

НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫЕ И ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫЕ ЭФФЕКТЫ ГАМК-МИМЕТИКОВ

Р. С. Мирзоян¹

ВВЕДЕНИЕ

По инициативе и при активной поддержке В. В. Закусова в конце 60-х годов минувшего столетия в Институте фармакологии АМН СССР были начаты исследования по фармакологии мозгового кровообращения. В центре внимания научных интересов В. В. Закусова на протяжении многих лет была фармакология системы ГАМК. Достаточно вспомнить его исследования о роли ГАМК в механизме действия бензодиазепиновых анксиолитиков [65] и систематическое изучение и внедрение в медицинскую практику производных ГАМК — натрия оксипутирата и пикамилона [3, 4]. В связи с этим данная статья посвящается развитию этого направления, в частности, участию ГАМК-ергических механизмов в нейропротекции и регуляции мозгового кровообращения.

В структуре расстройств мозгового кровообращения значительный удельный вес принадлежит ишемическим поражениям мозга. Поэтому одной из важнейших задач современной фармакологии является решение проблемы фармакотерапии ишемического инсульта и других ишемических поражений мозга.

Известно, что при ишемическом инсульте некротический участок мозга окружен зоной с резко сниженным уровнем кровоснабжения, которая получила название “полутени” [“penumbra”]. Эта область представляет наибольший интерес для фармакологов, так как, воздействуя на эту зону, можно ограничить участок некроза, восстановив здесь кровоснабжение, метаболизм, функцию. В последние годы при обсуждении вопросов лечения ишемического инсульта используется термин нейропротекторное действие, под которым, в основном, подразумевают воздействие на сложный каскад биохимических процессов, протекающих в ишемизированном мозге [33, 37]. При этом не уделяется внимание проблеме обеспечения необходимого кровоснабжения пораженной области мозга. Вместе с тем без адекватного кровоснабжения мозга нельзя представить восстановление метаболических, и, следовательно, функциональных способностей головного мозга. Восстановление кровоснабжения ишемизированного мозга [реперфузия] необходимо даже несмотря на появление соединений с активными формами кислорода, которые могут оказывать негативное влияние на метаболические процессы ишемизированного мозга.

В течение последних десятилетий основное внимание исследователей было уделено роли возбуждающих нейромедиаторных аминокислот в патогенезе ишемического инсульта. Этому способствовало выявление нейротоксического действия глутамата и повышение его содержания во внеклеточном пространстве во время ишемии мозга. Был получен конкурентный антагонист NMDA-рецепторов МК-801 [дизоцилпин], который проявляет нейропротекторные свойства, защищая мозг от ишемического поражения. Затем появился ряд антагонистов глутаматных рецепторов, которые в эксперименте оказывают положи-

тельное влияние при ишемии мозга. Однако, к сожалению до настоящего времени эти соединения не получили применение в клинической практике из-за нежелательных побочных эффектов, обусловленных их воздействием на центральную нервную систему.

Наряду с этим на протяжении многих лет успешно разрабатывается другое направление фармакотерапии ишемических поражений мозга, которое связано с воздействием на систему ГАМК. Это обусловлено участием ГАМК в управлении тонусом сосудов мозга [12, 45] и в регуляции тормозных процессов в центральной нервной системе для уравнивания баланса между возбуждающими и тормозными процессами [33, 39, 44].

Влияние ГАМК, агонистов и модуляторов ГАМК_A-рецепторов на кровоснабжение мозга

В середине 60-х годов 20-го века С. А. Мирзояном и В. П. Акопяном [12] была выявлена способность ГАМК увеличивать кровоснабжение мозга, понижая тонус церебральных сосудов. Далее в сосудах мозга, в отличие от экстракраниальных сосудов, были выявлены ГАМК и ферменты, синтезирующие и метаболизирующие ГАМК [16 – 18].

Эти данные послужили основанием для систематического изучения влияния ГАМК и ее производных на мозговое кровообращение. Показано, что антагонисты ГАМК-рецепторов бикикуллин и пикротоксин устраняют цереброваскулярные эффекты ГАМК [28, 29]. В пияльных артериях выявлен высокий аффинитет связывания агониста ГАМК_A-рецепторов мусцимола с одноименными рецепторами [36].

Учитывая существенную роль ГАМК в регуляции мозгового кровообращения были синтезированы новые ее производные и одно из них, сочетающее в одной молекуле ГАМК и никотиновую кислоту получило название пикамилон [4, 5]. Пикамилон оказывает выраженное влияние на мозговое кровообращение, понижая тонус сосудов мозга [8]. Под влиянием пикамилона отмечается угнетение рефлекторных спазмов мозговых сосудов адренергической природы. Следовательно, пикамилон оказывает влияние на тонус мозговых сосудов непосредственно и через центральные механизмы регуляции мозгового кровообращения [45]. В настоящее время пикамилон применяется в медицинской практике в качестве средства, улучшающего мозговое кровообращение.

Изучение цереброваскулярного действия эндогенного циклического производного ГАМК — пирролидона позволило выявить его способность усиливать кровоснабжение мозга [6, 19]. Цереброваскулярный эффект пирролидона реализуется через ГАМК_A-рецепторы, так как в условиях блокады бикикуллином одноименных рецепторов указанный эффект не проявляется [19].

Система ГАМК и ишемическое поражение мозга

В литературе имеются сообщения о том, что при ишемических поражениях в ткани мозга возрастает содержание ГАМК. Это было выявлено при окклюзии каротидных артерий в нервной и сосудистой ткани мозга [13]. Далее было показано увеличение содержания ГАМК в

¹ ГУ НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН, Москва, 125315, ул. Балтийская, 8.

ткани мозга при использовании моделей глобальной ишемии [42, 47, 54], локальной перманентной и преходящей ишемии мозга [34, 48], а также использовании фотохимической модели инсульта [23, 24].

Однако, согласно данным А. R. Green и соавт. [32], перманентная окклюзия средней мозговой артерии у мышей не вызывает усиления скорости синтеза ГАМК в ипсилатеральном полушарии. Это позволяет авторам полагать, что ишемическое поражение мозга не усиливает ГАМК-ергическую функцию [33].

Известно, что в центральной нервной системе широко представлены ГАМК_A-рецепторы, которые принимают участие как в реализации тормозных ГАМК-ергических процессов, так и сосудистых эффектах ГАМК. Характерно, что агонисты именно ГАМК_A-рецепторов обладают выраженной нейропротекторной активностью. Так, мусцимол, являясь эффективным и избирательным агонистом ГАМК_A-рецепторов [52], обладает выраженной цереброваскулярной и нейропротекторной активностью. Последнее продемонстрировано в опытах с использованием модели глобальной ишемии [58], ишемии с помощью микросфер [40, 41], а также преходящей окклюзии средней мозговой артерии [39].

Нейропротекторными свойствами обладает и другой агонист ГАМК_A-рецепторов фелбамат, который проявляет этот эффект на модели глобальной ишемии у песчанок [55, 56].

Получены убедительные доказательства нейропротекторной активности клонетиазола, который является модулятором ГАМК_A-рецепторного комплекса [30, 33]. Об этом свидетельствуют опыты с глобальной ишемией у песчанок [27, 53], у крыс [62], с использованием фотохимической модели фокальной ишемии мозга [24, 31, 57], а также при перманентной и обратимой окклюзии средней мозговой артерии [39, 59 – 61]. Показано также, что клонетиазол и ГАМК блокируют вызванное ишемией мозга высвобождение глутамата [46]. Плацебо-контролируемые испытания показали эффективность клонетиазола у больных с инсультом мозга [33].

Вместе с тем модулятор ГАМК_A-рецепторного комплекса бензодиазепиновый анксиолитик диазепам при введении после глобальной ишемии мозга защитный эффект не оказывает [50, 51, 64]. Однако при предварительном введении в опытах с глобальной ишемией у песчанок диазепам проявляет нейропротекторные свойства [58]. Здесь уместно отметить, что диазепам не улучшает мозговое кровообращение, так как вызывает значительную гипотензию [2, 9].

Нейропротекторной активностью, по-видимому, не обладает агонист ГАМК_B-рецепторов баклофен [35, 49].

Таким образом, приведенные выше данные указывают на значение ГАМК_A-рецепторов в регуляции мозгового кровообращения и защите мозга от ишемического поражения. При этом важная роль принадлежит также активации тормозных ГАМК-ергических механизмов, которая восстанавливает баланс между возбуждающими и тормозными процессами, нарушенными при ишемическом поражении мозга [39, 44]. Такое сочетание свойств ГАМК-миметиков и лежит в основе нейропротекторного действия.

В соответствии с изложенным поиск новых препаратов с нейропротекторной активностью среди веществ с ГАМК-ергическим механизмом действия следует считать весьма перспективным. Поэтому в качестве такого препа-

рата была предложена новая лекарственная композиция, содержащая пирролидон и пироглутаминовую кислоту [10, 21]. Основанием для включения в композицию указанных соединений явились следующие данные. Пирролидон и, в меньшей степени, пироглутаминовая кислота улучшают мозговое кровообращение, понижая тонус сосудов мозга [6, 15, 19]. Этот эффект пирролидона обусловлен его взаимодействием с ГАМК_A-рецепторами сосудов мозга [19]. Вместе с тем пирролидон и пироглутаминовая кислота оказывают выраженное влияние на энергетический обмен, стимулируя процесс захвата и утилизации глюкозы [15]. Пирролидон, согласно данным А. К. Сариева, Е. В. Луньшиной и В. П. Жердева, легко проникает через гемато-энцефалический барьер. Он также усиливает включение ¹⁴C-лейцина в белки ткани мозга, что в большей степени выражено на ипсилатеральной стороне окклюзии каротидной артерии [14].

Нейропротекторное действие новой лекарственной композиции, содержащей пирролидон и пироглутаминовую кислоту

Данная лекарственная композиция исследовалась при глобальной преходящей ишемии мозга, глобальной ишемии, вызванной гравитационными перегрузками [7], в условиях локальной перманентной ишемии, вызванной окклюзией средней мозговой артерии [21, 22].

Глобальную преходящую ишемию у крыс вызывали 10-минутной окклюзией каротидных артерий с одновременным снижением уровня артериального давления до 40 – 50 мм рт.ст. посредством кровопускания. Опыты показали, что цереброваскулярный эффект лекарственной композиции на фоне глобальной преходящей ишемии возрастает вдвое [7].

Было также изучено влияние указанной лекарственной композиции на выживаемость крыс в условиях ишемии, вызываемой гравитационными перегрузками [1]. Установлено, что лекарственная композиция при предварительном введении в 2 раза повышает выживаемость крыс при моделировании глобальной ишемии мозга радиальными гравитационными перегрузками [7].

Локальную перманентную ишемию мозга вызывали у крыс окклюзией левой средней мозговой артерии [22]. Для изучения нейропротекторных свойств пирролидон и пироглутаминовую кислоту вводили внутривентриально в дозе по 20 мг/кг через 30 мин после окклюзии средней мозговой артерии, а затем в этой же дозе два раза в день [21].

Динамику морфологических изменений тканей головного мозга исследовали через 6 и 30 сут после необратимой окклюзии левой средней мозговой артерии. Результаты изучения влияния пирролидона и пироглутаминовой кислоты свидетельствуют об их выраженном защитном эффекте на структурные компоненты головного мозга крыс с необратимой окклюзией средней мозговой артерии. В первую очередь следует отметить хорошую сохранность стриопаллидарной системы, которая более всего страдала у крыс с перевязкой средней мозговой артерии [11]. Кроме того, под влиянием лекарственной композиции, в отличие от контрольных опытов, зона ишемического некроза коры четко ограничена (“полутень” практически отсутствует) и характеризуется ранней реперфузией. Под влиянием исследуемых веществ нормализация мозгового кровообращения происходит в обоих полушариях [21].

С помощью ^1H ЯМР спектроскопии у крыс *in vivo* после перевязки средней мозговой артерии выявлено значимое накопление конечного продукта анаэробного гликолиза — молочной кислоты [20]. Поэтому для оценки влияния лекарственной композиции на энергетический обмен мозга исследован ее эффект на содержание лактата ишемизированного мозга. В отличие от контрольных животных у крыс, получавших лекарственную композицию, отмечается выраженное уменьшение содержания молочной кислоты [63].

При исследовании влияния пирролидона и пироглутаминовой кислоты на содержание окиси азота в мозге в условиях его локального ишемического поражения выяснилось, что композиция неодинаково влияет на содержание медиатора в ипсилатеральном и контралатеральном полушариях [21, 25, 26]. В контрольных опытах ишемия вызывала повышение содержания окиси азота в ткани мозга, выраженное в большей степени на контралатеральной стороне. На стороне перевязки после введения исследуемых соединений в различные сроки после окклюзии средней мозговой артерии не отмечаются статистически значимые изменения содержания окиси азота по сравнению с контролем. Однако в контралатеральном полушарии лекарственная композиция через 3 ч после окклюзии средней мозговой артерии вызывает понижение уровня окиси азота.

Одновременно с окисью азота в мозговой ткани крыс определяли содержание продуктов перекисного окисления липидов [21, 25]. Опыты показали, что композиция способствует понижению интенсивности перекисного окисления липидов в целом мозге в условиях ишемического поражения [21].

Таким образом, сочетанное применение пирролидона и пироглутаминовой кислоты предотвращает накопление свободных радикалов в целом мозге после перевязки средней мозговой артерии и понижает содержание NO в контралатеральном полушарии. В очаге поражения после введения композиции уровень окиси азота остается высоким, что способствует улучшению мозгового кровообращения. Однако на фоне пониженного содержания продуктов перекисного окисления липидов NO, по-видимому, не оказывает нейротоксического действия. Об этом свидетельствуют результаты исследований [43] и [38], где показано, что нейротоксичность окиси азота обусловлена образованием иона пероксинитрита вследствие связывания с пероксидом. При пониженном содержании свободных радикалов NO окисляется до иона нитрозония, который блокирует NMDA-рецепторы.

Изучение влияния пирролидона и пироглутаминовой кислоты на неврологический статус и память крыс после локальной ишемии мозга проводилось А. В. Топчаном совместно с сотрудниками лаборатории психофармакологии Института фармакологии Т. Л. Гарибовой и В. А. Крайневой. Оценка неврологического статуса показала, что после окклюзии средней мозговой артерии у 20 % животных отмечаются значительные нарушения неврологического статуса, у 65 % неврологический дефицит с легкой симптоматикой. Нарушения неврологического статуса отсутствовали у 15 % животных. Лечение крыс лекарственной композицией в течение 9 суток существенно улучшило неврологический статус, увеличив число животных с отсутствием симптомов неврологического дефицита до 65 – 70 %.

При исследовании памяти крыс с окклюзией средней мозговой артерии установлено, что при обучении крыс условной реакции пассивного избегания (УРПИ) за сутки до операции и воспроизведения рефлекса через 24 – 30 ч после окклюзии средней мозговой артерии у крыс не наблюдается нарушений рефлекса. Вместе с тем при регистрации УРПИ на 3-и, 6-е и 9-е сутки после операции показано, что крысы забывали ситуацию и все 100% животных с коротким латентным временем заходили в темный отсек. Контрольные крысы, а также животные, перенесшие ложную операцию, осуществляли УРПИ в течение всего периода наблюдения. Это свидетельствует о том, что окклюзия средней мозговой артерии приводит к развитию амнезии УРПИ.

Предложенная лекарственная композиция при применении в течение 9 сут почти полностью устраняла амнезию, вызванную локальной ишемией мозга.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные результаты свидетельствуют о выраженной нейропротекторной активности большинства агонистов и модуляторов ГАМК_A-рецепторного комплекса. Это указывает на то, что, воздействуя на систему ГАМК, можно восстанавливать кровоснабжение, метаболизм и функцию мозга. Получены результаты нейропротекторного действия мусцимола и клонетиазола. Продемонстрирована высокая эффективность лекарственной композиции, содержащей ГАМК-миметик пирролидон и пироглутаминовую кислоту. Данная композиция обладает выраженными цереброваскулярными свойствами, которые в большей степени проявляются в условиях глобальной проходящей ишемии мозга. Она оказывает выраженное защитное действие на кровоснабжение, метаболизм и функциональное состояние мозга в условиях локальной перманентной ишемии головного мозга. Пирролидон и пироглутаминовая кислота улучшают состояние микроциркуляции в мозге, ограничивают зону ишемического поражения, понижают интенсивность перекисного окисления липидов, изменяют уровень окиси азота, препятствуют накоплению в ткани мозга лактата, восстанавливают психоневрологический статус животных, нарушенный ишемическим поражением.

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований грант 01-04-48429а.

ЛИТЕРАТУРА

1. М. Д. Гаевый, Л. М. Аджиенко, Л. М. Макарова и др., *Экспер. и клин. фармакол.*, **63**(3), 63 – 64 (2000).
2. Т. С. Ганьшина, *Бюл. exper. биол.*, № 10, 439 – 442 (1980).
3. В. В. Закусов, *Фармакология центральных синапсов*, Медицина, Москва (1973).
4. В. В. Закусов, Н. В. Каверина, Э. А. Бендигов и др., *А. С. 1393428, СССР Бюл. Изобр.*, № 17 (1988).
5. Р. П. Крутликосова-Львова, М. А. Ковлер, Р. С. Мирзоян и др., *Хим.-фарм. ж.*, № 2, 252 – 255 (1989).
6. Е. В. Луньшина, Т. С. Ганьшина, Р. С. Мирзоян, *Экспер. и клин. фармакол.*, **65**(3), 3 – 5 (2002).
7. Е. В. Луньшина, Т. С. Ганьшина, Л. М. Макарова и др., *Экспер. и клин. фармакол.*, **66**(1), (2003).
8. Р. С. Мирзоян, Т. С. Ганьшина, *Фармакол. и токсикол.*, **52**(1), 23 – 26 (1989).
9. Р. С. Мирзоян, Т. С. Ганьшина, И. В. Косарев, Э. А. Бендигов, *Бюл. exper. биол.*, № 9, 305 – 308 (1980).

10. Р. С. Мирзоян, С. Б. Середенин, В. П. Акопян и др., Патент на изобретение № 2001106526 / 14(007124) РФ приоритет от 14.03.2001.
11. Р. С. Мирзоян, А. В. Топчян, А. С. Канаян и др., *Вестн. РАМН*, № 11, 46 – 51 (1998).
12. С. А. Мирзоян, В. П. Акопян, *Фармакол. и токсикол.*, № 5, 572 – 573 (1967).
13. С. А. Мирзоян, В. П. Акопян, *Бюл. экспер. биол.*, **85**(1), 45 – 48, (1978).
14. С. А. Мирзоян, М. Г. Залинян, Г. А. Геворкян и др., *Бюл. экспер. биол.*, № 11, 571 – 572 (1988).
15. С. А. Мирзоян, М. Г. Залинян, М. Г. Баласанян, А. В. Топчян, *Экспер. и клин. фармакол.*, **87**(1), 22 – 24 (1994).
16. С. А. Мирзоян, Б. А. Казарян, В. П. Акопян, *Докл. АН СССР*, **214**(2), 465 – 468 (1974).
17. С. А. Мирзоян, Б. А. Казарян, В. П. Акопян, *Докл. АН СССР*, **190**(5), 1241 – 1242 (1970).
18. С. А. Мирзоян, Б. А. Казарян, В. П. Акопян, *Докл. АН СССР*, **186**(1), 231 – 232 (1969).
19. С. А. Мирзоян, М. Б. Ордян, М. Г. Баласанян, *Бюл. экспер. биол.*, № 1, 64 – 65 (1987).
20. Н. А. Семенова, А. В. Топчян, Р. С. Мирзоян и др., *Бюл. экспер. биол.*, **128**(10), 383 – 386 (1999).
21. А. В. Топчян, *Дис. докт. мед. наук*, Москва (1998).
22. А. В. Топчян, Р. С. Мирзоян, М. Г. Баласанян, *Экспер. и клин. фармакол.*, **59**(5), 62 – 64 (1996).
23. H. A. Baldwin, J. A. Jones, A. J. Cross, and A. R. Green, *Neurodegeneration*, **2**, 139 – 146 (1993).
24. H. A. Baldwin, J. L. Williams, M. Snares, et al., *British Journal of Pharmacology*, **112**, 188 – 194 (1994).
25. V. Bashkatova, A. Topchyan, R. Mirzoyan, et al., *7th Int. Symp. on Pharmacol. Of Cerebral Ischemia*, Marburg, Germany, July 27 – 29, RAD9 (1998a).
26. V. Bashkatova, A. Vanin, V. Mikoyan, et al., *J. Neurochem.*, **v.71**, Suppl.1, 38 (1998b).
27. A. J. Cross, J. A. Jones, and M. Snares, *Brit. J. Pharmacol.*, **114**, 1625 – 1630 (1995).
28. L. Edvinsson and D. N. Krause, *Brain Res.*, **173**, 89 – 97 (1979).
29. M. Fujiwara, I. Muramatsu, and S. Shibata, *Brit. J. Pharmacol.*, **55**, 561 – 562 (1975).
30. A. R. Green, *Pharmacology and Therapeutics*, **80**, 123 – 147 (1998).
31. A. R. Green and A. J. Cross, *Neuroscience Letters*, **173**, 27 – 30 (1994).
32. A. R. Green, A. J. Cross, M. F. Snape, and R. J. De Souza, *Neuroscience Letters*, **138**, 141 – 144 (1992).
33. A. R. Green, A. H. Hainworth, and D. A. Jackson, *Neuropharmacology*, **39**, 1483 – 1494 (2000).
34. H. Hagberg, A. Lehmann, M. Sandberg, et al., *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, **5**, 413 – 419 (1985).
35. C. Jackson-Friedman, P. D. Lyden, S. Nunez, et al., *Experimental Neurology*, **147**, 346 – 352 (1997).
36. D. N. Krause, E. Wong, Ph. Degener, and E. Roberts, *Brain Res.*, **185**, 51 – 57 (1980).
37. T. Kristian and B. K. Siesjo, *Stroke*, **29**, 705 – 718 (1998).
38. S. A. Lipton, Y – B. Choi, Z – H. Pan, et al., *Nature*, **364**, 626 – 632 (1993).
39. P. D. Lyden, *International Review of Neurobiology*, **40**, 233 – 258 (1997).
40. P. D. Lyden and B. Hedges, *Stroke*, **23**, 1463 – 1469 (1992).
41. P. D. Lyden and L. Lonzo, *Stroke*, **25**, 189 – 196 (1994).
42. T. Mainprize, A. Shuaib, and S. Ijaz, *Neurochemical Research*, **20**, 957 – 961 (1995).
43. O. Manzoni, L. Prezean, P. Marin, et al., *Neuron*, **v. 8**, 653 – 662 (1992).
44. B. Meldrum, *Cerebrovascular and Brain Metabolism Reviews*, **2**, 27 – 57 (1990).
45. R. S. Mirzoyan, *Russian J. Exp. Clin. Pharmacol.*, **1**, 11 – 15 (1997).
46. R. M. Nelson, A. R. Green, D. G. Lambert, et al., *Brit. J. Pharmacol.*, **130**, 1124 – 1130 (2000).
47. J. W. Phillis, L. M. Perkins, M. Smith – Barbour, and M. H. O'Regan, *Neurochemical Research*, **19**, 1387 – 1392 (1994a).
48. J. W. Phillis, M. Smith – Barbour, M. H. O'Regan, and L. M. Perkins, *Neurochemical Research*, **19**, 1125 – 1130 (1994b).
49. D. M. Rosenbaum, J. C. Grotta, L. C. Pettigrew, et al., *Stroke*, **21**, 138 – 140 (1990).
50. R. D. Schwartz, R. A. Huff, and X. Yu, *Brain Research*, **647**, 153 – 160 (1994).
51. R. D. Schwartz, X. Yu, M. R. Katzman, et al., *Journal of Neuroscience*, **15**, 529 – 539 (1995).
52. S. A. Scotti De Carolis, F. Lipprina, and V. G. Longo, *Psychopharmacol.*, **15**, 186 – 195 (1969).
53. A. Shuaib, S. Ijaz, and R. Kanthan, *Neuroscience Letters*, **197**, 109 – 112 (1995).
54. A. Shuaib, S. Ijaz, and H. Miyashita, *Brain Research*, **666**, 99 – 103 (1994).
55. A. Shuaib, M. A. Murabit, and R. Kanthan, *Neuroscience Letters*, **204**, 1 – 4 (1996a).
56. A. Shuaib, T. Waqar, and M. S. Ijaz, *Brain Research*, **727**, 65 – 70 (1996b).
57. M. F. Snape, H. A. Baldwin, A. J. Cross, and A. R. Green, *Neuroscience*, **53**, 837 – 844 (1993).
58. L. L. Sternau, W. D. Lust, A. J. Ricci, and R. Ratcheson, *Stroke*, **20**, 281 – 287 (1989).
59. S. G. Sydserff, A. J. Cross, and A. R. Green, *Neurodegeneration*, **4**, 323 – 328 (1995a).
60. S. G. Sydserff, A. J. Cross, K. J. West, and A. R. Green, *British Journal of Pharmacology*, **114**, 1631 – 1635 (1995b).
61. S. G. Sydserff, A. R. Green, and A. J. Cross, *Neurodegeneration*, **5**, 81 – 85 (1996).
62. S. Thamin, J. M. Reymann, and N. Heresbach, *Biochemistry and Behavior*, **56**, 737 – 745 (1997).
63. A. V. Topchyan, R. S. Mirzoyan, M. G. Balacanyan, et al., *Europ. J. of Pharmaceutical Sci.*, **v. 11**(Suppl. 1), S117 – S118 (2000).
64. C. L. Voll and R. N. Auer, *Neurology*, **41**, 423 – 429 (1991).
65. V. V. Zakusov, R. U. Ostrovskaya, S. N. Kozhechkin, et al., *Arch. Int. Pharmacodyn.*, **v. 229**, 313 – 326 (1977).

Поступила 27.01.03

NEUROPROTECTIVE AND CEREBROVASCULAR EFFECTS OF GABA-MIMETICS

R. S. Mirzoyan

Zakusov Institute of Pharmacology, Russian Academy of Medical Sciences, Baltiiskaya ul. 8, Moscow, 125315 Russia

The paper is devoted to the role of GABA system in the pharmacotherapy of ischemic brain injuries. In an analysis of the neuroprotector activity of GABA-mimetics, both their involvement in the maintenance of a balance between exciting and inhibiting processes and participation of the GABAergic mechanisms in regulation of the cerebrovascular tone are considered because proper blood supply is an important factor in the successful therapy of patients with ischemic brain injuries. Data available in the literature and the results of original investigations are summarized to assess the cerebrovascular and neuroprotector properties of GABA, as well as agonists and modulators of GABA receptors (muscimol, picamilon, phelbamate, clomethiazole, etc.). Particular attention is given to the neuroprotector and cerebrovascular activity of a new drug composition GABA-mimetic pirrolidone and pyroglutamic acid. This drug is capable of improving the cerebral blood supply, limiting the zone of ischemic injury, preventing an increase in the level of lactate and lipid peroxidation products, modifying nitric oxide content, and restoring the psychoneurological status of experimental animals with ischemic brain injury models.