ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ АНТИАНГИНАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ГАМК

В. Н. Перфилова, И. Н. Тюренков[1]

Среди средств для лечения ишемической болезни сердца (ИБС) основную роль играют нитраты, β-адреноблокаторы, антагонисты кальция [34, 35, 39, 72]. В последние годы имеются определенные основания к расширению этой группы за счет ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, антиагрегантов и тромболитических средств [15, 40 – 46, 58]. Существуют еще препараты метаболического действия, минимизирующие нарушение обмена веществ и насосной функции сердца при различных патологических состояниях. Препараты метаболической терапии малоэффективны в острых клинических ситуациях, но положительно влияют на показатели жизнеспособности ишемизированного миокарда и пролонгацию периода обратимых изменений, что может обеспечить определенный резерв времени для проведения других лечебных мероприятий и создает предпосылки для повышения эффективности средств неотложной терапии [4, 16, 75]. Накопленные к настоящему времени экспериментальные и клинические данные позволяют считать, что производные ГАМК включают кардиопротективные свойства основных групп традиционных антиангинальных и противоишемических препаратов, т.е. потенциальные механизмы их противоишемического действия в суммированном виде можно представить следующим образом: угнетающее влияние на центральные и периферические симпатические структуры [31, 32, 56, 57] нормализующее действие на показатели кардио- и гемодинамики при острой ишемии миокарда [17, 22, 27], коронаролитическое [3, 5 – 7, 10, 18] антигипоксическое [21, 28], антиоксидантное [10, 11, 49, 52], антиагрегатное [12, 28], антистрессорное действие [33].

В условиях окклюзии коронарной артерии и формирования инфаркта миокарда подъем сегмента ST эпикардиальной электрограммы является достоверным признаком ишемического повреждения миокарда [53, 64, 66]. Многие производные ГАМК могут улучшать функциональное состояние очага ишемии миокарда (ФСОИ). Лития оксибутират в широком диапазоне доз (25 – 200 мг/кг внутривенно), пирацетам и его фенильный аналог фенотропил (карфедон) улучшают ФСОИ, снижая величину подъема сегмента ST эпикардиальной электрограммы у кошек и собак при окклюзии нисходящей ветви левой коронарной артерии [6, 8, 17]. Превентивное введение цитрокарда — аналога фенибута в дозе 50 мг/кг внутривенно вызывает депрессию сегмента ST на 49,9 % [19] по сравнению с контрольными данными, что свидетельствует об антиангинальном действии соединения.

Замедление наступления необратимых изменений в сердечной мышце в острый период инфаркта миокарда является важным показателем противоишемической активности фармакологических средств, однако, этот эффект может и не приводить к стабильному ограничению зоны некроза при последующем наблюдении. Кроме того, острая ишемия миокарда, особенно длительная, может привести к скрытой или явной сердечной недостаточности и существенным негативным изменениям кардио- и гемодинамики, которые могут способствовать ухудшению течения ишемии и увеличению зоны некроза. В этой связи представляется важным изучение влияния производных ГАМК на размеры зоны некроза и основные показатели гемодинамики в условиях острой ишемии и при экспериментальном инфаркте миокарда. Выявлена способность натрия оксибутирата и карфедона ограничивать размеры зоны некроза при инфаркте миокарда [8, 20]. Лития оксибутират в дозе 200 мг/кг на 47 % уменьшает размеры экспериментального инфаркта миокарда. Весьма важным положительным моментом в действии лития оксибутирата при ишемии и инфаркте миокарда является его нормализующее влияние на гемодинамку. По данным П. А. Галенко-Ярошевского и соавт. (1986), Г. Г. Чичканова и соавт. (1988), Г. В. Леонтьевой, Т. И. Пименовой (1991), препарат в экспериментах на наркотизированных собаках и кошках с ишемизированным и инфарцированным миокардом увеличивает сократительную активность сердца, предупреждая диастолическую дисфункцию миокарда, критическое снижение артериального давления и сердечного выброса. В. И. Кресюн и соавт. (1990) отмечают, что пирацетам ограничивает зону некроза при экспериментальном инфаркте миокарда у различных видов животных (крыс, кошек, собак), стабилизирует показатели гемодинамики и сократительной деятельности сердца [26]. Полученные в эксперименте данные подтверждены в клинических условиях. Пирацетам восстанавливает сократительную функцию сердца и уменьшает явления недостаточности кровообращения у больных инфарктом миокарда. Цитрокард в дозе 50 мг/кг способствует ограничению размеров некроза на 18,4 % у кошек в условиях 7-дневного инфаркта миокарда, способствует поддержанию ударного выброса и минутного объема крови на исходном уровне и незначительно (на 7 %) снижает общее периферическое сопротивление, т.е. предупреждает негативные изменения гемодинамики, вызванные окклюзией нисходящей ветви левой коронарной артерии [22, 27].

[1] Волгоградская медицинская академия, Волгоград, 400066, пл. Павших борцов, 1.

© 2005 Коллектив авторов

Важными повреждающими факторами при острой ишемии миокарда являются кислородная недостаточность и токсическое действие частично застаивающихся продуктов углеводного и жирового метаболизма, которые ингибируют процессы энергообразования. Коррекция энергетического обмена ишемизированного миокарда осуществляется путем повышения доставки в зону ишемии кислорода, субстратов и катализаторов энергетического обмена и вымыванием продуктов катаболизма из очага ишемии за счет стимуляции коллатерального коронарного кровотока [13, 14, 24, 44, 54]. Установлено, что ГОМК — натриевая соль гамма оксимасляной кислоты — вызывает усиление коллатерального кровообращения и перераспределение коронарного кровотока в пользу ишемизированных участков миокарда [1]. Согласно литературным данным, лития оксибутират в дозе 200 мг/кг увеличивает объемную скорость коронарного кровотока (ОСКК) в условиях острой ишемии миокарда на 87 % [2]. Пирацетам, циклический аналог ГАМК, введенный внутривенно в дозе 300 мг/кг перед ОНВЛКА увеличивает ОСКК, создавая в сердце кислородный резерв, улучшает функциональное состояние очага ишемии миокарда [3, 5 – 7]. Имеются данные, что пикамилон, полученный путем включения в структуру молекулы ГАМК никотиновой кислоты, снижает тонус коронарных сосудов, улучшает коронарный кровоток и повышает компенсаторные возможности сердца в условиях инфарцированного миокарда. В экспериментах с использованием меченых изотопами микросфер фенотропил в дозе 40 мг/кг увеличивает ОСКК на 88,7 % в большей степени в эндокарде, снижает сопротивление коронарных сосудов и потребление миокардом кислорода (ПМК) на 62,5 % [8]. Сукцикард (гемисукцинат 4-фенил-N-карбамоилпирролидона-2) в дозе 50 мг/кг повышает ОСКК на 76,1 % и уменьшает ПМК на фоне относительно стабильного или несколько сниженного артериального давления [9]. Внутривенное введение цитрокарда (50 мг/кг) увеличивает ОСКК инфарцированного миокарда собак на 34,7 % на 60-й минуте окклюзии коронарной артерии и повышает коэффициент перераспределения крови и кислородный резерв сердца на 94,4 и 91,3 % соответственно [10].

Существенная роль в патогенезе ишемической альтерации миокарда отводится в настоящее время процессам перекисного окисления липидов (ПОЛ), индуцируемым активными формами кислорода [68 – 71, 73]. В условиях ишемии миокарда свободные кислородные радикалы образуются из различных источников, в частности, в митохондриях, эндотелиальных клетках и лейкоцитах, вызывая усиление процессов ПОЛ на фоне истощения пула антиоксидантных ферментов, изменяя мембранную проницаемость, усиливая поток Ca^{2+} внутрь клетки и активацию протеолитических ферментов, которые повреждающе действуют на кардиомиоциты [14, 61, 62, 67]. Пирацетам снижает содержание малонового диальдегида (МДА) в ишемизированном миокарде в экспериментах на собаках, что свидетельствует об ингибирующем действии препарата на процессы ПОЛ в миокарде [23]. Сукцикард вызывает статистически достоверное повышение активности супероксиддисмутазы (СОД), каталазы, глутатионпероксидазы (ГТП) и α-токоферола на 62,7, 62,5, 52,6 и 32,8 % соответственно и достоверное снижение содержания диеновых конъюгатов (ДК) на 33,9 %, свободных жирных кислот на 29,3 % и МДА на 37,5 % у животных с мелкоочаговым инфарктом миокарда по сравнению с соответствующими контрольными исследованиями [11]. Цитрокард в условиях ишемического повреждения миокарда снижает накопление H_2O_2 и продуктов ПОЛ: ДК, кротонового (КА) и МДА и повышает активность антиоксидантных ферментов: СОД, ГТП, а также количество восстановленного глутатиона [10]. Согласно современным представлениям, немаловажную роль в патогенезе ишемической болезни сердца играют отрицательные гемореологические сдвиги крови [37, 41, 47 – 51]. Активация процессов агрегации эритроцитов и тромбоцитов приводит к обтурации прекапилляров и капилляров образовавшимися агрегатами, обусловливает медленное прохождение эритроцитов в узких участках русла и выделение в кровь факторов свертывания, способствующих возникновению гиперкоагуляции и резкому замедлению скорости коронарного кровотока, что, в конечном счете, усугубляет течение ишемической болезни сердца [55, 59]. Поэтому одной из составляющих противоишемического действия некоторых препаратов является их способность снижать процессы агрегации эритроцитов и тромбоцитов. Имеются данные о способности пикамилона, оксибутирата лития и пирацетама снижать агрегацию эритроцитов и тромбоцитов [12, 43]. Выраженное снижение АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов отмечено у фенибута и цитрокарда в концентрации 10^{-3} и 10^{-5} моль/л [28]. Цитрокард в концентрации $10^{-6} – 10^{-5}$ и 10^{-4} моль/л *in vitro* дозозависимо ингибирует агрегацию эритроцитов, индуцированную введением алцианового голубого [10].

Одним из немаловажных механизмов противоишемического действия соединений является их антигипоксическая активность. При гипоксических состояниях различного генеза возникает дефицит кислорода, в результате чего снижается потребление O_2 сердцем, что приводит к контрактуре миокарда. Это состояние характеризуется сочетанием, с одной стороны, накопления восстановленных переносчиков в дыхательной цепи, с другой — увеличения содержания кислорода в липидном матриксе митохондрий, что приводит к активации ПОЛ. Активация ПОЛ наряду с дефицитом АТФ играет существенную роль в повреждении или выключении мембранного кальциевого насоса кардиомиоцитов, а следовательно, в возникновении избытка Ca^{2+} и развитии контрактуры [63, 74]. В экспериментах на моделях гипобарической и гиперкапнической

гипоксии выявлено антигипоксическое действие фенибута и цитрокарда. Фенибут на модели гипобарической гипоксии увеличивал продолжительность жизни животных в 2,2 раза по сравнению с контрольной группой, цитрокард — в 1,7 раза, а при гиперкапнической гипоксии — в 1,8 и 1,5 раза соответственно [28]. ГОМК снискала популярность среди клиницистов как уникальное седативное средство с антигипоксическим эффектом [29]. По данным В. И. Кресюна и соавт. (1990), пирацетам повышает резистентность тканей к гипоксии. В основе такого действия препаратов лежит, вероятно, направленная перестройка тканевого обмена, снижающая степень повреждения биоэнергетики при кислородной недостаточности. Известно о регуляторном влиянии ГАМК и ее аналогов на процессы тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования [60]. Лития окибутират повышает содержание оксигемоглобина, замедляет нарастание отношения лактат/пируват в крови, оттекающей из коронарного синуса, удлиняет сроки истощения запасов гликогена в печени. Отмечается, что лития оксибутират замедляет анаэробный гликолиз и способствует сохранению фонда макроэргов [30]. В экспериментах на кошках выявлена способность пирацетама и фенибута уменьшать соотношение лактат/пируват в крови, оттекающей из коронарного синуса в условиях окклюзии коронарной артерии. Натрия оксибутират стимулирует пентозофосфатный цикл, что способствует созданию высокого уровня НАДФ · Н, который является необходимым кофактором синтеза кортикостероидных гормонов. Изменение гормонального статуса при введении ГОМК проявляется увеличением содержания глюкозы в крови, т.е. поддерживается субстратное обеспечение и активация процессов митохондриального окисления. Кроме того, ГОМК ингибирующе влияет на лактатдегидрогеназу, что способствует снижению уровня лактата и увеличению пирувата. Заслуживают внимания данные о том, что ГОМК уменьшает потребление кислорода митохондриями сердца без изменения отношения Р/О [29]. Введение пирацетама больным стенокардией приводит к снижению темпов накопления лактата и увеличению концентрации пирувата в эритроцитах, что может способствовать стимуляции реакций, направленных на сохранение целостности эритроцитарных мембран [42].

Стресс как этиологический и патогенетический фактор может играть важную роль в развитии ишемии миокарда. Во многих случаях стресс-реакция предшествует ишемическому повреждению сердца и предопределяет его развитие [33, 65]. Основными патогенетическими механизмами стрессорного повреждения, способствующими развитию ишемической болезни сердца, являются: активация процессов ПОЛ, гиперактивация гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы, приводящая к повышению тонуса и даже спазму гладкой мускулатуры сосудов, в том числе и коронарных артерий, увеличению общего сосудистого сопротивления, т.е. постнагрузки, повышение тонуса вен ведет к уменьшению их емкости, следовательно, централизации крови и увеличению преднагрузки. Повышение тонуса симпато-адреналовой системы ведет к усилению работы сердца, тахикардии. Учащение сердечного ритма, увеличение пред- и постнагрузки обусловливают рост потребления миокардом кислорода. Работами Ф. З. Меерсона (1984) показано, что предварительное введение животным гамма-оксибутирата натрия в значительной мере предотвращает все изменения в сердечной мышце, возникающие под влиянием эмоционально-болевого стресса. Стресс-протекторное действие фенибута проявляется в антиэрозивном эффекте, в уменьшении депрессии сократительных свойств миокарда [36, 38].

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что производные ГАМК могут подавлять многие ключевые патогенетические звенья ишемической болезни сердца, что позволяет считать перспективным поиск веществ с антиангинальным действием среди соединений этого ряда.

ЛИТЕРАТУРА

1. О. В. Аверков, И. С. Явелов, *Кардиология*, № 7, 89 – 95 (1997).
2. В. В. Барташевич, *Автореф. дис. канд. мед. наук*, Ростов-на-Дону (1990).
3. М. В. Биленко, *Ишемические и реперфузионные повреждения органов*, Медицина, Москва (1989).
4. А. В. Воронков, *Автореф. дис. канд. мед. наук*, Волгоград (2003).
5. П. А. Галенко-Ярошевский, В. В. Гацура, *Экспериментальные аспекты оптимизации фармакотерапии острой ишемии миокарда*, Медицина, Москва (2000).
6. П. А. Галенко-Ярошевский, М. В. Покровский, В. В. Скибицкий, *Фармакол. и токсикол.*, **49**(5), 63 – 67 (1986).
7. Л. Т. Гильмутдинова, *Автореф. дис. доктора мед. наук*, Москва (1998).
8. А. Л. Господаренко, Ю. И. Мишин, А. В. Азин, *Мед. помощь*, № 4, 13 – 18 (1997).
9. О. Ю. Гречко, *Автореф. дис. канд. мед. наук*, Волгоград (2000).
10. О. Ю. Гречко, И. Н. Тюренков, В. Н. Перфилова и др., *Конференция "Актуальные проблемы экспериментальной и клинической фармакологии"*, Санкт-Петербург (1999).
11. А. А. Дъяков, *Автореф. дис. канд. биолог. наук*, Волгоград (2002).
12. Л. В. Едигарова, В. П. Акопян, *Экспер. и клин. фармакол.*, № 5, 41 – 44 (2000).
13. В. И. Кресюн, В. С. Кравченко, Л. Л. Кадырова, *Фармакол. и токсикол.*, **53**(2), 29 – 31 (1990).
14. В. И. Кресюн, В. С. Кравченко, Л. Л. Кадырова, *Пат. физиол.*, № 3, 14 – 16 (1993).
15. М. Я. Ледяев, *Автореф. дис. канд. мед. наук*, Москва (1986).
16. Г. В. Леонтьева, Т. И. Пименова, *2 Всесоюзная конференция Фармакологическая коррекция гипоксических состояний*, Гродно (1991).
17. Ф. З. Меерсон, *Патогенез и предупреждение стрессорных ишемических повреждений сердца*, Волгоград (1984).
18. А. Н. Мингалев, *Автореф. дис. канд. мед. наук*, Ростов-на-Дону (1989).
19. Л. Н. Опие, *Медикография*, **21**(2), 2 – 4 (1999).

20. А. А. Пентюк, А. К. Откаленко, В. И. Гуцол, *Новые данные по фармакологическому и клиническому применению солей лития*, Волгоград (1984).
21. В. И. Петров, В. П. Лебедев, *Фармакология процессов регуляции кровообращения*, Волгоград (1979).
22. В. И. Петров, О. В. Решетько, И. Г. Рыженкова, *Инновационные лекарственные средства в кардиологии*, Волгоград (2003).
23. В. И. Петров, *Фармакол. и токсикол.*, **46**(1), 13 – 16 (1983).
24. М. В. Покровский, Е. Н. Панина, Т. Г. Покровская, *II Российский национальный конгресс "Человек и лекарство"*, Москва (1995).
25. Е. И. Соколов, В. И. Заботнов, С. В. Подачина и др., *Кардиология*, № 8, 8 – 11 (1996).
26. А. Л. Сыркин, *Инфаркт миокарда*, Москва (1998).
27. С. Н. Терещенко, *Медикал Маркет*, **3**(30), 71 – 72 (1998).
28. Е. А. Толмачева, Е. К. Григорьева, Д. Д. Мациевский и др., *2 Всесоюзная конференция "Фармакологическая коррекция гипоксических состояний"*, Гродно (1991).
29. И. Н. Тюренков, В. Н. Перфилова, *IX Российский национальный конгресс "Человек и лекарство"*, Москва (2002).
30. И. Н. Тюренков, К. Г. Гурбанов, Г. И. Пупышева, *Симпозиум "Фенибут и замещенные гамма-аминомасляной кислоты и альфа пирролидона (клиника, фармакология, производство)"*, Рига (1981).
31. И. Н. Тюренков, В. Н. Перфилова, И. Б. Исупов и др., *Конференция "Актуальные проблемы экспериментальной и клинической фармакологии"*, Санкт-Петербург (1999).
32. В. В. Хан, *Автореф. дис. канд. мед. наук*, Ростов-на-Дону (1990).
33. Е. М. Хватова, Н. В. Мартынов, *Метаболизм острой гипоксии*, Горький (1977).
34. Т. Р. Холиков, С. К. Саидкаримов, *Научная конференция ЦНИЛ Тбилис. ГИДУВ*, "Центральная регуляция вегетативных функций", Тбилиси (1982), сс. 207 – 208.
35. И. Б. Цорин, Т. В. Казанова, Г. Г. Чичканов, *Экспер. и клин. фармакол.*, **56**(3), 25 – 27 (1993).
36. И. Б. Цорин, А. И. Турилова, Г. Г. Чичканов, *Бюл. экспер. биол.*, **46**(6), 75 – 78 (1983).
37. И. Б. Цорин, Г. Г. Чичканов, *Бюл. экспер. биол.*, **102**(11), 585 – 587 (1986).
38. Е. И. Чазов, Е. П. Панченко, *Тер. архив*, № 3, 65 – 75 (2000).
39. Г. Г. Чичканов, И. Б. Цорин, Е. Ю. Чиркова и др., *2 Всесоюзная конференция "Фармакологическая коррекция гипоксических состояний"*, Гродно (1991).
40. Г. Г. Чичканов, И. Б. Цорин, Г. Ю. Кирсанова и др., *Бюл. экспер. биол.*, **103**(1), 46 – 48 (1988).
41. Г. Г. Чичканов, И. Б. Цорин, *Фармакол. и токсикол.*, **49**(1), 52 – 56 (1986).
42. А. В. Шабалин, Ю. П. Никитин, *Кардиология*, **39**(3), 4 – 10 (1999).
43. А. А. Шепелев, *Автореф. дис. канд. мед. наук*, Ростов-на-Дону (1998).
44. K. A. Al-Shwafi, A. de Meester, and B. Pirenne, *Am. Heart J.*, (145), 217 – 225 (2003).
45. S. L. Bacon, L. L. Watkins, M. Babyak, et al., *Am. J. Cardiol.*, **93**(10), 1292 – 1294 (2004).
46. D. Bandyopadhyay, A. Chattopadhyay, G. Ghosh, et al., *Curr. Med. Chem.*, **11**(3), 369 – 87 (2004).
47. W. E. Boden, *Minerva Cardioangiol.*, **51**(5), 447 – 461 (2003).
48. P. B. Cohen, R. L. Cope, and O. Michel, *Am. J. Physiol.*, **239**(17), 416 – 421 (1980).
49. *Drugs of the Future*, **27**, 61 – 103 (2002).
50. M. Eguchi, K. Monden, and N. Miwa, *J. Cell. Biochem.*, **90**(2), 219 – 226 (2003).
51. R. Ferrari, G. Guardigli, D. mele, et al., *Curr. Pharm. Des.*, **10**(14), 1699 – 1711 (2004).
52. B. Geng, L. Chang, C. Pan, et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **18**(3), 756 – 763 (2004).
53. G. N. Green, T. Seroppian, and R. J. Handin, *New England J. Med.*, **302**, 193 – 226 (1980).
54. P. Harrison, *Br. J. Haemat.*, **111**(7), 733 – 744 (2000).
55. K. Hata, P. Whittaker, R. A. Kloner, et al., *Circulation*, **100**(8), 843 – 848 (1999).
56. K. Higo, J. Sano, A. Karasawa, K. Kubo, *Arch. Int. Pharmacodyn. et ther.*, **323**, 32 – 49 (1993).
57. Y. Huang, Z. Li, Z. Yang, *Burns.*, **29**(8), 828 – 833 (2003).
58. R. G. Irvin, F. R. Cobb, *Circulation*, **55**(2), 826 – 832 (1977).
59. M. Jain, L. Cui, D. A. Brenner, et al., *Circulation*, **109**(7), 898 – 903 (2004).
60. G. A. R. Johnston, R. D. Allan, S. H. Skerrit, in: *Hadbook of Neurochemistry*, **6**, 213 – 237 (1984).
61. Y. Kinugasa, K. Ogino, Y. Furuse, et al., *Circ. J.*, **67**(9), 781 – 787 (2003).
62. R. Kumari, S. Cmanchanda, S. Kmaulik, *Methods. Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, **26**(1), 39 – 45 (2004).
63. G. Kristo, Y. Yoshimura, J. Niu, et al., *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, **286**(2), 517 – 524 92004).
64. N. Marczin, N. El-Habashi, G. S. Hoare, et al., *Arch. Biochem. Biophys.*, **420**(2), 222 – 236 (2003).
65. R. Kumari, M. Maulik, S. C. Manchanda, et al., *Regul Pept.*, **115**(3), 211 – 218 (2003).
66. Y. Kuwada, Ktakenaka, *J. Cardiol.*, **35**(3), 205 – 218 (2000).
67. L. Monassier, C. M. Brandt, P. Bousquet, *J. Cardiol.*, **37**(1), 77 – 84 (2001).
68. L. Monassir, V. Riehl, J. P. Lienhard, et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **290**(3), 1188 – 1194 (1999).
69. K. Przyklenk K., P. Whittaker, *Circulation*, **102**(1), 88 – 95 (2000).
70. M. Riviere, A. Lattes, N. Sergeeva, *Ann. Farm. Fr.*, **55**(5), 191 – 200 (1997).
71. B. Rodriguez B., B. M. Tice, J. C. Eason, et al., *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.*, **286**(6), 2078 – 2088 (2004).
72. R. Sah, R. D. Schwartz-Bloom, *J. Neurosci.*, **19**(21), 9209 – 9217 (1999).
73. J. Suzuki, K. Watanabe, T. Tsuruoka, et al., *Int. J. Cardiol.*, **91**(2 – 3), 227 – 232 (2003).
74. N. N. Wong, *Heart Dis*, **4**, 331 – 340 (2002).
75. G. Wright, V. Reichenbecher, *Exp. Cell. Res.*, **446**(2), 443 – 450 (1999).
76. Y. Xu, S. J. Armstrong, I. A. Arenas, et al., *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, **287**(1), 165 – 171 (2004).

Поступила 16.11.04

POSSIBLE MECHANISMS OF THE ANTIANGINAL ACTION OF GABA DERIVATIVES

V. N. Perfilova and I. N. Tyurenkov

Volgograd State Medical University, Pl. Pavshikh Bortsov 1, Volgograd, 400066 Russia