

# ФАРМАКОЛОГИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

## О ГАМК-ЕРГИЧЕСКОМ МЕХАНИЗМЕ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОГО ЭФФЕКТА АНТАГОНИСТА NMDA-РЕЦЕПТОРОВ — МК-801

Т. С. Ганьшина, А. В. Гнездилова, Е. В. Курза, А. И. Турилова, Р. С. Мирзоян<sup>1</sup>

Антагонист NMDA-рецепторов — МК-801 (дизоцилпин) — вызывает увеличение локального кровотока в коре большого мозга крыс в условиях глобальной преходящей ишемии головного мозга в большей степени, чем у интактных животных. Блокатор ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов бичукуллин в большинстве опытов устраняет или ослабляет увеличение мозгового кровотока у крыс после глобальной преходящей ишемии, вызванное антагонистом NMDA-рецепторов-МК-801, что свидетельствует об участии ГАМК-ергических механизмов регуляции тонуса сосудов мозга в реализации его цереброваскулярного эффекта.

**Ключевые слова:** мозговое кровообращение; глобальная преходящая ишемия; антагонист NMDA-рецепторов — МК-801 (дизоцилпин); бичукуллин; ГАМК-ергические механизмы регуляции мозгового кровообращения.

### ВВЕДЕНИЕ

Ишемия головного мозга сопровождается каскадом патофизиологических и биохимических процессов, обусловленных кислородной и энергетической недостаточностью, нарушением баланса между возбуждающими и тормозными процессами в центральной нервной системе, приводящими к необратимым повреждениям нервной ткани. Установлены сложные биохимические процессы, протекающие в ишемизированной области мозга, включающие в себя активацию функции возбуждающих нейромедиаторных аминокислот и, в частности, глутамата, что приводит к нарушению обмена ионов кальция в нервной клетке [17, 22, 23]. В соответствии с этим блокада глутаматных рецепторов является патогенетически обоснованным путем фармакологической коррекции этих состояний, что явилось основанием для изыскания и изучения антагонистов глутаматных рецепторов для лечения ишемического инсульта. МК-801 (дизоцилпин), который является неконкурентным антагонистом NMDA-рецепторов, согласно многочисленным литературным данным, обладает выраженной нейропротекторной активностью в эксперименте. Вещество значительно уменьшает область ишемического поражения мозга, вызванного окклюзией средней мозговой артерии [13, 14, 15, 16, 21, 25, 26, 29]. Показано также, что защитный эффект МК-801 проявляется и при дополнительной внутримозговой инъекции грамотрицательного бактериального эндотоксина — липополисахарида, который усиливает воспалительный процесс в зоне ишемического поражения [11].

В литературе имеются сведения о том, что МК-801 оказывает влияние на мозговое кровообращение в условиях ишемии головного мозга. С помощью масс-спектроскопии в различных областях мозга у бодрствующих крыс показано, что МК-801 в дозе 0,5 и 5 мг/кг внутривенно (в/в) через 30 мин после введения вызывает значительное увеличение кровотока, не влияя на парциальное давление кислорода и углекислоты, тогда как у наркотизированных ( $\alpha$ -хлоралоза) крыс антагонист NMDA-рецепторов либо не вызывает изменений кровотока, либо даже понижает его уровень [29]. У наркотизированных галотаном крыс со спонтанной гипертензией ауторадиографически с использованием [<sup>14</sup>C] йодантипирина после окклюзии средней мозговой артерии и ипсилатеральной общей сонной артерии выявлено, что МК-801 (5 мг/кг) вызывает увеличение мозгового кровотока в контралатеральном полушарии и уменьшение объема ишемической зоны коры ипсилатерального полушария [18]. Однако, Park С. К. и соавторы наблюдали уменьшение кровотока под влиянием МК-801 у наркотизированных галотаном крыс в 19 из 22 областей мозга в контралатеральном полушарии и почти во всех регионах мозга на стороне окклюзии средней мозговой артерии, используя также [<sup>14</sup>C] йодантипирин [27]. Имеется сообщение об уменьшении мозгового кровотока под влиянием МК-801, который определяли также с помощью [<sup>14</sup>C] йодантипирина у крыс, наркотизированных изофлураном [20].

Таким образом, литературные данные о влиянии МК-801 на мозговое кровообращение не отличаются однородностью и не позволяют достоверно судить об изменениях мозгового кровотока под его влиянием. Это, по-видимому, связано с тем, что авторы определяли мозговой кровоток дискретными методами, кото-

<sup>1</sup> ФБГУ “НИИ фармакологии им. В. В. Закусова” РАМН, 125315, Москва, Балтийская ул. 8

рые не позволяют регистрировать изменения кровотока в динамике. Вместе с тем данные о влиянии МК-801 на мозговое кровообращение представляются важными и для изучения механизма его нейропротекторного действия, и для выяснения роли NMDA-рецепторов в регуляции мозгового кровообращения.

Поэтому целью настоящего исследования явилось изучение влияния антагониста NMDA-рецепторов — МК-801 на кровоснабжение мозга у крыс интактных и после глобальной преходящей ишемии с помощью методики доплеровской флоуметрии, которая позволяет в реальном времени регистрировать мозговой кровоток. Проводили также анализ механизма его действия.

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты выполнены на 30 наркотизированных (хлоралгидрат 350–400 мг/кг, в/б) нелинейных крысах-самцах массой 250–300 г.

Состояние мозгового кровообращения у животных оценивали с помощью методики лазерной доплеровской флоуметрии. Для регистрации локального мозго-

вого кровотока в теменной области коры головного мозга крыс использовали флоуметр ALF-21 фирмы “Transonic System Inc.” (США). Игольчатый датчик флоуметра диаметром 0,8 мм устанавливали на теменной области коры большого мозга крысы с помощью микроманипулятора и коромысла. Одновременно регистрировали изменения артериального давления через предварительно введенный в бедренную артерию полиэтиленовый катетер. Запись показателей кровотока и артериального давления производили на полиграфе фирмы “БИОПАК” (США), соединенным с персональным компьютером.

Глобальную ишемию мозга у крыс вызывали 10-минутной окклюзией обеих общих сонных артерий с одновременным снижением артериального давления до 40–50 мм рт. ст. методом кровопускания с последующей реинфузией. Исследуемые вещества (+)-МК-801 малеат (фирмы Tocris biocienes, UK), биккуллин (фирмы “Serva”) вводили через полиэтиленовый катетер в бедренную вену животных.

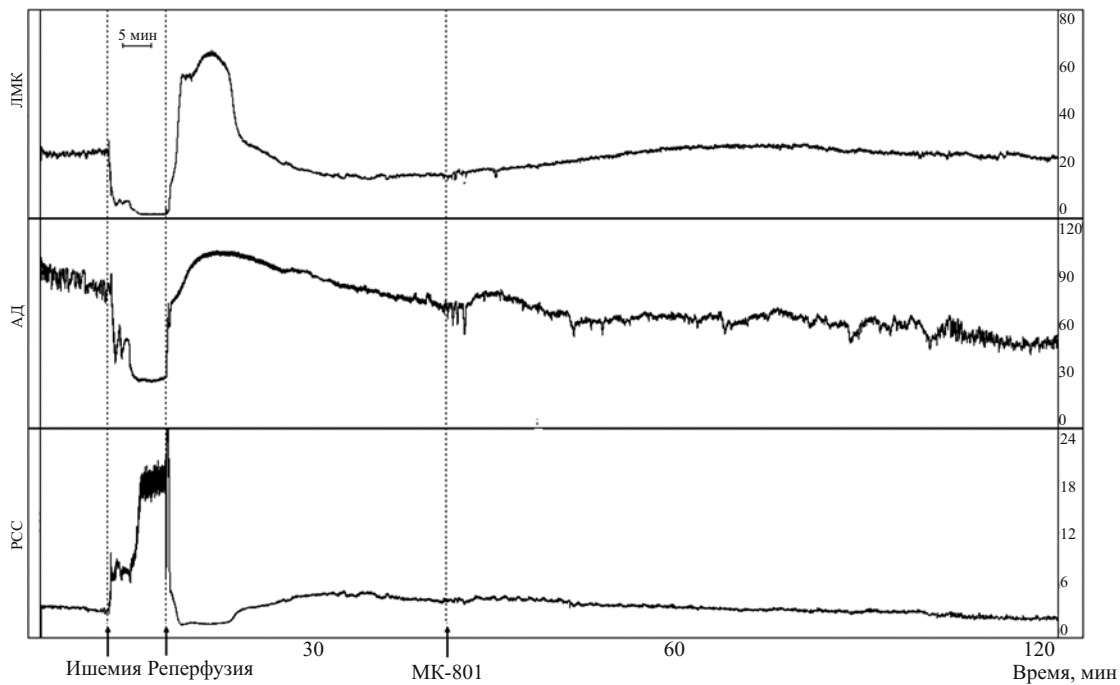
Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ Statistika 8,0

### Влияние МК-801 (0,5 мг/кг) на локальный мозговой кровоток (ЛМК) у интактных крыс (А, верхний фрагмент) и после глобальной преходящей ишемии (Б, нижний фрагмент)

| № оп. | Фон  | 10 мин |     | 20 мин |     | 30 мин |     | 40 мин |     | 50 мин |     | 60 мин |     | 70 мин |     | 80 мин |     | 90 мин |     |
|-------|------|--------|-----|--------|-----|--------|-----|--------|-----|--------|-----|--------|-----|--------|-----|--------|-----|--------|-----|
|       |      | у. е.* | Δ   | у. е.* | Δ   | у. е.* | Δ   | у. е.* | Δ   | у. е.  | Δ   | у. е.  | Δ   | у. е.  | Δ   | у. е.  | Δ   | у. е.  | Δ   |
| 1     | 20   | 25     | 5   | 24     | 4   | 24     | 4   | 25     | 5   | 26     | 6   | 26     | 6   | 23     | 3   | 22     | 2   | 20     | 0   |
| 2     | 16   | 20     | 4   | 21     | 5   | 20     | 4   | 21     | 5   | 21     | 5   | 21     | 5   | 20     | 4   | 20     | 4   | 19     | 3   |
| 3     | 24   | 25     | 1   | 27     | 3   | 27     | 3   | 26     | 2   | 27     | 3   | 26     | 2   | 27     | 3   | 25     | 1   | 25     | 1   |
| 4     | 27   | 25     | -2  | 24     | -3  | 23     | -4  | 24     | -3  | 23     | -4  | 21     | 6   | 21     | -6  | 23     | -4  | 22     | -5  |
| 5     | 16   | 18     | 2   | 20     | 4   | 21     | 5   | 23     | 7   | 25     | 9   | 27     | 11  | 25     | 9   | 25     | 9   | 23     | 7   |
| 6     | 18   | 24     | 6   | 28     | 10  | 29     | 11  | 28     | 10  | 29     | 11  | 29     | 11  | 28     | 10  | 28     | 10  | 27     | 9   |
| 7     | 40   | 40     | 0   | 42     | 2   | 41     | 1   | 38     | -2  | 35     | -5  | 30     | -10 | 26     | -14 | 24     | -16 | 22     | -18 |
| 8     | 42   | 50     | 8   | 55     | 13  | 56     | 14  | 50     | 8   | 50     | 8   | 55     | 13  | 57     | 15  | 56     | 14  | 55     | 13  |
| 9     | 15   | 16     | 1   | 16     | 1   | 17     | 2   | 16     | 1   | 16     | 1   | 16     | 1   | 17     | 2   | 18     | 3   | 17     | 2   |
| 10    | 20   | 22     | 2   | 22     | 2   | 22     | 2   | 23     | 3   | 24     | 4   | 26     | 6   | 27     | 7   | 27     | 7   | 28     | 8   |
| Мед.  | 20,0 | 24,5   | 2,0 | 24,0   | 3,5 | 23,5   | 3,5 | 24,5   | 4,0 | 25,5   | 4,5 | 26,0   | 6,0 | 25,5   | 3,5 | 24,5   | 3,5 | 22,5   | 2,5 |

Мед. — медиана, Δ — разница ЛМК в у. е. по сравнению с фоном (Ф), \* —  $p < 0,05$  с Ф1, # —  $p < 0,05$  с Ф2, \*\* —  $p < 0,05$  с интактными, Δ — разница ЛМК в у. е. по сравнению с фоном.

| № оп. | Ф1   | Ишемия* |        | Реперфузия* |         | Фон 2* |          | 10 мин# |        | 20 мин# |        | 30 мин# |        | 40 мин### |        | 50 мин### |        | 60 мин### |        | 70 мин### |        | 80 мин# |        | 90 мин# |        |
|-------|------|---------|--------|-------------|---------|--------|----------|---------|--------|---------|--------|---------|--------|-----------|--------|-----------|--------|-----------|--------|-----------|--------|---------|--------|---------|--------|
|       |      | у. е.   | Δ с Ф1 | у. е.       | Δ с иш. | у. е.  | Δ с реп. | у. е.   | Δ с Ф2 | у. е.   | Δ с Ф2 | у. е.   | Δ с Ф2 | у. е.     | Δ с Ф2 | у. е.     | Δ с Ф2 | у. е.     | Δ с Ф2 | у. е.     | Δ с Ф2 | у. е.   | Δ с Ф2 | у. е.   | Δ с Ф2 |
| 1     | 16   | 5       | -11    | 55          | 39      | 13     | -42      | 15      | 2      | 19      | 6      | 21      | 8      | 23        | 10     | 23        | 12     | 26        | 13     | 24        | 11     | 21      | 8      |         |        |
| 2     | 21   | 2       | -19    | 75          | 54      | 13     | -62      | 14      | 1      | 16      | 3      | 18      | 5      | 21        | 8      | 22        | 9      | 23        | 10     | 23        | 10     | 21      | 7      | 19      | 6      |
| 3     | 26   | 6       | -20    | 63          | 37      | 16     | -47      | 16      | 0      | 16      | 0      | 17      | 1      | 18        | 2      | 20        | 4      | 20        | 4      | 20        | 4      | 21      | 5      | 20      | 4      |
| 4     | 32   | 4       | -28    | 82          | 50      | 25     | -57      | 26      | 1      | 26      | 1      | 27      | 2      | 29        | 4      | 32        | 7      | 32        | 7      | 32        | 7      | 30      | 5      | 30      | 5      |
| 5     | 23   | 4       | -19    | 62          | 39      | 20     | -42      | 21      | 1      | 24      | 4      | 26      | 6      | 27        | 7      | 26        | 6      | 26        | 6      | 27        | 7      | 26      | 6      | 24      | 4      |
| 6     | 30   | 3       | -27    | 61          | 31      | 16     | -45      | 22      | 6      | 24      | 8      | 25      | 9      | 26        | 10     | 26        | 10     | 25        | 9      | 22        | 6      | 21      | 5      | 20      | 4      |
| 7     | 27   | 3       | -24    | 59          | 32      | 22     | -37      | 23      | 1      | 23      | 1      | 25      | 3      | 24        | 2      | 25        | 3      | 24        | 2      | 20        | -2     | 18      | -4     | 18      | -4     |
| 8     | 40   | 4       | -36    | 80          | 40      | 33     | -47      | 42      | 9      | 45      | 12     | 54      | 19     | 55        | 22     | 56        | 23     | 56        | 23     | 56        | 22     | 59      | 26     | 58      | 25     |
| 9     | 20   | 3       | -17    | 60          | 40      | 15     | -45      | 19      | 4      | 22      | 7      | 26      | 11     | 23        | 8      | 26        | 11     | 25        | 10     | 24        | 9      | 21      | 6      | 21      | 6      |
| 10    | 38   | 4       | -34    | 55          | 17      | 31     | -24      | 36      | 5      | 39      | 8      | 43      | 12     | 45        | 14     | 47        | 16     | 48        | 17     | 48        | 17     | 47      | 16     | 43      | 12     |
| Мед.  | 26,5 | 4,0     | -22,0  | 61,5        | 39,0    | 18,0   | -45,0    | 21,5    | 1,5    | 23,5    | 5,0    | 25,5    | 7,0    | 25,0      | 8,0    | 26,0      | 9,5    | 25,0      | 9,5    | 25,0      | 8,0    | 22,5    | 6,0    | 21,0    | 5,5    |



**Рис. 1.** Влияние МК-801 (0,5 мг/кг) на локальный мозговой кровоток (ЛМК), артериальное давление (АД) и расчетное сопротивление сосудов (РСС) у крысы после глобальной преходящей ишемии

(Statistika Inc., США). Результаты рассматривали как значимые при  $p \leq 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### Влияние МК-801 на кровоснабжение мозга крыс интактных и после глобальной преходящей ишемии мозга

Для изучения влияния МК-801 на локальный мозговой кровоток в коре головного мозга интактных крыс была выбрана доза 0,5 мг/кг и внутривенное введение, так как в этой дозе антагонист NMDA-рецепторов проявлял более выраженную цереброваскулярную активность. Опыты показали, что МК-801 у интактных животных сразу после введения вызывает статистически значимое увеличение кровотока в течение 40 мин (таблица, А). Уровень артериального давления в этих опытах сразу после введения МК-801 также значимо повышается, а через 40 мин возвращается к исходному уровню. Можно предположить, что увеличение мозгового кровотока связано с гипертензивной реакцией, вызванной препаратом.

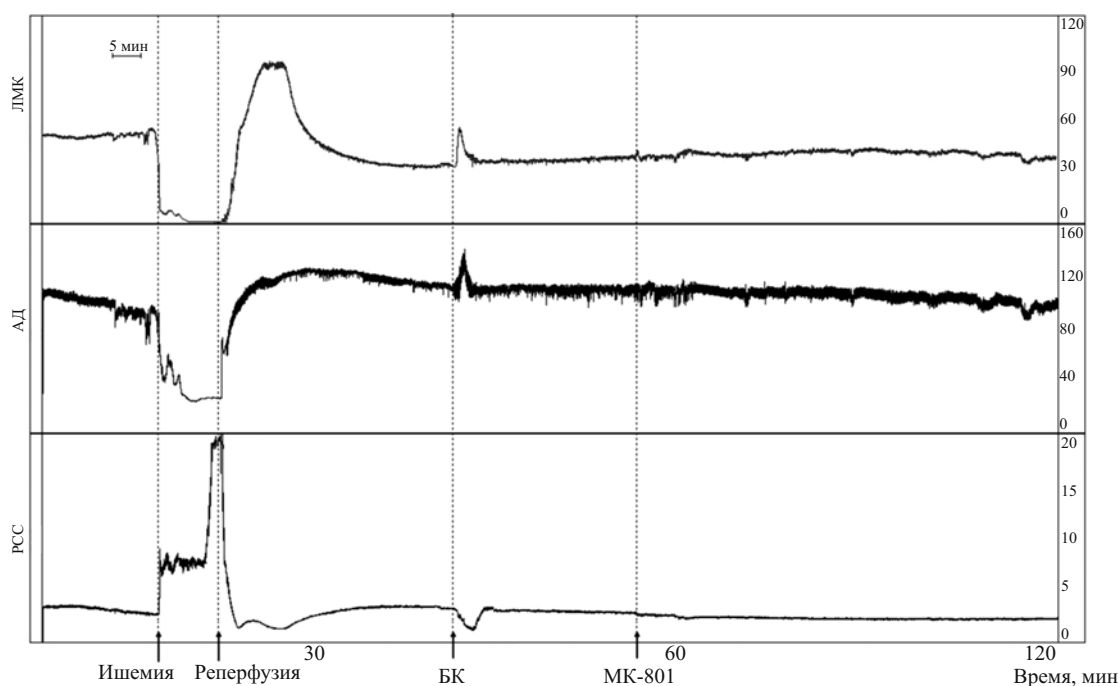
В следующей серии экспериментов было изучено влияние МК-801 на кровоснабжение мозга крыс после глобальной преходящей ишемии мозга. Опыты показали, что в этих условиях антагонист NMDA-рецепторов сразу после введения вызывает постепенно развивающееся увеличение мозгового кровотока в коре мозга крыс, которое в диапазоне от 40 до 70 мин статистически значимо превосходит величины кровотока, наблюдаемые у интактных животных (таблица, Б), (рис. 1). Уровень артериального давления у крыс в этих условиях под влиянием МК-801 в одних опытах немного

повышается, в других несколько снижается, но статистически значимые изменения отсутствуют. Следовательно, цереброваскулярный эффект МК-801 обусловлен его непосредственным влиянием на тонус сосудов мозга.

### Изучение механизма цереброваскулярного эффекта МК-801

Согласно данным литературы, а также результатам собственных исследований, ГАМК-ергическая система принимает участие в регуляции тонуса сосудов мозга [6, 7, 8, 19], а вещества с ГАМК-ергическим компонентом действия значительно улучшают кровоснабжение мозга в условиях его ишемического поражения [1 – 5, 9]. Поэтому было изучено влияние МК-801 на кровоснабжение мозга крыс в условиях глобальной преходящей ишемии и на фоне действия специфического блокатора ГАМК-рецепторов — бикикуллина. Эксперименты проводились на крысах, подвергнутых ишемии, так как именно у этих животных цереброваскулярный эффект МК-801 был наиболее выражен.

Проведенные опыты показали, что МК-801 в дозе 0,5 мг/кг при внутривенном введении на фоне действия бикикуллина (0,5 мг/кг) в 5 опытах не вызывает увеличения мозгового кровотока в коре головного мозга крыс, в 3 случаях цереброваскулярный эффект антагониста NMDA-рецепторов проявляется в значительно меньшей степени и только в 2 опытах увеличение кровотока наблюдается в той же степени, что и у контрольных животных. При статистической обработке полученных данных значимых изменений мы не выявили. МК-801 в этих экспериментах не оказывал так-



**Рис. 2.** Влияние МК-801 (0,5 мг/кг) на фоне бикукуллина (БК) (0,5 мг/кг) на локальный мозговой кровоток (ЛМК), артериальное давление (АД) и расчетное сопротивление сосудов (РСС) у крысы после глобальной преходящей ишемии

же значимого влияния на уровень артериального давления (рис. 2).

Таким образом, проведенное исследование позволило установить, что антагонист NMDA-рецепторов МК-801 у наркотизированных крыс вызывает увеличение мозгового кровотока, которое после глобальной преходящей ишемии проявляется в большей степени, чем у интактных животных. Полученные данные, указывающие на сосудорасширяющую активность МК-801, согласуются с результатами исследований других авторов [18, 29], которые также выявили способность МК-801 увеличивать мозговое кровообращение. Следовательно, в реализации нейропротекторной активности антагониста NMDA-рецепторов МК-801 важную роль могут играть его цереброваскулярные свойства, так как улучшение кровоснабжения ишемизированного мозга приводит к устранению метаболических и структурных повреждений ишемизированной области.

Изучение механизма цереброваскулярного эффекта МК-801 с помощью блокатора ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов бикукуллина показало, что в большинстве опытов сосудорасширяющий эффект МК-801 на фоне действия бикукуллина или значительно ослабляется, или не проявляется, что свидетельствует о вовлечении ГАМК-ергических механизмов регуляции тонуса сосудов мозга. Здесь следует отметить, что угнетение NMDA-рецепторов и, следовательно, возбуждающих воздействий на центральную нервную систему, может повлечь за собой активацию тормозных процессов, в частности, ГАМК-ергических механизмов, которые играют важную роль и в регуляции тонуса сосудов

мозга. Действительно, ГАМК понижает тонус сосудов мозга [6 – 8], и в сосудах мозга выявлены ГАМК<sub>A</sub>-рецепторы [19]. Кроме того, как было указано выше, вещества с ГАМК-ергическим компонентом в механизме их цереброваскулярного действия усиливают кровоснабжение ишемизированного мозга [1 – 5, 9, 10]. Поэтому можно допустить, что в результате угнетения функции NMDA рецепторов под влиянием МК-801 происходит компенсаторная активация тормозной ГАМК-ергической системы, что приводит к увеличению мозгового кровотока.

Ранее нами показано, что мемантин, который также является антагонистом NMDA-рецепторов, вызывает снижение мозгового кровотока в коре головного мозга крыс как интактных, так и в условиях ишемического поражения мозга [24]. Различия в эффектах МК-801 и мемантина на кровоснабжение ишемизированного мозга можно, в частности, объяснить их неодинаковым взаимодействием с NMDA-рецептором. Известно, что по способности ингибировать связывание меченного лиганда с NMDA-рецептором МК-801 в 20 раз превосходит мемантин [12, 27].

## ВЫВОДЫ

1. МК-801 в дозе 0,5 мл/кг внутривенно в большей степени увеличивает локальный мозговой кровоток у крыс после глобальной преходящей ишемии, по сравнению с интактными животными.

2. Блокатор ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов бикукуллин в большинстве опытов устраняет или ослабляет увеличение мозгового кровотока, вызванное антагонистом NMDA-рецепторов МК-801 у крыс с ишемией мозга,

что свидетельствует об участии ГАМК-ергических механизмов в реализации его цереброваскулярного эффекта.

## ЛИТЕРАТУРА

1. А. В. Гнездилова, Т. С. Ганьшина, Д. В. Масленников и др., *Эксперим. и клин. фармакол.*, **74**(8), 28 – 31 (2011).
2. И. Н. Курдюмов, Т. С. Ганьшина, Н. Р. Мирзоян и др., *Эксперим. и клин. фармакол.*, **71**(4), 26 – 29 (2008).
3. Д. В. Масленников, Т. С. Ганьшина, О. Н. Олейникова и др., *Эксперим. и клин. фармакол.*, **75**(4), 13 – 16 (2012).
4. Р. С. Мирзоян, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **66**(2), 53 – 56 (2003).
5. Р. С. Мирзоян, Т. С. Ганьшина, Н. А. Хайлов и др., *Эксперим. и клин. фармакол.*, **77**(3), 3 – 8 (2014).
6. С. А. Мирзоян, В. П. Акопян, *Фармакол. и токсикол.*, **5**, 572 – 574 (1967).
7. С. А. Мирзоян, Б. А. Казарян, В. П. Акопян, *Доклады АН СССР*, **190**(5), 1241 – 1243 (1970).
8. С. А. Мирзоян, Б. А. Казарян, В. П. Акопян, *Доклады АН СССР*, **214**(2), 465 – 468 (1974).
9. И. В. Силкина, Т. С. Ганьшина, С. Б. Середенин, Р. С. Мирзоян, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **68**(1), 20 – 24 (2005).
10. И. В. Силкина, Т. А. Зенина, С. Б. Середенин, Р. С. Мирзоян, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **69**(4), 47 – 50 (2006).
11. G.-S. Choa, J.-C. Leeb, C. Jua, et al., *Neuroscience Let.*, **538**, 9 – 14 (2013).
12. W. Danysz, C. G. Parsons, *Pharmacol. Rev.*, **50**(4), 598 – 664 (1998).
13. S. M. Davis, *J. Clin. Neurosci.*, **2**(1), 7 – 15 (1995).
14. L. Dezsi, J. H. Greenberg, J. Hamar, et al., *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **12**, 390 – 399 (1992).
15. U. Dirnagl, J. Tanabe, W. Pulsinelli, *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **10**(3), 327 – 336 (1990).
16. R. Gill, P. Andine, L. Hillered, et al., *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **12**(3), 371 – 379 (1992).
17. H. Gunduz-Bruce, *Brain Res. Rev.*, **60**(2), 279 – 286 (2009).
18. T. Kamiya, M. Jacewicz, T. S. Nowak, W. A. Pulsinelli, *Stroke*, **36**, 2463 – 2467 (2005).
19. D. N. Krause, E. Roberts, E. Wong, et al., *Brain Res. Bull.*, **5**, 173 – 177 (1980).
20. X. Lu, A. K. Sinha, H. R. Weiss, *Neurochem. Res.*, **22**(6), 705 – 711 (1997).
21. R. L. Martin, *J. Clin. Neurosci.*, **4**(3), 290 – 310 (1997).
22. H. G. S. Martin, Y. T. Wang, *Cell.*, **140**, 174 – 176 (2010).
23. S. L. Mehta, N. Manhas, R. Rahubir, *Brain Research Reviews.*, **54**, 34 – 66 (2007).
24. R. S. Mirzoyan, T. S. Gan'shina, D. V. Maslennikov, et al., *BioMed Research Intern.*, vol. 2014, Article ID 586501, 8 pages (2014). doi:10.1155 / 2014 / 586501.
25. E. Ozyurt, D. I. Graham, G. N. Woodruff, J. McCulloch, *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **8**, 138 – 143 (1988).
26. C. K. Park, D. G. Nehls, D. I. Graham, et al., *Ann Neurol.*, **24**(4), 543 – 551 (1988).
27. C. K. Park, D. G. Nehls, G. M. Teasdale, J. McCulloch, *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **9**, 617 – 622 (1989).
28. C. G. Parsons, A. Stoffler, W. Danysz, *Neuropharmacol.*, **53**, 699 – 723 (2007).
29. S. Roussel, E. Pinard, J. Seylaz, *Neuroscience*, **47**(4), 959 – 65 (1992).

Поступила 07.04.14

## GABAergic MECHANISM OF CEREBROVASCULAR EFFECT OF THE NMDA RECEPTOR ANTAGONIST MK-801

T. S. Gan'shina, A. V. Gnezdilova, E. V. Kurza, A. I. Turilova, and R. S. Mirzoyan

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

NMDA receptor antagonist MK-801 (dizocilpine) increases the local blood flow in the cerebral cortex in rats under transient global ischemia (TGI) conditions to a greater degree than in intact animals. The GABA receptor blocker bicuculline in most experiments eliminates or reduces the MK-801 induced increase in the blood flow after TGI, which is indicative of the participation of GABAergic mechanism of cerebrovascular tone control in the observed MK-801 activity.

**Keywords:** cerebral circulation; transient global ischemia; NMDA receptor antagonist; MK-801 (dizocilpine); bicuculline; GABAergic mechanisms of cerebrovascular tone control