

ԵՐԵՎԱՆԻ ՄԽԻԹԱՐ ՀԵՐԱՑՈՒ ԱՆՎԱՆ ՊԵՏԱԿԱՆ
ԲԺՇԿԱԿԱՆ ՀԱՄԱԼՍԱՐԱՆ

ՔԱՐԱՄՅԱՆ ՍԵՐՈՔ ՏԻԳՐԱՆԻ

ՈՒՂԵՂԻ ՓՈՐՁԱՐԱՐԱԿԱՆ ԻՇԵՄԻԱՅԻ ՀԵՏԵՎԱՆՔՈՎ ՋԱՐԳԱՑՈՂ
ԱԽՏԱԲԱՆԱԿԱՆ ՓՈՓՈԽՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՇՏԿՈՒՄԸ ՏՐԻՖԼՈՒԶԱԼՈՎ

ԺԴ.00.14 – «Դեղաբանություն» մասնագիտությամբ
Դեղագործական գիտությունների թեկնածուի
գիտական աստիճանի հայցման ատենախոսության

ՍԵՂՄԱԳԻՐ

ԵՐԵՎԱՆ 2018

ЕРЕВАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ МХИТАРА ГЕРАЦИ

КАРАМЯН СЕРОБ ТИГРАНОВИЧ

КОРРЕКЦИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ, ВЫЗВАННЫХ
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ИШЕМИЕЙ МОЗГА, ТРИФЛУЗАЛОМ

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертации на соискание ученой степени
кандидата фармацевтических наук по специальности
14.00.14 - «Фармакология»

ЕРЕВАН 2018

Ատենախոսության թեման հաստատվել է Երևանի Մխիթար Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարանում:

Գիտական ղեկավար՝

դեղագործական գիտությունների դոկտոր,
պրոֆեսոր Մ.Գ. Բալասանյան

Պաշտոնական ընդդիմախոսներ՝

բժշկական գիտությունների դոկտոր,
պրոֆեսոր Է.Ս. Սեկոյան
կենսաբանական գիտությունների դոկտոր,
պրոֆեսոր Հ.Ա. Հասրաթյան
ՀՀ ԳԱԱ Օրգանական և դեղագործական
քիմիայի գիտատեխնոլոգիական կենտրոն

Առաջատար կազմակերպություն՝

Պաշտպանությունը կայանալու է 2018թ. մարտի 27-ին ժամը 15⁰⁰-ին Երևանի Մ. Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարանի գործող ԲՈՀ-ի 026 «Տեսական բժշկություն» մասնագիտական խորհրդի նիստում (ՀՀ, 0025, ք. Երևան, Կորյունի 2):

Ատենախոսությանը կարելի է ծանոթանալ Երևանի Մ. Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարանի գրադարանում:

Սեղմագիրն առաքվել է 2018թ. փետրվարի 27-ին:

Մասնագիտական խորհրդի *Մ. Սեփր* կենսաբանական գիտությունների դոկտոր,
գիտական քարտուղար պրոֆեսոր Ա.Ս. Տեր-Մարկոսյան

Тема диссертации утверждена в Ереванском государственном медицинском университете имени Мхитара Гераци.

Научный руководитель:

доктор фармацевтических наук,
профессор М.Г. Баласанян

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук,
профессор Э.С. Секоян
доктор биологических наук,
профессор А.А. Асратян

Ведущая организация:

Научно технологический центр
органической и фарм. химии НАН РА

Защита диссертации состоится 27 марта 2018г. в 15⁰⁰ на заседании специализированного совета 026 «Теоретическая медицина» ВАК РА при Ереванском государственном медицинском университете имени М. Гераци (РА, 0025, г. Ереван, ул. Корюна 2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Ереванского государственного медицинского университета имени М. Гераци.

Автореферат разослан 27 февраля 2018г.

Ученый секретарь

специализированного совета

Մ. Սեփր

доктор биологических наук,
профессор А.С. Тер-Маркосян

Թեմայի արդիականությունը: Իշեմիկ կաթվածի բուժման և կանխարգելման արդյունավետության բարելավումը մերօրյա բժշկության ամենաքննարկվող և արդիական թեմաներից մեկն է: Չնայած գլխուղեղի իշեմիկ խանգարումների դեղաբանական շտկմանը նվիրված բազմաթիվ հետազոտությունների և փորձված դեղերի լայն ընտրանու առկայությանը՝ իշեմիկ կաթվածը շարունակում է մնալ անաշխատունակության ամենակարևոր և մահացության 2-րդ պատճառն աշխարհում (Mozaffarian D. et al., 2016; Thrift A.G. et al., 2014): Ավելին՝ առաջիկա տարիների ընթացքում սպասվում է կաթվածով պայմանավորված լետալ ելքերի թվի տարեկան աճ (Elkins J.S. and Johnston S.C., 2003; Mukherjee D. and Chirag P.G., 2011): Հատկապես մեծ ուշադրության է արժանի կաթվածով կամ անցողիկ իշեմիկ գրոհով հիվանդների մոտ կաթվածի երկրորդային կանխարգելումը, քանի որ այս դեպքերում գրանցվում է հաշմանդանության և լետալ ելքի ավելի մեծ հավանականություն:

Գլխուղեղի իշեմիկ կաթվածի բուժման և երկրորդային կանխարգելման միջազգային ուղեցույցներում իրենց առանցքային տեղն ունեն հակաազրեգանտները (Kernan W.N. et al., 2014): Չնայած իշեմիկ կաթվածի բարդ ծագումնաբանությանը, ախտաբանական և կլինիկական արտահայտման բազմազանությանը՝ ուղեղային արյան շրջանառության խանգարման հիմնական մեկնարկային գործոնն է թրոմբոցիտների ակտիվության բարձրացումը (Steinhubl S.R. and Moliterno D.J., 2005): Հենց այս փաստն է հիմնավորում ուղեղի արյան շրջանառության (ՈւԱՇ) խանգարումների կանխարգելման գործում հակաազրեգանտային թերապիայի առաջնահերթությունը (Alberts M.J. 2011; Kapil N et al., 2016):

Հակաազրեգանտների կիրառումը հետկաթվածային շրջանում կրճատում է նոր կաթվածի զարգացման հավանականությունը մոտ 22%-ով (Antithrombotic Trialists' Collaboration 2002): Իշեմիկ կաթվածի բուժման և երկրորդային կանխարգելման համար առաջատար առողջապահական կազմակերպությունների կողմից կատարված լայնածավալ հետազոտությունները հիմնավորեցին, որ առավել արդյունավետ են ասպիրինի (ոսկե ստանդարտ), կլոպիդոգրելի, ինչպես նաև ասպիրին-կլոպիդոգրել կամ ասպիրին-դիպիրիդամոլ համակցումների կիրառումը (Alberts M.J., 2011): Սակայն, անզամ հակաազրեգանտների կիրառման պայմաններում, թրոմբոտիկ պատահարները շարունակվում են գրանցվել բավականին հաճախ: Ավելին՝ երկրորդային կաթվածի դեպքերի ավելի քան 1/2-ը գրանցվում է արդեն իսկ հակաազրեգանտային թերապիա ստացող հիվանդների մոտ (John S., Katzan I., 2015): Այդ իսկ պատճառով շարունակվում է նոր, ավելի

արդյունավետ հակաազդեցանտների փնտրտույքը և հատկապես այնպիսի միացությունների, որոնք, թրոմբոցիտների ազդեցացիան կանխելու հատկության հետ մեկտեղ, օժտված կլինեն նյարդապաշտպան հատկությամբ: Այս ուղղությամբ իրականացվող հետազոտությունների կարևորությունը հիմնավորվում է նաև կիրառվող հակաազդեցանտների մի շարք սահմանափակումներով, ինչպիսիք են՝ արյունահոսությունները, ստամոքս-աղիքային ախտահարումները և հակաազդեցանտային ազդեցության նկատմամբ կայունության զարգացումը:

Այս առումով մեծ հետաքրքրություն է ներկայացնում համեմատաբար նոր հակաազդեցանտ Տրիֆլուզալը՝ 2-ացետոքսի-4-եոֆտորմեթիլ բենզոլակալան թթուն: Այն իր կառուցվածքով ացետիլսալիցիլաթթվի եոֆտորմեթիլ ածանցյալ է: Ի տարբերություն ասպիրինի՝ տրիֆլուզալը ունի մի շարք ֆարմակոկինետիկ և ֆարմակոդինամիկ առանձնահատկություններ (McNeely W et al., 1998; Anninos H. et al. 2009): Շնորհիվ բազմաթիրախային ազդեցության մեխանիզմի՝ տրիֆլուզալը և նրա ակտիվ մետաբոլիտը (2-հիդրօքսի-4-եոֆտորմեթիլ բենզոլակալան թթու՝ ՀԵԲ) ցուցաբերում են ավելի արդյունավետ հակաազդեցանտային և նյարդապաշտպան ազդեցություն՝ ցուցաբերելով սալիցիլատներին բնորոշ կողմնակի ազդեցությունների արտահայտման ավելի ցածր հաճախականություն (Matias-Guiu J. et al., 2003; Gonzalez-Correa J.A., 2006, Alvarez-Sabin J. et al., 2014):

Տրիֆլուզալը, ինչպես և ացետիլսալիցիլաթթուն, ացետիլացնում և անդարձելիորեն պաշարում է թրոմբոցիտար ՑՕԳ-1 ֆերմենտը, ինչով ընկճում է թրոմբոցիտների ակտիվացման գլխավոր գործոններից մեկի՝ թրոմբոքսան A2-ի սինթեզը (Albors M. et al., 1987): Պրեպարատի անհերքելի առավելություններից է այն, որ, ի տարբերություն ասպիրինի, խիստ աննշան է պաշարում էնդոթելիալ ՑՕԳ-ը և չի խախտում էնդոզեն հակաազդեցանտ պրոստացիկլինի սինթեզը (De la Cruz J.P. et al., 1992): Բացի այդ՝ տրիֆլուզալը և ՀԵԲ-ը խթանում են էնդոթելիալ NO սինթազի (eNOS) ակտիվությունը և պաշարում են ֆոսֆոդիլատերազ ֆերմենտը՝ թրոմբոցիտներում բարձրացնելով gԱՄՖ-ի կոնցենտրացիան (McNeely W. et al., 1998):

Տրիֆլուզալը, մրցունակ հակաազդեցանտային ազդեցությունից զատ, նախակլինիկական հետազոտություններում ցուցաբերել է արտահայտված նյարդապաշտպան ազդեցություն: Տրիֆլուզալի նյարդապաշտպան ազդեցությունը միջնորդավորված է վերջինիս հակաբորբոքային և հակաօքսիդանտային հատկություններով (González-Correa J.A., et al. 2006):

Տրիֆլուզալի նկարագրված հատկությունները, ինչպես նաև կաթվածի երկրորդային կանխարգելման համար կիրառվող դեղերի հետիջմանիկ հոգեճնարդաբանական հետևանքները վերացնելու և ուղեղային հյուսվածքի

արյունամատակարարումը խթանելու հատկությունների կարևորությունը հեռանկարային են դարձնում տրիֆլուզալի հետագա ուսումնասիրումը:

Հետազոտության նպատակը և խնդիրները: Հետազոտության նպատակն է՝ գնահատել տրիֆլուզալի կիրառման արդյունավետությունը գլխուղեղի իշեմիայի հետևանքով զարգացող տեղաշարժերի համուղղման համար փորձարարական պայմաններում:

Նպատակի իրականացման համար ուսումնասիրվել է տրիֆլուզալի ազդեցությունը.

- ուղեղի տեղային արյան շրջանառության վրա՝ գլխուղեղի արյունամատակարարման խանգարման պայմաններում,
- իշեմիայի պայմաններում գլխուղեղի կեղևի մազանոթային ցանցի փոփոխությունների վրա,
- առնետների ընդհանուր զարկերակային ճնշման և սրտի կծկման հաճախականության վրա՝ համեմատելով ասպիրինի համապատասխան էֆեկտների հետ,
- միջին ուղեղային զարկերակի կապման մոդելում ձևավորվող իշեմիկ օջախի ծավալի վրա,
- գլխուղեղի լոկալ իշեմիկ խանգարումների հետևանքով զարգացող տագնապաբնույթ շեղումների և ընդհանուր շարժողական ակտիվության փոփոխությունների վրա,
- հետիշեմիկ շրջանում առնետների շարժողական կորոդինացիայի խանգարման վրա:

Աշխատանքի գիտական նորույթը: Կատարված ուսումնասիրությունների արդյունքում՝

- պարզաբանվել է, որ, ի տարբերություն ասպիրինի, գլխուղեղի իշեմիկ ախտահարման պայմաններում տրիֆլուզալի կիրառումը չի ուղեկցվում արյան շրջանառության հավելյալ վատթարացմամբ,
- բացահայտվել է, որ ընդհանուր քնային զարկերակի կապման պայմաններում տրիֆլուզալը կանխում է գլխուղեղի իպսիլատերալ կիսագնդում նկատվող կեղևային մազանոթային ցանցի խափանումը՝ հավաստիորեն մեղմելով գործող և նեղացած մազանոթների միջին տրամագծի, ինչպես նաև քանակական հարաբերության իշեմիկ փոփոխությունները,
- պարզաբանվել է, որ գլխուղեղի լոկալ իշեմիայի պայմաններում տրիֆլուզալի ազդեցությամբ՝ մեռուկացած օջախի հավաստի սահմանափակումը ուղեկցվում է առնետների ընդհանուր շարժողական ակտիվության նվազման և շարժողական հավասարակշռության խանգարման, ինչպես նաև տագնապաբնույթ փոփոխությունների զարգացման զգալի կասեցմամբ:

Աշխատանքի գիտագործնական նշանակությունը: Գլխուղեղի արյունամատակարարման խանգարման պայմաններում՝ տրիֆլուզալի կիրառմամբ ուղեղային արյան շրջանառության վրա անբարենպաստ ազդեցության բացակայության և մազանոթային ցանցի վիճակի բարելավման մասին վկայող տվյալները կարող են ապացուցողական հիմք հանդիսանալ՝ ճանաչելու տրիֆլուզալը՝ որպես արժանի այլընտրանք, ուղեղային արյան շրջանառության խանգարումների բուժման և կանխարգելման նպատակով:

Հաշվի առնելով տրիֆլուզալի՝ գլխուղեղի լոկալ իշեմիայի պայմաններում ձևավորվող մեռուկացած օջախի սահմանափակման, ինչպես նաև կենդանիների վարքագծի և շարժողական ակտիվության շեղումների վրա ունեցած ասպիրինի համեմատ առավել արտահայտված ազդեցությունը՝ տրիֆլուզալը կարելի է դիտարկել որպես հետիշեմիկ հոգենյարդաբանական հետևանքների վերացման նյարդապաշտպան միջոց:

Ատենախոսության նախնական փորձաքննություն: Հետազոտության արդյունքները և դրանց վերլուծությունը ներկայացվել է «Հեմոստազ. Խնդիրներ և ձեռքբերումներ» խորագրով միջազգային գիտաժողովին (Гемостаз: проблемы и достижения. Армения, 2014), երիտասարդ գիտնականների մասնակցությամբ՝ նեյրոփսիխոֆարմակոլոգիայի սեմինարին (Workshop on neuropsychopharmacology for junior scientists, Nice, France, 2016) և համալսարանական «Տարեկան հաշվետու գիտաժողով - գիտության շաբաթ» գիտաժողովին (Երևան, 2017): Ատենախոսության փորձաքննությունը կայացել է Մ. Հերացու անվան ԵՊԲՀ-ի գիտակորդինացիոն խորհրդի նիստի ընթացքում (արձանագրություն թիվ 8, 20.12.2017թ):

Հրապարակումներ: Իրականացված ուսումնասիրությունը արտացոլված է 9 գիտական հրատարակումներում՝ տեղական և արտասահմանյան գիտաբժշկական պարբերականներում, գիտաժողովների նյութերում:

Ատենախոսության կառուցվածքը: Ատենախոսությունը ներկայացված է հայերենով, ընդհանուր նյութի ծավալը կազմում է 125 էջ: Աշխատությունը բաղկացած է հետևյալ հիմնական բաժիններից՝ ներածություն, գրականության ակնարկ, հետազոտության նյութը և մեթոդները, հետազոտության արդյունքները և դրանց քննարկումը, ամփոփում, եզրակացություններ, օգտագործված գրականության ցանկ (205 հղում): Հավաքագրված տվյալները և ստացված արդյունքները լուսաբանված են 25 նկարներով և 10 աղյուսակներով:

ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ՆՅՈՒԹԸ ԵՎ ՄԵԹՈԴՆԵՐԸ

Ուսումնասիրության նպատակի իրականացման և առաջադրված խնդիրների կատարման համար կիրառվել են վալիդացված մեթոդներ, որոնք հնարավորություն են տալիս բարձր ճշգրտությամբ գնահատել ուսումնասիրվող նյութի ազդեցությունը գլխուղեղի արյունամատակարարման խանգարման պայմաններում ուղեղային հյուսվածքում դիտվող միկրոշրջանառության խափանման, ինչպես նաև գլխուղեղի լոկալ իշեմիկ ախտահարման պայմաններում ձևավորվող իշեմիկ օջախի տարածման, բնորոշ տազնապաբնույթ փոփոխությունների և շարժողական ֆունկցիայի խանգարումների վրա: Այդ նպատակով իրականացվել են.

- **գլխուղեղի արյան շրջանառության սուր խանգարման մոդելավորում՝** ձախ ընդհանուր քնային զարկերակի (ԸՔԶ) կապման եղանակով (Coyle P., Panzenbeck M.J., 1990; Африкян Ш.Г., 2013)՝ իրականացված քլորալ հիդրատով անզգայացման պայմաններում (400մգ/կգ, ն/ո),
- **առնետների գլխուղեղի տեղային արյան շրջանառության (ՈւԱՇ) ուսումնասիրում՝** ոչ ինվազիվ լազեր-դոպլերային հոսքաչափության մեթոդով (Александрин В.В. и соавт., 2002; Tonnesen J., 2005). իրականացվել է BLF-21 (Transonic Systems Inc., USA) դոպլերային հոսքաչափի N տեսակի ասեղաձև գրանցիչով,
- **առնետների գլխուղեղի կեղևի մազանոթային ցանցի ուսումնասիրում՝** կալցիում ադենոզինետրոֆոսֆատային մեթոդով (Чилингарян А.Н., 1977). պատրաստված պրեպարատները ուսումնասիրվել են Boeco BM-800 լուսային մանրադիտակով, իսկ մազանոթների տրամագծերի չափումը իրականացվել է B-Viwe ծրագրով (Boeckel),
- **առնետների համակարգային զարկերակային ճնշման (ՉՃ) գրանցում՝** «tail-cuff» ոչ ինվազիվ մեթոդով (Feng M., DiPetrio K., 2009). օգտագործվել է LE5001 (Letica, Hospitalet, Barcelona, Spain) ճնշաչափ, որը թույլ է տալիս գրանցել առնետի պոչային զարկերակում սիստոլիկ, դիաստոլիկ, միջին զարկերակային ճնշումները, ինչպես նաև սրտի զարկերի հաճախականությունը,
- **առնետների բաժանումը ըստ ընդհանուր շարժողական ակտիվության՝** «բաց դաշտ» թեստի կիրառմամբ (Seredenin S.B. et al., 1986; Balkaya M., Enders M., 2010),
- **գլխուղեղի տեղային իշեմիայի մոդելավորում՝** առնետների ձախ միջին ուղեղային զարկերակի (ՄՈւՁ) կապման միջոցով՝ ըստ Tamura et al. (1981) կողմից առաջարկված և Topchyan et al. (1996) կողմից մոդիֆիկացված մեթոդի՝ իրականացված քլորալ հիդրատով անզգայացման պայմաններում (400մգ/կգ, ն/ո),

- **գլխուղեղի մեռուկացած հյուսվածքի ծավալի որոշում՝** 2,3,5 եռֆենիլ-տետրազոլինի քլորիդով ներկմամբ (Chen J. et al., 2012). տվյալները արտահայտվել են մմ³-ով (Ren M. et al., 2003; Park H.J. et al., 2013)՝ Image J (NIH, Bethesda, MD) համակարգչային ծրագրի և դրա Measure Stack հավելվածի օգնությամբ,
- **առնետների շարժողական հավասարակշռության հետիշեմիկ շեղումների գնահատում** «պտտվող ձող» թեստում՝ Rota-Rod Treadmills 7700 (Ugo Basile, Italy) սարքավորման կիրառմամբ (Jones B.J., Roberts D.J., 1968; Balkaya M., Enders M., 2010),
- **առնետների վարքի և շարժողական ակտիվության հետիշեմիկ փոփոխությունների ուսումնասիրում** «բարձրացված խաչածն լաբիրինթ» թեստում (Pellow S. et al., 1985; Walf A.A., Frye C.A., 2007). տեսագրված վարքի վերլուծությունը կատարվել է Any Maze (Stoelting) ծրագրի օգնությամբ:

Փորձերի համար օգտագործվել են ընդհանուր թվով 134 ոչ ցեղական, սպիտակ արու առնետներ, որոնց քաշը եղել է 160-220 գրամի սահմաններում: Կենդանիները պահվել են լաբորատոր վիվարիումի պայմաններում՝ վերահսկվող սենյակային ջերմաստիճան և խոնավություն, 12/12՝ լույս-մութ ռեժիմ, ջրի և սննդի անսահմանափակ առկայություն: Առնետների խնամքը և բոլոր միջամտությունները իրականացվել են ըստ «The PHS Guide for the Care and Use of laboratory Animals» (2011) ուղեցույցի՝ համաձայն ԵՊԲՀ-ի էթիկայի հանձնաժողովի պահանջների:

Հետազոտության ընթացքում կիրառվել են հետևյալ բարձր մաքրությամբ նյութերը՝ «USP» ստանդարտ նմուշի ասպիրին և «Grupo Uriach, Spain» արտադրության տրիֆլուզալ: Ուսումնասիրելով նմանատիպ փորձարարական հետազոտություններում որպես հակաագրեգանտ ասպիրինի կամ տրիֆլուզալի կիրառման դեղաչափերը՝ երկու դեպքում էլ ընտրվել է 30 մգ/կգ դեղաչափը:

Բոլոր հետազոտություններում որպես ստուգիչ խումբ ընդգրկվել են առնետներ, որոնք ստացել են միայն ֆիզլուծույթ:

Գրանցված արդյունքները արտահայտվել են յուրաքանչյուր խմբում ցուցանիշների միջին արժեքով և դրանից ստանդարտ շեղմամբ ($M \pm SD$):

Առանձին խմբերից ստացված տվյալների բաշխումը ստուգվել է Կոլմոգորով-Սմիրնով թեստի կիրառմամբ: Այն դեպքում, երբ ուսումնասիրվող երեք խմբերից ստացված տվյալներն ունեցել են նորմալ բաշխում, դրանց միջև տարբերության վիճակագրական նշանակալիությունը գնահատվել է միաչափ դիսպերսիոն վերլուծության եղանակով (ANOVA), որից հետո խմբերի զույգ առ զույգ համեմատությունը իրականացվել է Դաննեթի կամ Բոնֆերոնի թեստերի

օգնությամբ: Երբ համեմատվող ընտրանքներից մեկի նորմալ բաշխման հիպոթեզը հերքվել է, խմբերի միջինների համեմատման համար կիրառվել են ոչ պարամետրիկ թեստեր՝ Մանն-Ուիթնիի, Կռուսկալ-Ուոլիսի: Համեմատվող խմբերի տվյալների տարբերությունները կարևորության աստիճանի ընդունված մակարդակում (95) համարվել են հավաստի, եթե $p < 0,05$:

Միջամտությունից առաջ և հետո նույն կենդանիներից ստացված տվյալների համեմատումը, այդ տվյալների տարբերությունների բաշխման նորմալությունը Կոլմոգորով-Սմիրնով թեստով ստուգելուց հետո, իրականացվել է համակցված չափումների համար նախատեսված համապատասխան թեստերով՝ պարամետրիկ՝ Ստյուդենտի t- թեստ կրկնակի չափումների համար, ոչ պարամետրիկ՝ Ուիլկոքսոնի թեստ:

ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ԱՐԴՅՈՒՆՔՆԵՐԸ ԵՎ ԴՐԱՆՑ ՔՆՆԱՐԿՈՒՄԸ

1.Տրիֆլուզալի ազդեցությունը գլխուղեղի արյունամատակարարման վրա

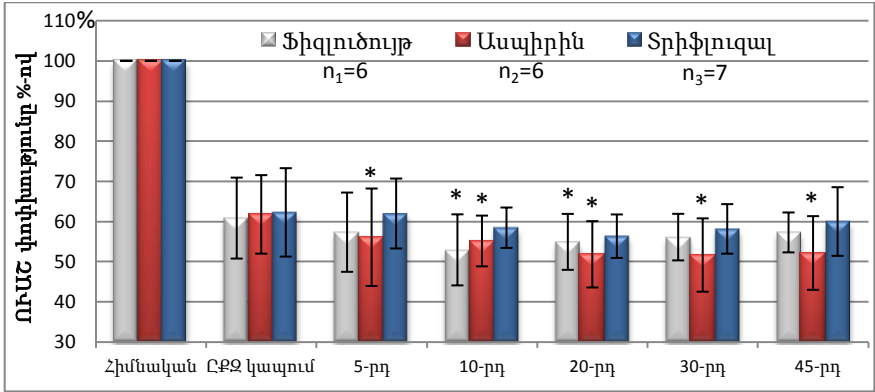
Հետիշեմիկ շրջանում հակաազդեզանտների, հատկապես ասպիրինի կիրառումը հաճախ ուղեկցվում է ՌԻԱՇ-ի հավելյալ վատթարացմամբ (Bendar M.M. and Gross C.E., 1999; Johkura K. et al., 2012; Sakurai H. et al., 2013), ինչը հիմք հանդիսացավ գնահատելու ՈւԱՇ-ի վրա տրիֆլուզալի ազդեցությունը: Այս նպատակով ուսումնասիրվել է վերջինիս ազդեցությամբ ուղեղի տեղային արյան շրջանառության և մազանոթային ցանցի, ինչպես նաև զարկերակային ճնշման փոփոխությունները:

Ուղեղային արյան շրջանառության վրա տրիֆլուզալի ազդեցությունը ուսումնասիրվել է ձախ ԸՔԶ-ի կապմամբ հարուցված գլխուղեղի արյունամատակարարման խանգարման պայմաններում: Ինչպես ցույց տվեցին կատարված փորձերը (նկար 1.), ԸՔԶ-ի կապումից անմիջապես հետո իպսիլատերալ կիսագնդի գագաթային հատվածում գրանցվել է գլխուղեղի տեղային արյունահոսքի նվազում, որը կայուն արժեքներ է ընդունել 20-30 րոպե հետո և միջինում կազմել է նախնական արյունահոսքի $61,63 \pm 9,77\%$ -ը ($n=19$, $p < 0,01$):

ԸՔԶ-ի կապումից 30 րոպե անց 30 մգ/կգ դեղաչափով ասպիրինի ն/ո ներմուծումը ուղեկցվում է գլխուղեղի տեղային արյունահոսքի հավելյալ վատթարացմամբ օկյուզիայի 45-րդ րոպեին ևս $15,67 \pm 4,20\%$ -ով ($n=6$, $p < 0,01$):

Ի տարբերություն ասպիրինի՝ նույն դեղաչափով տրիֆլուզալի ($n=7$) ն/ո ներմուծման պարագայում ԸՔԶ-ի կապումից 30 րոպե անց արյունահոսքի էական փոփոխություններ չեն գրանցվել. առաջին 20 րոպեի ընթացքում նկատվել է արյունահոսքի աննշան անկում, որից հետո արյունահոսքը սկսել է բարձրանալ՝

45-րդ րոպեին գրեթե չտարբերվելով ԸՔԶ-ի կապումից հետո գրանցված արժեքից: Նմանատիպ փոփոխություններ են գրանցվել նույն պայմաններում ֆիզլուծույթի ներարկման արդյունքում (n=6):



Նկար 1. Տրիֆլուզալի և ասպիրինի ազդեցությունը ուղեղի փեղային արյան շրջանառության (ՈւԱՇ) վրա ($M \pm SD$, * $p < 0,05$ ' համեմատ ԸՔԶ-ի կապումից հետո արյունահոսքի)

Այսպիսով՝ ստացված տվյալները մատնանշում են, որ տրիֆլուզալը, ի տարբերություն ասպիրինի, չի խորացնում ուղեղի արյան շրջանառության իշեմիկ խանգարումը:

Առնետների զարկերակային ճնշման և սրտի կծկման հաճախականության վրա տրիֆլուզալի ազդեցության ուսումնասիրումը արձանագրեց, որ տրիֆլուզալի, ինչպես նաև լուծիչի ն/ո ներարկումը չի ուղեկցվում ՋՃ-ի բաղադրիչների զգալի փոփոխություններով: Մինչդեռ ասպիրինի ն/ո ներարկման դեպքում գրանցվում է նշված ցուցանիշների որոշակի անկում ($n=6$, $p < 0.05$). սիստոլիկ ՋՃ-ն ելային՝ $141,97 \pm 1,39$ մմ ս.ս., արժեքից նվազել է մինչև $135,66 \pm 2,94$ մմ ս.ս., դիաստոլիկ ՋՃ-ն $117,08 \pm 5,14$ մմ ս.ս.-ից մինչև $108,33 \pm 3,66$ մմ ս.ս., իսկ միջին ՋՃ-ն $125,38 \pm 3,62$ մմ ս.ս.-ից՝ մինչև $117,16 \pm 3,4$ մմ ս.ս.:

Գլխուղեղի կեղևի մազանոթային ցանցի հեմոդինամիկ արդյունքում արձանագրվեց, որ խանգարված ուղեղային արյան շրջանառության պայմաններում տրիֆլուզալը մասամբ կանխում է գլխուղեղի կեղևային շերտի մազանոթային ցանցի հետիշեմիկ ախտաբանական փոփոխությունների զարգացումը:

Այսպես՝ ԸՔԶ-ի կապման պայմաններում գրանցվել է ինչպես բոլոր, այնպես էլ միայն գործող մազանոթների միջին տրամագծի հավաստի փոքրացում՝ համապատասխանաբար 17,2%-ով ($5,38 \pm 1,15$ -ից մինչև $4,39 \pm 0,87$ մկմ) և 12,6%-ով ($5,55 \pm 1,06$ -ից մինչև $4,85 \pm 0,65$ մկմ) ինտակտ խմբի կենդանիների համեմատ:

ԸՔԶ-ի կապումից հետո տրիֆլուզալ ստացած առնետների մոտ բոլոր մազանոթների միջին տրամագիծը կազմել է $5,02 \pm 0,85$ մկմ, ինչը հավաստիորեն գերազանցում է ֆիզլուծույթ ստացած կենդանիների համար գրանցված արժեքները մոտ 14,35%-ով: Նույն տարբերությունը ասպիրինի դեպքում կազմում է ընդամենը 5,35%: Նմանատիպ պատկերն է ստացվել նաև գործող և նեղացած մազանոթների միջին տրամագծի փոփոխությունների գնահատմամբ (աղյ. 1):

Աղյուսակ 1.

Ընդհանուր քնային զարկերակի կապման (ԸՔԶ) պայմաններում ասպիրինի և տրիֆլուզալի ազդեցությունը գլխուղեղի կեղևային շերտի մազանոթների տրամագծի վրա: Մազանոթների տրամագծերը (d) արտահայտված են միկրոմետրերով (M±SD)

Մազանոթներ	Ինտակտ $n_1=2194$	ԸՔԶ $n_2=2708$	ԸՔԶ+ասպիրին $n_3=2044$	ԸՔԶ+տրիֆլուզալ $n_4=2694$
Գործող	$5,55 \pm 1,06$	$4,85 \pm 0,65$ ¹	$4,9 \pm 0,64$ ¹	$5,16 \pm 0,77$ ^{1,2,3}
Նեղացած	$3,73 \pm 0,19$	$3,5 \pm 0,36$	$3,62 \pm 0,31$	$3,71 \pm 0,24$ ^{2,3}
$d < 2,5$ մկմ	$2,41 \pm 0,01$	$2,29 \pm 0,16$	$2,35 \pm 0,13$	0
Բոլոր	$5,38 \pm 1,15$	$4,39 \pm 0,87$ ¹	$4,64 \pm 0,78$ ^{1,2}	$5,02 \pm 0,85$ ^{1,2,3}

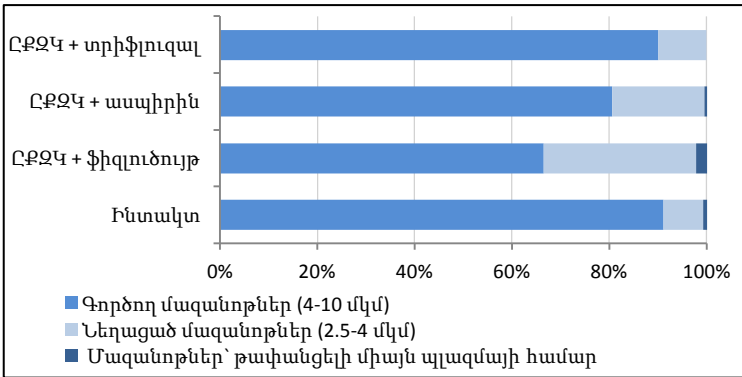
n_1, n_2, n_3, n_4 ՝ չափված անոթների ընդհանուր թիվը

¹ $p < 0,05$ ՝ համեմատյ ինտակտ խմբի, ² $p < 0,05$ ՝ համեմատյ ԸՔԶ խմբի,

³ $p < 0,05$ ՝ համեմատյ ԸՔԶ+ասպիրին խմբի

ԸՔԶ-ի կապման պայմաններում իշեմիկ փոփոխությունների մասին են խոսում նաև տարբեր տրամագծի մազանոթների պարունակության տոկոսային հարաբերության փոփոխությունները ելքային արժեքի համեմատ՝ գործող մազանոթների կրճատում 91,16%-ից մինչև 66,50%, նեղացած մազանոթների և 2,5 մկմ-ից փոքր տրամագիծ ունեցող մազանոթների ավելացում՝ համապատասխանաբար 8,16%-ից մինչև 31,33% և 0,68%-ից մինչև 2,17% (նկար 2.):

Նույն ցուցանիշները տրիֆլուզալի ազդեցությամբ ուսումնասիրելիս պարզվել է, որ վերջինս մասամբ կանխում է մակաձված միկրոշրջանառության խանգարումները, ինչի մասին է փաստում այն, որ դիտարկված կտրվածքներում գործող և նեղացած մազանոթների հարաբերությունը գրեթե համընկնում էր ինտակտ խմբում գրանցված արժեքների հետ: Այսպես՝ գործող մազանոթների մասնաբաժինը կազմել է մինչև 90,14%, նեղացած մազանոթներինը՝ 9,86%, իսկ 2,5 մկմ-ից փոքր տրամագիծ ունեցող մազանոթները չեն հայտնաբերվել:



Նկար 2. Գործող, նեղացած և միայն պլազմայի համար թափանցելի մազանոթների փոփոխության հարաբերությունը համապատասխան խմբերում

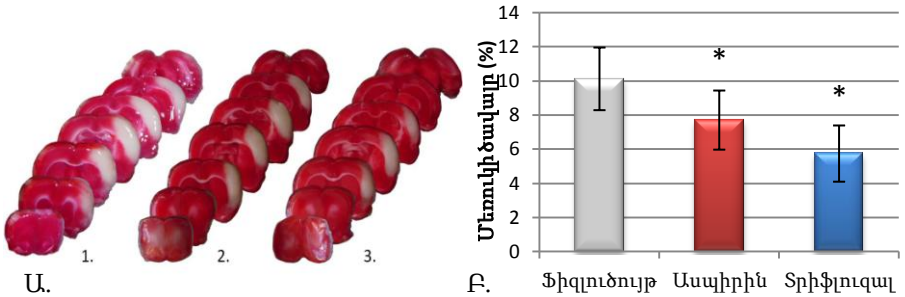
Այսպիսով՝ կատարված հետազոտությունների արդյունքները վկայում են, որ ԸՔԶ-ի կապման պայմաններում ասպիրինը իր ցուցաբերած ազդեցությամբ զիջում է տրիֆլուզալին և միայն որոշ ցուցանիշներով է մեղմում մազանոթային ցանցի՝ իշեմիայով հարուցված փոփոխությունները:

2. Գլխուղեղի տեղային իշեմիայի պայմաններում իշեմիկ օջախի ծավալի փոփոխությունները տրիֆլուզալի և ասպիրինի ազդեցությամբ

Գլխուղեղի կաթվածի բուժման և կանխարգելման համար կիրառվող միացությունների արդյունավետության, մասնավորապես նյարդապաշտպան ազդեցության գնահատման առանցքային ցուցանիշներից մեկն է մեռուկային հյուսվածքի տարածումը կանխելու և վերջինիս ծավալը կրճատելու ունակությունը: Հաշվի առնելով նշվածը՝ գնահատվել է տրիֆլուզալի ազդեցությամբ մեռուկային օջախի ծավալի փոփոխությունը և համեմատվել ասպիրինի համանման ազդեցության հետ: Որպես փորձարարական կաթվածի մոդել՝ ընտրվել է միջին ուղեղային զարկերակի (ՄՈւՉ) կապումը, իսկ ձևավորված մեռուկը հայտնաբերվել է կապումից 24 ժամ անց 2,3,5 եռֆենիլտետրազոլինի քլորիդով:

Արձանագրված արդյունքների միջխմբային համեմատումը վկայում է, որ ՄՈւՉ-ի կապումից մեկ ժամ հետո թե՛ ասպիրինի (30մգ/կգ) և թե՛ տրիֆլուզալի (30մգ/կգ) per os ներմուծումը առնետներին հավաստիորեն սահմանափակում է մեռուկացած հյուսվածքի տարածումը ($p < 0.05$): Այսպես՝ եթե հսկիչ խմբի կենդանիների իշեմիկ մեռուկի ծավալը կազմել է գլխուղեղի ընդհանուր ծավալի $10,37 \pm 1,7\%$ -ը ($n=6$), ապա ասպիրինի և տրիֆլուզալի կիրառման պայմաններում՝ համապատասխանաբար $7,69 \pm 1,73\%$ ($n=6$) և $5,73 \pm 1,46\%$ ($n=7$) (նկար 3.):

Փաստորեն, ասպիրինը կանխում է հյուսվածքի մեռուկացումը 25,19%-ով, իսկ տրիֆլուզալը՝ 44,26%-ով, ինչը մատնանշում է, որ տրիֆլուզալի մեռուկային հյուսվածքի ծավալը սահմանափակելու հնարավորությունը 1,8 անգամ գերազանցում է ասպիրինի համանման ազդեցությանը:



Նկար 3. ՄՈՒՁ-ի կապման պայմաններում մեռուկացած հյուսվածքի ծավալը ($\Sigma n=19$):
Ա) ֆիզլուծույթ (1), ասպիրին (2), տրիֆլուզալ (3) սրացած առնետների գլխուղեղների կտրվածքները՝ ներկված եռֆենիլտրետրազոլիումի քլորիդի լուծույթով: Չներկված հատվածը համընկնում է մեռուկացած հյուսվածքի հետ:
Բ) Մեռուկային հյուսվածքի ծավալի փոփոխությունը նշված խմբերում ($M \pm SD$, * $p < 0,05$ ՝ համեմատ ֆիզլուծույթ սրացած խմբի)

Հավանաբար, տրիֆլուզալի և ասպիրինի այս տարբերության հիմքում ընկած են տրիֆլուզալի ավելի արտահայտված հակաօքսիդանտային և հակաբորբոքային ազդեցությունները, ինչը հաստատել են նաև այլ հեղինակներ (Acarin L. et al., 2002; Whitehead Sh.N. et al., 2005) ուղեղային հյուսվածքի վնասման տարբեր մոդելներում:

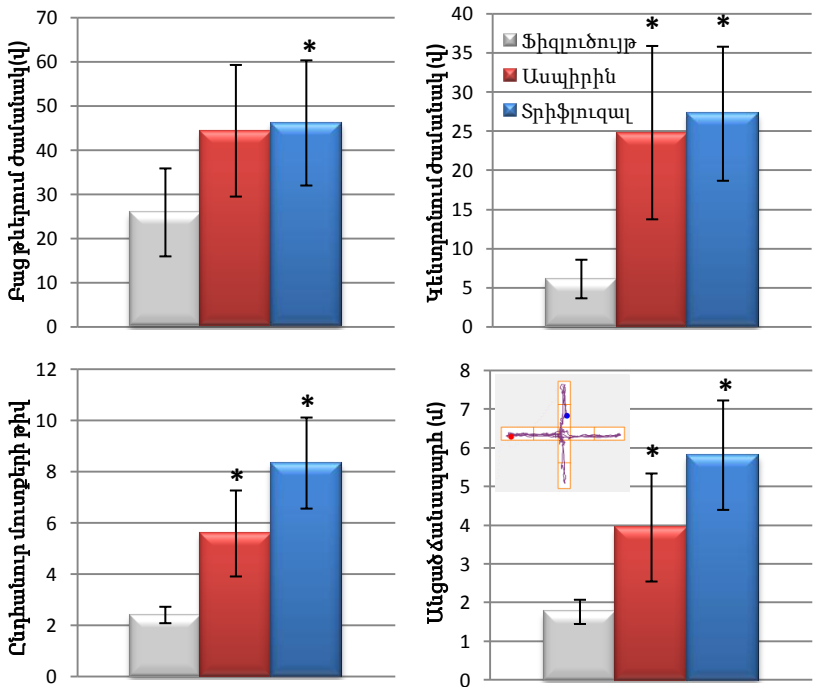
3. Գլխուղեղի լոկալ իշեմիկ խանգարումներով պայմանավորված վարքագծային հետևանքները տրիֆլուզալի ազդեցությամբ

Գլխուղեղի արյան շրջանառության սուր խանգարման համուղման նպատակով կիրառվող դեղի արդյունավետության գնահատման համար անկասկած կարևորվում է վերջնարդյունքը տեսանելի դարձնող ֆունկցիոնալ և վարքագծային փոփոխությունների ուսումնասիրումը, քանի որ վերջնական նպատակը հիվանդի ֆիզիկական առողջության և կյանքի որակի վերականգնումն է: Նշվածը հիմք հանդիսացավ՝ ուսումնասիրելու տրիֆլուզալի և ասպիրինի ազդեցությունը առնետների մոտ գլխուղեղի տեղային իշեմիայի հետևանքով

զարգացող տագնապաբնույթ փոփոխությունների, ինչպես նաև շարժողական ակտիվության և կորորդինացիայի խանգարման վրա:

Հաշվի առնելով առնետների էնցիոնալ պրեսային ազդակի հանդեպ ցուցաբերած պատասխանի կախվածությունը ընդհանուր շարժողական ակտիվության մեկնարկային մակարդակից (Середенин С.Б. и соавт. 2001; Seredenin S.D. 1994)՝ վարքը գնահատող փորձերից առաջ կենդանիները «բաց դաշտ» թեստի միջոցով նախապես բաժանվել են ըստ ընդհանուր շարժողական ակտիվության (ԸՇԱ) և փորձերի համար ընտրվել են միայն 15 միավորից բարձր ԸՇԱ ցուցանիշով կենդանիները:

Հերիշենիկ տագնապի զարգացման վրա տրիֆլուզալի ազդեցության ուսումնասիրումը «բարձրացված խաչաձև լաբիրինթ» թեստում փաստեց, որ տրիֆլուզալը ասպիրինի համեմատ ավելի արտահայտված է մեղմում առնետների վարքագծային փոփոխությունները ՄՈՒՋ-ի կապումից թե՛ 3-րդ և թե՛ 6-րդ օրերին:



Նկար 4 . Ֆիզլուծույթ ($n_1=17$), ասպիրին ($n_2=17$) կամ տրիֆլուզալ ($n_3=17$) ստացած կենդանիների՝ միջին ուղեղային զարկերակի կապումից հետո՝ 3-րդ օրը, բարձրացված խաչաձև լաբիրինթում վարքի հիմնական բնութագրիչների համեմատումը ($M \pm 95\% CI$, * $p < 0.05$ համեմատ ֆիզլուծույթ ստացած խմբի)

Այսպես՝ տրիֆլուրալ ստացած կենդանիները շարժողական ակտիվությունը բնութագրող ցուցանիշներով՝ ընդհանուր անցած ճանապարհ, շարժման միջին արագություն, ընդհանուր մուտքերի թիվ, ՄՈՒՋ-ի կապումից 3 օր հետո հավաստիորեն գերազանցել են բուժում չստացած առնետներին (նկար 4): Ուշադրության է արժանի նաև այն փաստը, որ տրիֆլուրալ ստացող առնետների մոտ գրանցվել է բաց թևեր մուտքերի թվի արտահայտված աճ, ինչպես նաև բաց թևերում և կենտրոնում անցկացրած ժամանակի հավաստի երկարաձգում: Համանման, սակայն ավելի թույլ արտահայտված փոփոխություններ են գրանցվել նաև ՄՈՒՋ-ի կապումից հետո 3 օր ասպիրին ստացած կենդանիների մոտ: Ավելին՝ հետիշեմիկ շրջանի 6-րդ օրը վարքագծային փոփոխությունների ուսումնասիրումը ցույց տվեց, որ, ի տարբերություն ասպիրինի, որի ազդեցությունը իշեմիայի դիտարկվող ժամանակահատվածում առանձնապես չի տարբերվում բուժում չստացած առնետների ցուցանիշներից, տրիֆլուրալի բարենպաստ ազդեցությունը կենդանիների վարքի վրա պահպանվում է:

Մոտոր կորդինացիայի խանգարումների դիտարկումը գլխուղեղի տեղային իշեմիայի պայմաններում հաստատեց տրիֆլուրալի ազդեցության բացահայտված առավելությունը ասպիրինի համեմատ (*տղ. 2*):

Աղյուսակ 2.

Տրիֆլուրալի և ասպիրինի ազդեցությունը հետիշեմիկ շրջանում առնետների մոտոր կորդինացիայի խանգարումների վրա: Պրոպանոլոլի վրա անցկացրած ժամանակը արտահայտված է վայրկյաններով ($M \pm SD$)

	Նախաիշեմիկ	Հետիշեմիկ 3-րդ օր	Հետիշեմիկ 6-րդ օր
Ֆիզլուծույթ ($n_1=17$)	120,05±46,31	49,39±29,39 ¹	38,39±18,04 ¹
Ասպիրին ($n_2=17$)	127,94±38,92	75,01±29,34 ¹	64,09±20,55 ¹
Տրիֆլուրալ ($n_3=17$)	125,00±55,45	99,74±52,43 ^{1,2}	82,03±34,94 ^{1,2}

¹ $p < 0,05$ ՝ համեմատ նախակաթվածային ցուցանիշի,

² $p < 0,05$ ՝ համեմատ ֆիզլուծույթ սրացած խմբի ցուցանիշի,

n_1, n_2, n_3 – առնետների քանակը համապատասխան խմբերում

Այսպես՝ «Պոտոստոլ» թեստի օգնությամբ առնետների շարժողական հավասարակշռության խանգարումների ուսումնասիրության ընթացքում պարզվեց, որ գլխուղեղի իշեմիայի կիրառված մոդելում ՄՈՒՋ-ի կապումից 3 օր անց հսկիչ խմբի առնետների պոտոստոլի վրա մնալու տևողությունը նախակաթվածային ցուցանիշի համեմատ կրճատվել է 61,05±8,08%-ով:

Տրիֆլուզալի կիրառումը ՄՈՒԶ-ի կապումից հետո՝ 3 օրերի ընթացքում, հավաստիորեն կանխում է կենդանիների շարժողական հավասարակշռության խանգարումը՝ 3 անգամ մեծացնելով առնետների պտտածողի վրա մնալու տևողությունը: Ի տարբերություն տրիֆլուզալի՝ ասպիրինի կիրառումը ցուցաբերել է նույն ուղղվածության, սակայն ոչ հավաստի տեղաշարժեր՝ զիջելով տրիֆլուզալի կանխարգելիչ ազդեցությանը գրեթե 2 անգամ:

Հետիշեմիկ շրջանի 6-րդ օրը նկատվել է առնետների շարժողական հավասարակշռության խանգարման հետագա վատթարացում: Ուշադրության է արժանի այն փաստը, որ անգամ այդ պայմաններում ուսումնասիրվող պատրաստուկների ազդեցությունը պահպանվում է: Ընդ որում տրիֆլուզալի կիրառման դեպքում գրանցված փոփոխությունները հսկիչ խմբի համեմատ շարունակում են կրել հավաստի բնույթ:

*
* *

Այսպիսով՝ ուղեղային արյան շրջանառության խանգարումների պայմաններում տրիֆլուզալի ազդեցության ուսումնասիրությունները բացահայտեցին պատրաստուկի կողմից ուղեղի խաթարված մազանոթային ցանցը բնութագրող ցուցանիշները շտկելու ունակությունը, լրկալ իշեմիկ խանգարումներով պայմանավորված նեկրոտիկ օջախի տարածումը կանխելու և նույն պայմաններում մակաձված կենդանիների վարքագծային փոփոխությունները մեղմելու հնարավորությունը, որոնք, ի տարբերություն ասպիրինի, չեն ուղեկցվում ուղեղի կեղևի տեղային արյունահոսքի վատթարացմամբ:

ԵԶՐԱԿԱՅՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ

1. Ընդհանուր քնային զարկերակի կապմամբ հարուցված գլխուղեղի արյունամատակարարման սուր խանգարման պայմաններում՝ տրիֆլուզալը, ի տարբերություն նույն դեղաչափով ասպիրինի, չի խորացնում ուղեղային արյան շրջանառության խաթարումը:
2. Գլխուղեղի սուր իշեմիկ ախտահարման պայմաններում՝ տրիֆլուզալի ներմուծումը կանխում է իպսիլատերալ կիսազնդի կեղևում իշեմիային բնորոշ մազանոթային ցանցի ախտաբանական փոփոխությունները՝ նեղացած մազանոթների քանակի մեծացումը, ինչպես նաև գործող մազանոթների քանակի և տրամագծի նվազումը:
3. Առնետների միջին ուղեղային զարկերակի կապման պայմաններում՝ տրիֆլուզալը սահմանափակում է ձևավորվող իշեմիկ օջախի տարածումը և փոքրացնում վերջինիս ծավալը, գերազանցելով ասպիրինի համանման ազդեցությանը:
4. Տրիֆլուզալը զգալիորեն մեղմում է գլխուղեղի տեղային իշեմիկ խանգարման պայմաններում առնետների մոտ նկատվող տագնապաբնույթ շեղումները և ընդհանուր շարժողական ակտիվության փոփոխությունները:
5. Ի տարբերություն ասպիրինի, տրիֆլուզալը հավաստիորեն մեղմում է միջին ուղեղային զարկերակի կապումից հետո դիտվող առնետների շարժողական հավասարակշռության խանգարումները:
6. Գլխուղեղի իշեմիկ ախտահարման պայմաններում՝ տրիֆլուզալի ուղեղանոթային և վարքագծային փոփոխությունները կանխելու ունակությունը, հիմք է հանդիսանում կլինիկական հետազոտություններում գնահատելու վերջինիս արդյունավետությունը փսիխոմոտոր խանգարումների համուղման տեսանկյունից:

ՀՐԱՏԱՐԱԿՎԱԾ ԱՇԽԱՏԱՆՔՆԵՐԻ ՑԱՆԿ

1. Քարամյան Ա.Ս., Բալասանյան Մ.Գ., Աֆրիկյան Շ.Գ. Տրիֆլուզալի ազդեցությունը գլխուղեղի կեղևի մազանոթային ցանցի վրա ուղեղի արյան շրջանառության խանգարման պայմաններում // Հայաստանի բժշկագիտություն, Երևան, 2016, Vol. 56, No4, էջ 52-63:
2. Քարամյան Ա.Ս., Բալասանյան Մ.Գ., Թոփչյան Հ.Վ., Պողոսյան Վ.Հ. Գլխուղեղի լոկալ իշեմիայի հետևանքով զարգացած տեղաշարժերի համուղղումը տրիֆլուզալով // Բժշկություն, գիտություն և կրթություն, Երևան, Հունիս 2016, թ.21, էջ 40-45:
3. Karamyan S.T., Balasanyan M.G., Topchyan H.V. Improvement of experimental focal ischemic outcomes by triflusal // European Neuropsychopharmacology, Nice, France, March 2016, Vol. 26 (1).p. s39-s40.
4. Քարամյան Ա.Ս. Տրիֆլուզալի ազդեցությունը ուղեղի արյան շրջանառության վրա // Հայաստանի բժշկագիտություն. 2015, Vol. 55, No 2, էջ 70-77:
5. Karamyan S.T., Balasanyan M.G., Margaryan T.B., Topchyan H.V. Influence of Triflusal on cerebral blood flow ischemic changes // Blood. 2014, October, No2 (18), p88.
6. Balasanyan M.G., Yeritsyan E.L., Topchyan A.V., Karamyan S.T., Galoyan A.A. The Cerebrovascular Effects of PRP-1 // Neurochemical Journal, Russia, 2012, Vol. 6, No. 3, pp. 173-178.
7. Մարգարյան Ս.Ս., Քարամյան Ա.Ս., Ղոչիկյան Ա.Ս., Ենկոյան Կ.Բ., Թոփչյան Հ.Վ. Թթենի սևի տերևների հանուկի ազդեցությունը առնետների գլխուղեղի տարբեր հատվածներում նեյրոակտիվ ամինաթթուների քանակական տեղաշարժերի և տագնապ-կախյալ վարքագծի վրա միջին ուղեղային զարկերակի կապման հետևանքով զարգացած տեղային իշեմիայի պայմաններում // Բժշկություն, գիտություն և կրթություն, Երևան, Օգոստոս 2011, թ.9, էջ 20-28:
8. Մարգարյան Ս.Ս., Մխիթարյան Ա.Գ., Քարամյան Ա.Ս., Ենոքյան Բ.Զ., Ենկոյան Կ.Բ., Թոփչյան Հ.Վ. Թթենի սևի տերևների հանուկի նյարդապաշտպան ազդեցությունը հետիջեմիկ շրջանի 12-րդ օրը IN VIVO պայմաններում // Բժշկություն, գիտություն և կրթություն, Երևան, Դեկտեմբեր 2011, թ.10, էջ 14-22
9. Margaryan T.S., Karamyan S.T., Ghochikyan A.T., Topchyan H.V. Elimination of neurobehavioral consequences of focal brain ischemia by GABA containing plants // Proceedings of International Congress dedicated to the 90th anniversary of YSMU foundation. October 6-8, 2010. The New Armenian Medical Journal. September 2010, Vol. 4, No. 3, p.111.

КАРАМЯН СЕРОБ ТИГРАНОВИЧ
КОРРЕКЦИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ, ВЫЗВАННЫХ
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ИШЕМИЕЙ МОЗГА, ТРИФЛУЗАЛОМ
РЕЗЮМЕ

Изучено влияние трифлузала на сдвиги микроциркуляторного русла мозга и нейроповеденческие последствия после церебральной ишемии, а также его влияние на артериальное давление, сопоставлением с аналогичными эффектами аспирина. Трифлузал, являясь структурным аналогом аспирина с высокой антиагрегантной активностью и обладая рядом фармакокинетических и фармакодинамических особенностей, проявил конкурентоспособную эффективность в качестве перспективного средства для вторичной профилактики инсульта. Выбор трифлузала был продиктован во-первых, доказанной стратегией антитромбоцитарной терапии как основного подхода при комплексном лечении и профилактики вторичных инсультов. Во-вторых, переносимость, эффективность и токсичность доступных антиагрегантов, выдвигают необходимость разработки и изучения новых соединений. В указанном плане трифлузал, как сравнительно новый антиагрегант с высокой активностью и низким риском развития геморрагических осложнений, был рассмотрен нами в качестве препарата, заслуживающего внимания, для проведения детальных исследований особенностей его влияния при ишемическом поражении головного мозга.

Данные лазерной доплеровской флоуметрии по изучению эффектов трифлузала и аспирина на локальный кровоток коры головного мозга крыс в условиях ишемии, вызванной односторонней окклюзией левой общей сонной артерии (ОЛСА) показали, что внутривентрикулярная инъекция аспирина сопровождается дальнейшим усугублением ишемии, уменьшая местный кровоток ипсилатерального полушария на $16,39 \pm 5,42\%$. В тех же условиях и в той же дозе введение трифлузала не вызывало статистически значимых изменений местного кровотока.

Исследование изменений капиллярной сети коры головного мозга крыс показало, что инъекция трифлузала через 30 минут после ОЛСА статистически значимо предотвращает наблюдаемые при ишемии нарушения микроциркуляции в коре головного мозга крыс. Так, Ca^{2+} -аденозинтрифосфатным методом выявления капиллярной сети было обнаружено, что трифлузал увеличивает средний диаметр всех и, особенно выражено, функционирующих капилляров по сравнению с показателями не только контрольной группы, но и группы животных, получавших аспирин. Кроме того, у животных, получавших трифлузал, также наблюдалось статистически значимое увеличение количества функционирующих и

уменьшение числа суженных капилляров. При этом, приведенные параметры для животных, получавших трифлузал, были сопоставимы с таковыми у интактных крыс.

Важно отметить, что наблюдаемые цереброваскулярные эффекты трифлузала не сопровождались статистически значимыми изменениями артериального давления (систолического, диастолического и среднего), измеренного методом (tail-cuff) хвостовой манжеты. В той же дозе аспирин приводил к снижению артериального давления у крыс.

Изучение нейропротекторной способности трифлузала и аспирина позволило установить, что оба препарата при пероральном введении в дозе 30 мг/кг достоверно уменьшают объем инсульта в модели локальной мозговой ишемии крыс, вызванной перманентной окклюзией левой средней мозговой артерии (ОСМА).

Результаты TTC (2,3,5-трифенилтетразолий) окрашивания срезов головного мозга по выявлению зоны некроза показали, что через 24 часа после ишемии если у ишемизированных животных, не получавших лечение, объем некротической зоны составил $10,37 \pm 1,7\%$ от общего объема мозга, то на фоне применения аспирина и трифлузала – $7,69 \pm 1,73\%$ и $5,73 \pm 1,64\%$ соответственно. По существу, аспирин и трифлузал ограничивают зону ишемического поражения соответственно на 25,19% и 44,26%, что указывает на способность трифлузала превосходить аналогичный эффект аспирина примерно в 2 раза.

Нейропротективная способность трифлузала была отражена также и на постиншемическом поведении животных. Программный анализ (Any-Maze) показателей, характеризующих поведение животных в тестах приподнятый крестообразный лабиринт (ПКЛ) и вращающийся стержень (Rotarod) на 3-й и 6-й день после ОСМА показал, что трифлузал статистически значимо подавлял развитие нейроповеденческих сдвигов у крыс. Так, согласно полученным данным, пероральное введение аспирина или трифлузала через час после ОСМА с последующим продолжением один раз в день в течение трех дней в дозе 30 мг/кг, предотвращало развитие тревожности (ПКЛ) и двигательной дисфункции (Rotarod) на 3-й и 6-й день после ОСМА. При этом, в обоих тестах эффекты трифлузала превосходили таковые аспирина.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о превалировании по сравнению с аспирином способности трифлузала стимулировать микроциркуляцию мозга, ограничивать объем зоны ишемического поражения с улучшением поведенческих реакций в условиях локально ишемических поражений мозга.

SEROB T. KARAMYAN
IMPROVEMENT OF EXPERIMENTAL CEREBRAL
ISCHEMIC CHANGES BY TRIFLUSAL
SUMMARY

Effects of triflusal on neurobehavioral and microcirculatory alterations following cerebral ischemia, as well as its acute effect on blood pressure was investigated in comparison with aspirin. Triflusal (2-acetyloxy-4-trifluoromethyl-benzoic acid) is an antiplatelet agent structurally related to aspirin with unique pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and offers competitive effectiveness as a promising agent for secondary stroke prevention. Investigation of Triflusal was proposed based on proved strategy of secondary stroke prevention including antiplatelet therapy as a main approach in complex treatment. Issues related to tolerability, efficacy, and toxicity of available antiplatelet agents stress the need for developing and studying new antiplatelets. In view of this, a newer and less recognized antiplatelet agent - triflusal with high antiplatelet activity and lower risk of bleeding complications is a good candidate for an agent of choice to carry out detailed studies of its efficacy in the stroke setting.

Examination of triflusal and aspirin effects on local cortical blood flow (CBF) under the conditions of ischemia, caused by ligation of the left common carotid artery (ICCA), was carried out in rats. Local CBF was continuously monitored by laser-Doppler-flowmetry. Our observations indicate that intraperitoneal (IP) injection of aspirin (30 mg/kg) significantly decreased local CBF in the ischemic hemisphere by $16.39 \pm 5.42\%$ aggravating the ischemic process, whereas the same dose of triflusal did not cause any essential changes of local CBF.

Investigation of the cerebral capillary alterations indicated that IP injection of triflusal (30mg/kg) 30 minutes after ligation of ICCA significantly prevented the microcirculatory disturbances in the rat cerebral cortex. Thus, using the Ca^{2+} -adenosine triphosphate technique, it was revealed that triflusal statistically significantly increased the mean diameter of all, and especially functioning, capillaries compared to that of vehicle- and aspirin-treated rats. Furthermore, a statistically significant increase in quantity of functioning capillaries and decrease in quantity of constricted capillaries was observed in the triflusal-treated animals. These observed parameters in the triflusal-treated animals were comparable to that of intact rats.

Importantly, it was demonstrated, that all above described cerebrovascular effects of triflusal was not attended by any significant changes in blood pressure

(systolic, diastolic and mean). In same conditions measurements by Tail cuff method evident, that IP injection of aspirin caused reduction of blood pressure.

Analysis of neuroprotective efficacy of investigated drugs evident, that oral administration of triflusal and aspirin significantly reduce stroke size in focal cerebral ischemia induced by permanent occlusion of left middle cerebral artery (MCAO). Evaluation of ischemic damage by 2,3,5-triphenyltetrazolium chloride (TTC) staining obtained, that 24 hours after MCAO the infarct volume for rats receiving vehicle treatment was $10.37 \pm 1.7\%$ of the total brain volume. The infarct volume in the animals treated with aspirin or triflusal after MCAO were $7.69 \pm 1.73\%$ and $5.73 \pm 1.64\%$ of the total brain volume respectively. Obtained data indicate that triflusal and aspirin significantly reduce average stroke size by 44.26% and 25.19% compared to vehicle control, which means that triflusal's possibility to prevent infarct size exceed the similar effect of aspirin about 2 times.

Neuroprotective efficacy of triflusal was also reflected on postischemic behavior of animals in elevated plus maze test (EPM) and rotarod tests. Evaluation of behavioral data on the 3rd and 6th days after MCAO with Any-Maze software indicated that triflusal treatment statistically significantly relieved stroke-induced neurobehavioral deficit in rats. According to obtained data oral administration of aspirin or triflusal 1 hour after MCAO and continued once daily for three days at a dose of 30mg/kg prevented development of anxiety-like behavior (EPS) and motor dysfunction (rotarod) in rats on the 3rd and 6th days after MCAO. Notably, in both tests the effects of triflusal were more pronounced that of aspirin.

Thus, our studies reveal superiority of triflusal in comparison to aspirin to stimulate microcirculation of the ischemic cerebral cortex, reduce the infarct size and improve the neurobehavioral outcomes in a rat experimental model of stroke.