

ВЛИЯНИЕ ДОФАМИНАМИДОВ ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ НА СВЕРТЫВАЮЩУЮ СИСТЕМУ КРОВИ И МОЗГОВОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ

Т. М. Васильева¹, Г. Н. Петрухина¹, В. А. Макаров¹, Н. Т. Мифтахова¹, Н. А. Хайлов²,
Т. С. Ганьшина², Р. С. Мирзоян², Н. М. Грецкая³, М. Ю. Бобров³, В. В. Безуглов³

Синтезированы оригинальные дофаминамиды полиненасыщенных жирных кислот и изучены их антиагрегационные и цереброваскулярные свойства. Показано, что дофаминамиды линолевой, диметиллинолевой, докозапентаеновой, докозагексаеновой и стеариноновой (C18:4 n-3) кислот снижают АДФ и АК-индуцированную агрегацию тромбоцитов человека *in vitro*. Наиболее выраженным антиагрегационным эффектом обладает дофаминамид докозагексаеновой кислоты, который в дозе 10 мг/кг вызывает существенное снижение агрегации тромбоцитов, вызванной арахидоновой кислотой. В той же дозе докозагексаеновая кислота вызывает удлинение активированного частичного тромбопластинового времени, но не влияет на протромбиновое время. Установлено, что синтетические дофаминамиды арахидоновой, эйкозопентаеновой и докозагексаеновой кислот увеличивают локальный мозговой кровоток в коре большого мозга. Наиболее выраженной цереброваскулярной активностью также обладает дофаминамид докозагексаеновой кислоты.

Ключевые слова: дофаминамиды полиненасыщенных жирных кислот, свертывающая система крови, мозговое кровообращение

ВВЕДЕНИЕ

Полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) и их метаболиты играют важную роль в обеспечении многих физиологических и патологических процессов, протекающих в организме, в том числе гемостаза [3 – 5]. Наиболее известным эндогенным биологически активным амидом является этаноламид арахидоновой кислоты, впервые выделенный из мозга свиньи в 1992 г. [10] и получивший название “анандамид”. Физиологические эффекты данного вещества, а также ряда других природных амидов жирных кислот имеют точкой приложения центральную нервную систему [14, 21] и другие системы организма [24, 25], опосредуются взаимодействием с каннабиноидными рецепторами и связаны со способностью этих соединений модулировать уровень циклических нуклеотидов, а также влиять на ионный обмен в клетках [1, 25].

В настоящее время очень мало известно о влиянии анандамида и других амидов жирных кислот на систему свертывания крови и тонус сосудов, причем данные о действии анандамида неоднозначны. Так, показано, что анандамид способен индуцировать активацию тромбоцитов как по зависимому [7], так и по независимому от арахидонового каскада пути [15]. С другой стороны, анандамид дозозависимо стимулировал высвобождение оксида азота (NO) из сосудистой стенки [13]. Принимая во внимание, что NO является не только сильным вазодилататором [20], но и актив-

ным антиадгезивным и антиагрегационным веществом [9, 19, 26], действие анандамида на выраженность межтромбоцитарного взаимодействия нельзя считать однозначно стимулирующим. Мало работ посвящено действию других амидов жирных кислот на коагуляционный потенциал крови. Так, установлено, что этаноламид линолевой кислоты ингибирует тромбоциты, стимулированные анандамидом, а этаноламид пальмитиновой кислоты не влияет на функциональную активность этих клеток [15]. Показано, что некоторые синтетические амиды арахидоновой кислоты (дофаминамид, серотонинамид и гистаминамид) обладают антиагрегационным эффектом [2, 3].

Амидам жирных кислот и, в частности, анандамиду присуще выраженное действие на сосудистый тонус [22, 25]. Показано также, что дофамин оказывает выраженное влияние на церебральную гемодинамику при локальной ишемии мозга, существенно увеличивая кровоток как в ишемизированном, так и интактном полушариях головного мозга [6]. Таким образом, различные амиды жирных кислот могут обладать модулирующим воздействием как на свертывающую систему крови, так и тонус сосудов мозга.

Целью данного исследования явилось выявление синтетических дофаминамидов полиненасыщенных жирных кислот ацилдофаминов, способных оказывать влияние на свертывающую систему крови и кровоснабжение мозга.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Образцы ацилдофаминов ПНЖК ($n = 6$) синтезированы сотрудниками лаборатории простагландинов и лейкотриенов Института биоорганической химии РАН. Все вещества, предназначенные для исследова-

¹ Гематологический научный центр РАМН, Москва.

² ГУ НИИ фармакологии РАМН, Москва, 125315, ул. Балтийская, 8.

³ Институт биоорганической химии им. М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН, Москва.

ния *in vitro*, представляли 1 % спиртовые растворы. Докозагексаеноилдофамин, используемый для введения животным, являлся 5 % спиртовым раствором. Маточные и рабочие растворы дофаминидов хранили в холодильнике при 4 °С.

Эксперименты по изучению влияния синтетических ацилдофаминов ПНЖК на функциональную активность тромбоцитов *in vitro* выполнены с использованием венозной крови здоровых доноров ($n = 80$), которую получали путем пункции кубитальной вены и стабилизировали 3,8 % раствором цитрата натрия в соотношении 9:1. Для приготовления богатой тромбоцитами плазмы кровь центрифугировали в течение 10 мин при 1000 об/мин, после чего верхний слой плазмы переносили в другую пробирку, а остаток повторно центрифугировали в течение 20 мин при 3000 об/мин для получения плазмы, бедной тромбоцитами.

В эксперименте по изучению влияния докозагексаеноилдофамина на систему гемостаза *ex vivo* использовали кроликов обоего пола массой 3 – 4 кг ($n = 4$). Образцы крови для оценки коагулологических параметров брали из краевой вены уха животного методом свободного падения капель. Стабилизацию крови и приготовление образцов бедной и богатой тромбоцитами плазмы проводили с использованием тех же методик, что и при работе с кровью доноров.

Агрегацию тромбоцитов исследовали на агрегометрах фирмы “Chrono-Log Corporation” (США) и фирмы “Paiton” (США) по методу G. G. V. Born [8]. С этой целью в кювету прибора помещали 450 мкл богатой тромбоцитами плазмы, используя в качестве оптического контроля такой же объем плазмы, не содержащей тромбоцитов. О степени агрегации судили по максимальной величине падения оптической плотности после окончания реакции (A_{\max}) по сравнению с исходной величиной. В качестве проагрегантов использовали АДФ (“Boehringer Mannheim”, Австрия) в конечной концентрации $1 \cdot 10^{-5}$ М и арахидоновую кислоту в конечной концентрации $1 \cdot 10^{-3}$ М.

Для оценки активированного частичного тромбопластинового времени использован АЧТВ-реагентСФЕ

(НПО “РЕНАМ”, Россия). Тест проводили на коагулометре Fibrintimer (“Behring”, Германия). Оценку протромбинового времени проводили по методу A. J. J. Quick [16] в модификации с использованием реактива Calcium Thromboplastin (“Behring”, Германия) на коагулометре Fibrintimer (“Behring”, Германия).

Опыты по изучению мозгового кровообращения проводили на 18 крысах под общей анестезией (хлоралгидрат 400 мг/кг внутривенно). Регистрацию локального кровотока проводили в теменной области головного мозга крыс с помощью лазерного доплеровского флоуметра ALF-21 фирмы “Transonic Systems Inc.” (США). Для этой цели игольчатый датчик флоуметра диаметром 0,8 мм устанавливали на теменной области коры большого мозга с помощью микроманипулятора и коромысла. Одновременно в бедренной артерии проводили регистрацию артериального давления электроманометром “BPR-01 Experimctria” (Венгрия).

Статистический анализ полученных данных проводили в соответствии с общепринятыми методами вариационной статистики с использованием *t*-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе работы изучено действие дофамин-содержащих синтетических производных линолевой (ЛК-ДА), диметиллинолевой (ДМЛК-ДА), докозапентаеновой (ДПК-ДА), докозагексаеновой (ДГК-ДА) и С18:4 n-3 кислот, а также N,N-дидокозагексаеноилдофамина на агрегацию тромбоцитов, индуцированную арахидоновой кислотой в конечной концентрации $1 \cdot 10^{-3}$ М и АДФ в конечной концентрации $1 \cdot 10^{-5}$ М (табл. 1, 2).

Оценивая влияние ацилдофаминов на агрегацию тромбоцитов, инициированную арахидоновой кислотой, можно заключить, что наиболее выраженным антиагрегационным эффектом обладало соединение ДГК-ДА, которое в концентрации 0,1 мг/мл практически полностью блокировало АК-индуцированный процесс, а в 100 раз меньшей концентрации — достоверно снижало его выраженность. Чуть менее выраженным эффектом обладали дофаминиды докозапентаеновой и диметиллинолевой кислот. Заметные

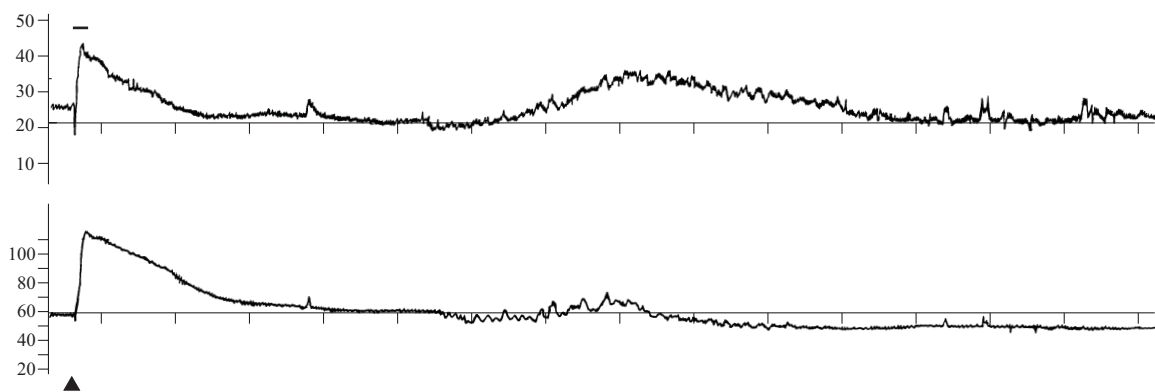
Таблица 1. Влияние дофаминидов ПНЖК на агрегацию тромбоцитов человека *in vitro* (АК $1 \cdot 10^{-3}$ М; A_{\max} ; %)

Вещество	Концентрация исследуемого вещества, мг/мл			
	0 (контроль)	0,1	0,01	0,001
С18:4-ДА	55 ± 3	3 ± 1*	47 ± 3*	48 ± 4
ЛК-ДА	60 ± 2	15 ± 5*	46 ± 5*	—
ДПК-ДА	54 ± 2	1 ± 1*	8 ± 1*	52 ± 2
ДГК-ДА	58 ± 1	2 ± 1*	19 ± 8*	41 ± 3*
2(ДГК)-ДА	56 ± 2	4 ± 2*	50 ± 2*	59 ± 3
ДМЛК-ДА	59 ± 5	1 ± 1*	43 ± 5*	44 ± 5

Примечание. Здесь и в табл. 2–4: * — достоверно по отношению к контролю ($p < 0,05$; метод для сопряженных величин).

Таблица 2. Влияние дофаминидов ПНЖК на агрегацию тромбоцитов человека *in vitro* (АДФ $1 \cdot 10^{-5}$ М; A_{\max} ; %)

Вещество	Концентрация исследуемого вещества, мг/мл			
	0 (контроль)	0,1	0,01	0,001
С18:4-ДА	59 ± 3	42 ± 5*	46 ± 3*	49 ± 4*
ЛК-ДА	58 ± 3	50 ± 2*	55 ± 2*	—
ДПК-ДА	60 ± 1	50 ± 2*	55 ± 1*	63 ± 2
ДГК-ДА	57 ± 3	45 ± 2*	45 ± 2*	51 ± 3*
2(ДГК)-ДА	59 ± 2	45 ± 3*	52 ± 3	—
ДМЛК-ДА	70 ± 3	56 ± 2*	65 ± 3*	65 ± 1*



Влияние дофаминида докозагексаеновой кислоты (ДГК-ДА) в дозе 2 мг/кг на кровооток в коре головного мозга и артериальное давление у крысы.

Сверху вниз: отметка времени — 1 мин., кровооток в усл.ед., артериальное давление в мм рт. ст.; отметка введения вещества.

антиагрегационные свойства проявляли и остальные исследованные дофамин-содержащие производные ПНЖК.

Представляется весьма сложным дать исчерпывающее объяснение механизму антиагрегационного действия ацилдофаминов *in vitro*. Очевидно, причина развития подобного эффекта заключается не в свойствах жирных кислот или дофамина, входящих в молекулу данных субстанций. Так, ранее показано, что дофаминид АК также блокировал агрегацию тромбоцитов, хотя сама арахидоновая кислота — индуктор этого процесса [3]. Нет оснований считать причиной приобретения веществом антиагрегационных свойств *in vitro* включение в его молекулу дофамина. Во-первых, *per se* дофамин не только не обладает антиагрегационными свойствами, а, напротив, может усиливать тромбин-индуцированную агрегацию тромбоцитов [11], а во-вторых, антиагрегационный эффект обнаружен и у серотонинамида АК [3], хотя серотонин является сильным индуктором межтромбоцитарного взаимодействия. В то же время известно, что эндогенный анандамид является либератором оксида азота [13] — ингибитора агрегации. Полагают, что тромбоциты содержат NO-синтазу [17, 19], при ее активации образуется оксид азота, который участвует в ограничении межтромбоцитарного взаимодействия [12]. Следовательно, если допустить, что и синтетические дофаминиды ПНЖК могут стимулировать синтез NO, то, возможно, именно этот эффект служит причиной их антиагрегационного действия. С другой стороны, принимая во внимание, что наиболее сильно страдает АК-иницированный процесс, имеют право на существование и другие предположения. Во-первых, ацилдофамины могут оказывать модулирующее влияние на биосинтез оксипинов и, в частности, тромбксана A_2 , из арахидоновой кислоты в тромбоцитах [23]. Во-вторых, нельзя исключить, что либо сами дофаминиды полиеновых кислот, либо продукты их метаболизма могут взаимодействовать с тромбоцитарными тромбксановыми рецепторами и делать их недоступ-

ными для метаболитов арахидоновой кислоты. Однако в настоящее время мы не обладаем достаточным объемом информации для корректного объяснения антиагрегационного действия исследованных дофаминидов ПНЖК.

При инициации межтромбоцитарного взаимодействия АДФ показано, что все изученные соединения оказывали умеренное антиагрегационное действие.

В работе использованы спиртовые растворы ацилдофаминов, а этиловый спирт в определенных концентрациях способен вызывать угнетение межтромбоцитарного взаимодействия. Поэтому мы сочли целесообразным провести контрольные опыты по оценке возможного влияния используемых в эксперименте количеств этилового спирта на выраженность агрегации тромбоцитов, инициированной АДФ или АК. Опыт показал, что в концентрациях 1 и 0,1 мкл/мл этиловый спирт практически не влиял на функциональное состояние тромбоцитов доноров, а в концентрации 10 мкл/мл хотя и снижал агрегацию тромбоцитов, однако этот эффект был много слабее, чем при добавлении к реактивной смеси исследуемых веществ, во всяком случае при инициации процесса арахидоновой кислотой.

Далее проведено исследование влияния наиболее активного вещества — докозагексаеноилдофамина на систему гемостаза *ex vivo*. С этой целью кроликам внутривенно вводили раствор ДГК-ДА в дозе 10 мг/кг. Опыт показал, что болюсное введение ДГК-ДА приводило к снижению агрегации тромбоцитов *ex vivo*; при этом степень АК-индуцированной аг-

Таблица 3. Влияние докозагексаеноилдофамина на агрегацию тромбоцитов кролика *ex vivo* (A_{max} ; %)

Показатель	До введения ДГК-ДА (контроль)	Сразу после введения ДГК-ДА	Через 30 мин после введения ДГК-ДА
АК $1 \cdot 10^{-3}$ М	28 ± 4	$3 \pm 3^*$	$20 \pm 4^*$
АДФ $1 \cdot 10^{-5}$ М	36 ± 3	$24 \pm 2^*$	31 ± 3

Таблица 4. Влияние докозагексаеноилдофамина на АЧТВ и протромбиновое время (с)

Показатель	До введения ДГК-ДА (контроль)	Сразу после введения ДГК-ДА	Через 30 мин после введения ДГК-ДА
АЧТВ	16 ± 1	21 ± 1*	26 ± 2*
Протромбиновое время	8,3 ± 0,7	7,9 ± 0,2	8,2 ± 0,4

регации тромбоцитов была снижена как сразу после введения исследуемого вещества, так и через 30 мин после введения, а АДФ-индуцированной — только непосредственно после введения. Через 30 мин эксперимента этот показатель возвращался к исходному уровню (табл. 3). Вполне вероятно, что развитие антиагрегационного эффекта под действием ДГК-ДА в данной постановке опыта обусловлено в основном теми же причинами, что и в экспериментах *in vitro*.

При оценке влияния докозагексаеноилдофамина на интегральные показатели плазменного гемостаза выявлено, что в данной постановке опыта исследуемое вещество не влияло на протромбиновое время, характеризующее состояние активации свертывающей системы крови по внешнему пути. При этом активированное частичное тромбопластиновое время, характеризующее активацию гемостаза по внутреннему пути, было достоверно увеличено по сравнению с доэкспериментальным уровнем как сразу после введения ДГК-ДА, так и через 30 мин после начала опыта (табл. 4).

Следующим этапом исследований явилось изучение влияния синтетических дофамин-содержащих производных арахидоновой (АК-ДА), эйкозопентаеновой (ЭПК-ДА) и докозагексаеновой (ДГК-ДА) кислот на локальный кровоток в коре большого мозга. Проведенные опыты позволили установить, что указанные производные полиненасыщенных жирных кислот улучшают кровоснабжение мозга (ДГК-ДА > ЭПК-ДА > 2ДГК-ДА > АК-ДА). Наиболее выраженная цереброваскулярная активность выявлена у докозагексаеноилдофамина (ДГК-ДА). Эксперименты показали, что ДГК-ДА сразу же после внутривенного введения в дозе 2 мг/кг вызывает увеличение локального мозгового кровотока в среднем на $63,8 \pm 9,6\%$ ($n = 9$). Под влиянием соединения кровотока продолжал оставаться повышенным в течение первых двух минут, после чего он снижался ниже исходного уровня. В четырех опытах из 9 через 35 мин после введения ДГК-ДА наблюдалось повторное увеличение мозгового кровотока в среднем на 30 %, которое продолжалось в течение 30 мин, затем кровоток восстанавливался до исходного уровня (рисунок). ДГК-ДА повышал артериальное давление на $62 \pm 7,2\%$. Этот эффект развивался сразу же после введения вещества. Затем артериальное давление постепенно снижалось и достигало контрольных величин в течение 5 мин. Да-

лее артериальное давление в большинстве опытов не претерпевало существенных изменений, что свидетельствует о способности ДГК-ДА оказывать избирательное влияние на тонус сосудов мозга. Этиловый спирт в используемой концентрации не оказывает существенного влияния на кровоснабжение мозга и артериальное давление.

Использованные в настоящей работе дозы докозагексаеноилдофамина и других ацилдофаминов существенно ниже величины LD_{50} , которая превышает 250 мг/кг.

ВЫВОДЫ

1. Дофаминамиды линолевой, диметиллинолевой, докозапентаеновой, докозагексаеновой, стеариновой и (C18:4 n-3) кислот, а также дидокозагексаеноилдофамин снижают АДФ- и АК-индуцированную агрегацию тромбоцитов человека *in vitro*. Наиболее выраженным антиагрегационным эффектом обладает докозагексаеноилдофамин.

2. Докозагексаеноилдофамин (10 мг/кг) снижает агрегацию тромбоцитов, инициированную арахидоновой кислотой.

3. Внутривенное введение кроликам докозагексаеноилдофамина (10 мг/кг) удлиняет АЧТВ, но не влияет на протромбиновое время.

4. Ацилдофамины, содержащие остатки арахидоновой, эйкозопентаеновой и докозагексаеновой кислот, увеличивают локальный мозговой кровоток в коре большого мозга. Наиболее выраженной цереброваскулярной активностью обладает докозагексаеноилдофамин.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, грант 01-04-48429.

ЛИТЕРАТУРА

1. В. В. Безуглов, Е. М. Маневич, А. В. Арчаков, *Биохим.*, **63**, вып. 1, 27 – 37 (1998).
2. В. В. Безуглов, Е. М. Маневич, А. В. Арчаков, и соавт., *Модифицированные жирные кислоты. Сборник статей по липидологии*, В. В. Безуглова, Д. В. Куклева. (ред.), Владивосток (1997), сс. 16 – 41.
3. Г. Н. Петрухина, *Дис. докт. мед. наук.*, Москва (1998).
4. Г. Н. Петрухина, С. А. Калугин, В. А. Макаров, *Экспер. и клин. фармакол.*, **60**(4), 76 – 83 (1997).
5. Г. Н. Петрухина, В. А. Макаров, *Биохим.*, **63**, вып. 1, 111 – 121 (1998).
6. А. В. Топчян, М. Г. Баласаян, Т. С. Ганьшина, Р. С. Мирзоян, *Экспер. и клин. фармакол.*, **62**(6), 29 – 31 (1999).
7. S. Braud, C. Bon, L. Touqui, and C. Mourner, *FEBS Lett.*, **471**(1), 12 – 16 (2000).
8. G. G. V. Born, *Nature (London)*, **194**, 927 – 929 (1962).
9. R. De Caterina, *Thromb. Haemorr. Disorders.*, **2**(2), 61 – 68 (1990).
10. W. F. Devane, L. Hanus, A. Breuer, et al., *Science.*, **258**, 1946 – 1949 (1992).
11. M. Emerson, W. Paul, and C. Page, *Haemostasis.*, **26**, Suppl. 3, 573 (abstr.) (1996).
12. J. E. Freedman, J. Loscalzo, M. R. Barnard, et al., *J. Clin. Invest.*, **100**(2), 350 – 356 (1997).

13. C. Fimiani, D. Mattocks, F. Cavani, et al., *Cell. Signal.*, **11**(3), 189 – 193 (1999).
14. E. Fride and R. Mechoulam, *Eur. J. Pharmacol.*, **231**(3), 313 – 314 (1993).
15. M. Maccarrone, M. Bari, A. Menichelli, et al., *FEBS Lett.*, **447**(2–3), 277 – 282 (1999).
16. A. J. J. Quick, *J. Biol. Chem.*, **109**, LXXIII (1935).
17. M. W. Radomski and S. Moncada, *Thromb. Haemost.*, **70**(1) 36 – 41 (1993).
18. M. W. Radomski, R. M. J. Palmer, and S. Moncada, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **148**(5), 1482 – 1489 (1987).
19. M. W. Radomski, R. M. J. Palmer, and S. Moncada, *Proc. Natl. Acad. Sci USA.*, **87**(11), 5193 – 5197 (1990).
20. H. H. H. W. Schmidt and U. Waltes, *Cell.*, **78**(6), 919 – 925 (1994).
21. P. B. Smith, D. R. Compton, S. P. Welch, et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **270**(2), 219 – 227 (1994).
22. E. A. Stein, S. A. Fuller, V. S. Seybold, and S. A. Thayer, *J. Neurosci.*, **16**(10), 4322 – 4334 (1996).
23. C. F. Tseng, S. Iwakami, Mikajiri, et al., *Chem Pharm Bull (Tokio)*, **40**(2) 396 – 400 (1992).
24. K. Varga, J. A. Wagner, D. T. Bridgen, and G. Kunos, *FASEBJ.*, **12**(11), 1035 – 1044 (1998).
25. J. A. Wagner, K. Varga, and G. Kunos, *J. Mol. Med.*, **76**(8), 824 – 836 (1998).
26. T. D. Warner, *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, **26**(3), 247 – 252 (1999).

Поступила 01.06.2002

THE EFFECT OF DOPAMINAMIDES OF POLYUNSATURATED FATTY ACIDS ON THE BLOOD COAGULATION SYSTEM AND CEREBRAL CIRCULATION

T. M. Vasil'eva¹, G. N. Petrukhina¹, V. A. Makarov¹, N. T. Miftakhova¹, N. A. Khailov², T. S. Ganshina², R. S. Mirzoyan², N. M. Gretskaya³, M. Yu. Bobrov³, and V. V. Bezuglov³

¹ Scientific Hematological Center, Russian Academy of Medical Sciences, Novo-Zykovskii proezd 4a, Moscow, 125167 Russia

² Institute of Pharmacology, Russian Academy of Medical Sciences, Baltiiskaya ul. 8, Moscow, 125315 Russia

³ Shemyakin – Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences, ul. Miklukho-Maklaya 16/10, Moscow, 117871 Russia

A series of original dopaminamides of polyunsaturated fatty acids were synthesized and characterized with respect to antiaggregant and cerebrovascular stimulant properties. It was established that dopaminamides of linolic, dimethylinolic, docosapentaenoic, docosahexaenoic (DHEA) and stearidonic (C18 : 4 and C18 : 3) acids decrease ADP and arachidonic acid (AA) induced human thrombocyte aggregation *in vitro*. The most pronounced antiaggregant effect was observed for DHEA dopaminamide: in a dose of 10 mg/kg, this agent produced a significant decrease in the AA induced thrombocyte aggregation. DHEA *per se* in the same dose increases the activated partial thromboplastin time (APTT), while not affecting the prothrombin time. The synthesized dopaminamides of arachidonic, eicosapentaenoic, and docosahexaenoic acids stimulate local circulation in the cerebral cortex. The most pronounced cerebrovascular effect was also produced by DHEA dopaminamide.