Бекетов // Эксперим. и клин. фармакология. – 1993. – № 1. – С. 28–31.
33. Семьянов, А.В. ГАМК-ергическое торможение в ЦНС: типы ГАМК-рецепторов и механизмы тонического ГАМК-опосредованного тормозного действия / А.В. Семьянов // Нейрофизиология. – 2002. – Т. 34, № 1. – С. 82–92.
34. Сергеев, П.В. Рецепторы / П.В. Сергеев, Н.Л. Шимановский, В.И. Петров. – М.: Волгоград, 1999. – 638 с.
35. Середенин, С.Б. ГАМК-ергический механизм цереброваскулярного и нейропротекторного эффектов афобазола и пикамилона / С.Б. Середенин [и др.] // Эксперимент. и клин. фармакология. – 2005. – Т. 68, № 1. – С. 20–24.
36. Тюренков, И.Н. Влияние гамма-аминомасляной кислоты на функциональную устойчивость мозгового кровообращения / И.Н. Тюренков // Тез. докл. Республик. конф. «Вопросы регуляции мозгового кровообращения». – Кишинев, 1983. – С. 101–103.
37. Тюренков, И.Н. Фармакологическое исследование вазоактивных свойств аналогов гамма-аминомасляной кислоты: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук / И.Н. Тюренков. – Казань, 1987. – 33 с.
38. Attwell, D. The neural basis of functional brain imaging signals / D. Attwell, C. Iadecola // Trends in neurosciences. – 2002. – Vol. 25, № 12. – P. 621–625.
39. Bali, B. Visualization of stress-responsive inhibitory circuits in the GAD65-eGFP transgenic mice / B. Bali [et al.] // Neurosci. lett. – 2005. – Vol. 380, № 1–2. – P. 60–65.
40. Bayliss, W.M. On the local reactions of the arterial wall to changes of internal pressure / W.M. Bayliss // Journal of physiology. – 1902. – Vol. 28, № 3. – P. 220–231.
41. Benagiano, V. GABA immunoreactivity in the human cerebellar cortex: a light and electron microscopical study / V. Benagiano [et al.] // Histochem j. – 2001. – Vol. 33, № 9–10. – P. 537–543.
42. Blanco, V.M. Tone-dependent vascular responses to astrocyte-derived signals / V.M. Blanco, J.E. Stern, J.A. Filosa // Am. j. physiol. heart circ. physiol. – 2008. – Vol. 294, № 6. – P. 2855–2863.
43. Boehm, S.L. Delta-subunit containing GABAA receptor knockout mice are less sensitive to the actions of 4,5,6,7-tetrahydroisoxazolo-[5,4-c]pyridin-3-ol / S.L. Boehm [et al.] // Eur. j. pharmacol. – 2006. – Vol. 17, № 541 (3). – P. 158–162.
44. Brian, J.E. Recent insights into the regulation of cerebral circulation / J.E. Brian, F.M. Faraci, D.D. Heistad // Clinical and experimental pharmacology and physiology. – 1996. – Vol. 23, № 6–7. – P. 449–457.
45. Bruno, C. Revisiting the role of neurons in neurovascular coupling / C. Bruno, H. Edith // Front neuroenergetics. – 2010. – Vol. 2, № 9. – P. 1–17.
46. Caesar, K. Modification of activity-dependent increases in cerebellar blood flow by extracellular potassium in anaesthetized rats / K. Caesar [et al.] // J. physiol. – 1999. – Vol. 1, № 520 (Pt 1). – P. 281–292.
47. Campbell, W.B. Epoxyeicosatrienoic acids and endothelium-dependent responses / W.B. Campbell, I. Fleming // Pflugers arch. – 2010. – Vol. 459, № 6. – P. 881–895.
48. Carmignoto, G. The contribution of astrocyte signalling to neurovascular coupling / G. Carmignoto, M. Gómez-Gonzalo // Brain res. rev. – 2010. – Vol. 63, № 1–2. – P. 138–148.
49. Cetas, J.S. Brainstem control of cerebral blood flow and application to acute vasospasm following experimental subarachnoid hemorrhage / J.S. Cetas [et al.] // Neuroscience. – 2009. – Vol. 6, № 163 (2). – P. 719–729.
50. Chaudhry, F.A. The vesicular GABA transporter, VGAT, localizes to synaptic vesicles in sets of glycinergic as well as GABAergic neurons / F.A. Chaudhry, [et al.] // J. neurosci. – 1998. – Vol. 18, № 23. – P. 9733–9750.
51. Davis, M.J. Signaling mechanisms underlying the vascular myogenic response / M.J. Davis, M.A. Hill // Physiological reviews. – 1999. – Vol. 79, № 2. – P. 387–423.
52. Drake, C.T. The role of neuronal signaling in controlling cerebral blood flow / C.T. Drake, C. Iadecola // Brain lang. – 2007. – Vol. 102, № 2. – P. 141–152.
53. Edvinsson, L. GABA dilates cerebral arteries in vitro and increases regional cerebral blood flow in vivo / L. Edvinsson [et al.] // Brain research bulletin. – 1980. – Vol. 5, Suppl. 2. – P. 335–339.
54. Edvinsson, L. Cerebral Blood Flow and Metabolism / L. Edvinsson, E. MacKenzie, J. McCulloch. – New York.: Raven press. – 1993. – 186 p.
55. Enager, P. Pathway-specific variations in neurovascular and neurometabolic coupling in rat primary somatosensory cortex / P. Enager [et al.] // J. cerebr. blood flow metab. – 2009. – Vol. 29, № 5. – P. 976–986.
56. Fergus, A. GABAergic regulation of cerebral microvascular tone in the rat / A. Fergus, K.S. Lee // Journal of cerebral blood flow & metabolism. – 1997. – Vol. 17. – P. 992–1003.
57. Franklin, T.R. Modulation of resting brain cerebral blood flow by the GABA B agonist, baclofen: A longitudinal perfusion fMRI study / T.R. Franklin [et al.] // Drug alcohol depend. – 2011. – Vol. 1, № 117 (2–3). – P. 176–183.
58. Girouard, H. Astrocytic endfoot Ca²⁺ and BK channels determine both arteriolar dilation and constriction / H. Girouard [et al.] // Proc. natl. acad. sci. USA. – 2010. – Vol. 107. – P. 3811–3816.
59. Gokina, N.I. Effects of Rho kinase inhibition on cerebral artery myogenic tone and reactivity / N.I. Gokina [et al.] // Journal of applied physiology. – 2005. – Vol. 98, № 5. – P. 1940–1948.
60. Golding, E.M. Endothelium-derived hyperpolarizing factor in the brain: a new regulator of cerebral blood flow? / E.M. Golding [et al.] // Stroke. – 2002. – Vol. 33, № 3. – P. 661–663.

61. Gordon, G.R. Brain metabolism dictates the polarity of astrocyte control over arterioles / G.R. [et al.] // *Nature*. – 2008. – Vol. 11, № 456 (7223). – P. 745–749.
62. Harder, D.R. Pressure-induced myogenic activation of cat cerebral arteries is dependent on intact endothelium / D.R. Harder // *Circulation research*. – 1987. – Vol. 60, № 1. – P. 102–107.
63. Harvey, V.L. Evidence that GABA rho subunits contribute to functional ionotropic GABA receptors in mouse cerebellar Purkinje cells / V.L. Harvey [et al.] // *J. physiol.* – 2006. – 577 (Pt 1). – P. 127–139.
64. Heiss, W.D. Effect of piracetam on cerebral glucose metabolism in AD as measured by PET / W.D. Heiss [et al.] // *J. cereb. blood flow metab.* – 1988. – Vol. 8. – P. 613–617.
65. Jackson, P.A. Myogenic response and wall mechanics of arterioles / P.A. Jackson, B.R. Duling // *American journal of physiology*. – 1989. – Vol. 257, № 4. – P. 1147–1155.
66. Kirber, M.T. Stretch-activated ion channels in smooth muscle: a mechanism for the initiation of stretch-induced contraction / M.T. Kirber, J.V.Jr. Walsh, J.J. Singer // *Pflugers archiv*. – 1988. – Vol. 412. – P. 339–345.
67. Kocharyan, A. Specific subtypes of cortical GABA interneurons contribute to the neurovascular coupling response to basal forebrain stimulation / A. Kocharyan [et al.] // *Cereb. blood flow metab.* – 2008. – Vol. 28. – P. 221–231.
68. Koehler, R.C. Astrocytes and the regulation of cerebral blood flow / R.C. Koehler R.J. Roman, D.R. Harder // *Trends neurosci.* – 2009. – Vol. 32, № 3. P. 160–169.
69. Krause, D.N. GABA receptors in bovine cerebral blood vessels: binding studies with [3H] muscimol / D.N. Krause [et al.] // *Brain research*. – 1980. – Vol. 185, Issue 1, 3. – P. 51–57.
70. Leithner, C. Pharmacological uncoupling of activation induced increases in CBF and CMRO(2) / C. Leithner [et al.] // *J. cereb. blood flow metab.* – 2010. – Vol. 30. – P. 311–322.
71. Lin, A.L. Time-dependent correlation of cerebral blood flow with oxygen metabolism in activated human visual cortex as measured by fMRI / A.L. [et al.] // *Neuroimage*. – 2009. – Vol. 1, № 44 (1). – P. 16–22.
72. Lok, J. Cell-cell signaling in the neurovascular unit / J. Lok [et al.] // *Neurochemical research*. – 2007. – Vol. 32, № 12. – P. 2032–2045.
73. Masamoto, K. Brain tissue oxygen consumption and supply induced by neural activation: determined under suppressed hemodynamic response conditions in the anesthetized rat cerebral cortex / K. Masamoto [et al.] // *Adv. exp. med. biol.* – 2009. – Vol. 645. – P. 287–292.
74. Nishimura, J. Increases in cerebral blood flow in rat hippocampus after medial septal injection of naloxone / J. Nishimura, Y. Endo, F. Kimura // *Stroke*. – 1992. – Vol. 23. – P. 1325–1329.
75. Piché, M. Modulation of somatosensory-evoked cortical blood flow changes by GABAergic inhibition of the nucleus basalis of Meynert in urethane-anaesthetized rats / M. Pich [et al.] // *The journal of physiology*. – 2010. – Vol. 588. – P. 2163–2171.
76. Roy C.S. On the Regulation of the Blood-supply of the Brain / C.S. Roy, C.S. Sherrington // *J. physiol.* – 1890. – Vol. 11, № 1–2. – P. 85–108.
77. Simard, M. Signaling at the gliovascular interface / M. Simard [et al.] // *Journal of neuroscience*. – 2003. – Vol. 23, №. 27. – P. 9254–9262.
78. Stockmans, F. Inhibitory effect of piracetam on platelet-rich thrombus formation in an animal model / F. Stockmans [et al.] // *Thromb. haemost.* – 1998. – Vol. 79, № 1. – P. 222–227.
79. Vaucher, E. GABA neurons provide a rich input to microvessels but not nitric oxide neurons in the rat cerebral cortex: a means for direct regulation of local cerebral blood flow / E. Vaucher [et al.] // *Comp. neurol.* – 2000. – Vol. 29, № 421 (2). – P. 161–171.
80. Zhang, Y.A. novel method to determine the localization of high and low affinity GABA transporters to the luminal and antiluminal membranes of brain capillary endothelial cells / Y. Zhang, G. Liu // *Brain res. brain res. protoc.* – 1999. – Vol. 4. – P. 288–294.
81. Zheng, H. Detection of GABAA alpha 2 mRNA in rat cochlear spiral neuron with in situ hybridization / H. Zheng [et al.] // *Sichuan. da. xue. xue. bao. yi. xue. ban.* – 2004. – Vol. 35, № 2. – P. 182–187.
82. Waeber, C. Migraine as an inflammatory disorder / C. Waeber, M.A. Moskowitz // *Neurology*. – 2005. – Vol. 64, № 10. – P. 9–15.
83. Wu, Y.T. Beneficial response to gabapentin portraying with interval change of brain SPECT imaging in a case with failed back surgery syndrome / Y.T. Wu [et al.] // *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. – 2011. – Vol. 36, № 4. – P. 525–528.

V.N. Perfilova, L.E. Borodkina

Participation of gamma-amino-butyric-ergic system in the regulation of cerebral blood flow

Abstract. This review presents data, which indicate the involvement of gamma-amino-butyric-ergic system in the regulation of cerebral blood flow via direct effect on gamma-amino-butyric-ergic receptors of the vascular wall and by the central mechanisms associated with the antiadrenergic effects. It is shown that the stimulation of individual cortical gamma-amino-butyric interneurons leads to a local decrease of vascular tone or constriction of the cerebral vessels. The nitric oxide synthase – positive gamma-amino-butyric acid interneurons of the cerebellum, releasing through membrane of their shoots nitric oxide and gamma-amino-butyric acid, have the powerful relaxing effect on blood vessels. gamma-amino-butyric-ergic promotes dilation of cerebral blood vessels in the hippocampus and rostral ventrolateral medulla. Linear derivatives of gamma-amino-butyric acid – lithium hydroxybutyrate, N,N- bis [2,6-pyridinecarbonyl]- gamma-amino-butyric acid and lithium salt of N- acetyl- gamma-amino-butyric acid, phenibut, gabapentin prevent the development of post-ischemic cerebrovascular phenomena – hyperemia and delayed unrestoration of cerebral blood flow, increase its functional stability of significant fluctuations of systemic blood pressure, improve microcirculation. Cyclic derivatives of gamma-amino-butyric acid – piracetam and its analogs phepirone and carphedon (phenotropil) improve cerebral blood flow in experiments and clinical practice and restore disfunction of the central nervous system after ischemic stroke. Cerebrovascular effects of combined gamma-amino-butyric acid derivatives – picamilon, citrokard, medicinal compositions comprising pyroglutamine acid and pyrrolidone, conjugates of gamma-amino-butyric acid and polyunsaturated fatty acids consist increase of the level of local cerebral blood flow in condition of ischemic and hemorrhagic brain damage of animals, limiting phenomena of post-ischemic hyperperfusion.

Key words: gamma-amino-butyric acid derivatives, regulation of cerebral blood flow, ischemic and hemorrhagic brain damage, central nervous system, local cerebral blood flow, postischemic hyperperfusion.

Контактный телефон: +7-905-394-54-51; e-mail: vnperfilova@mail.ru