

**ԵՐԵՎԱՆԻ ՄԽԻԹԱՐ ՀԵՐԱՑՈՒ ԱՆՎԱՆ ՊԵՏԱԿԱՆ  
ԲԺՇԿԱԿԱՆ ՀԱՄԱԼՍԱՐԱՆ**

**ԳՐԻԳՈՐՅԱՆ ՏԱԹԵՎԻԿ ՍԱՄՎԵԼԻ**

**ՍԱԿԱՎԱՇԱՐԺՈՒ ԹՅԱՄԲ և ՈՒՂԵՂԻ ԻՇԵՄԻԿ  
ԽԱՆԳԱՐՈՒ ՄՆԵՐՈՎ ՊԱՅՄԱՆԱՎՈՐՎԱԾ  
ՀԵՄՈԴԻՆԱՄԻԿ և ՎԱՐՔԱԳԾԱՅԻՆ  
ՏԵՂԱՇԱՐԺԵՐԻ ԾՏԿՈՒ ՄԸ ՑԻՏԻԿՈԼԻՆՈՎ**

Ժ Դ .00.14 - « դ Ե ղ ա բ ա ն ո ւ թ յ ո ւ ն »

մ ա ս ն ա գ ի տ ո ւ թ յ ա մ բ

դ Ե ղ ա գ ո թ ծ ա կ ա ն գ ի տ ո ւ թ յ ո ւ ն ն Ե թ ի

թ Ե կ ն ա ծ ո ւ ի

գ ի տ ա կ ա ն ա ս տ ի ճ ա ն ի հ ա յ ց մ ա ն

ա տ Ե ն ա խ ո ս ո ւ թ յ ո ւ ն

**Գ ի տ ա կ ա ն ղ Ե կ ա վ ա թ `**

դ Ե ղ ա գ ո թ ծ ա կ ա ն գ ի տ ո ւ թ յ ո ւ ն ն Ե թ ի դ ո կ տ ո թ ,

պ թ ո Ֆ Ե ս ո թ Բ ա լ ա ս ա ն յ ա ն Մ .Գ .

# Ե Ր Ե Վ Ա Ն 2019

## Բ Ո Վ Ա Ն Դ Ա Կ Ո Ւ Թ Յ Ո Ւ Ն

Հասպալու մետրի ցանկ .....	4
Ն Ե Ր Ա Ճ Ո Ւ Թ Յ Ո Ւ Ն .....	6
Գ Լ Ո Լ Խ 1.Գ Ր Ա Կ Ա Ն Ո Լ Թ Յ Ա Ն Ա Կ Ն Ա Ր Կ .....	11
1.1. Ուղեղային հյուսվածքի իշեմիկ վնասման դեղաբանական շտկման ուղիները .....	11
1.2. Ասկալսչ պոժուլայ ու կը՝ որսբս ուղեղի սոյ ան շրջանառուլայ ան խանգսրու մետրի գսրգսցման ռիսկի գործոն .....	27
1.3. Տիսիկոլ ինկի կո սոդսսսչ սոսն սզդեցուլայ ու կը և դրահնսրսսլոր մեխանիզմները .....	33
Գ Լ Ո Ւ Խ 2.Հ Ե Տ Ա 2 Ո Տ Ո Ւ Թ Յ Ա Ն Ն Յ Ո Ւ Թ Ե Ր Ը Ե Վ Ս Ե Թ Ո Դ Ն Ե Ր Ը .....	47
2.1 Տեղային իշեմիկ մոդել սսլորու մ հսրու ցված միջին ուղեղային գսրկերակի կսսրու մոլ .....	47
2.2. Ասկալսչ պոժուլայ ան վործսրսրսկան մոդել սսլորու մ .....	51
2.4 Անետների գլխուղեղի կերկի սեղային սոյ ան շրջանառուլայ ան գնսսսսու մ կ սզեր-դոսլ եր հոսքսլ սսլուլայ սսլ .....	52
2.5 Անետների հսնսկսրգայ ին գսրկերակայ ին ճշման հետսզոսու մ կ «Tail-cuff» ոչ ինվսզիվ մեթոդ .....	55
2.6. Անետների վսրքի ու սու մսսսիրուլայ ու կը «բսց դսչ ս» թեսու մ .....	57
2.7. Անետների վսրքի ու սու մսսսիրուլայ ու կը «Բսրծրսցված խսչ անման կ սբիրիկոս» թեսու մ .....	59
2.8. Անետների հիշողուլայ ան և ու սու ցման գործընթացների ու սու մսսսիրու մ կ «Պսսիվ իսու սսիմն սոյ մնսկան ռեֆլեքս» թեսսի օգնուլայ սսլ (ՊԻՄ) .....	61
2.9. Անետների շսրժողսկան կորորիկսցիկ գնսսսու մ կ սսրոլոր ձողի վրս .....	62
2.10. Անետների գլխուղեղի հյուսվածքու մ .....	63
կ իսրֆու սցինի քնսկսկան որոշ ու մ կ .....	63
2.11. ԳԱԹի քնսկսկան որոշ ու մ կ գլխուղեղու մ .....	65
2.12 Անետների գլխուղեղի մորֆոլ ոգիսկան հետսզոսուլայ ու կը .....	68
2.13. Ասոցված սոյ ու կքների վիճսկսգրսկան մշսկու մ .....	70
Գ Լ Ո Ւ Խ 3.Հ Ե Տ Ա 2 Ո Տ Ո Ւ Թ Յ Ա Ն Ա Ր Դ Յ Ո Ւ Ն Թ Ն Ե Ր Ը և Դ Ր Ա Ն Ց Թ Ն Ն Ա Ր Կ Ո Ւ Մ Ը .....	72

3.1. Տիտիկոլ ինի ազդեցութեան գնահատումը առևտրային ուղեգրային պայմանադրման շրջանառութեան վրա միջին ուղեգրային զարկերակի կապման և սակավաշարժութեան ապր մանկերու մ.....	72
3.3. Լոկալ իշխման ու և հիսթրիկնեզիայ ու մակաճված վարքային վոլոյիտութեան ու նմանի շտկումը ցիտիկոլ ինով.....	96
3.3.1. Տիտիկոլ ինի ազդեցութեան ու նրա գլխուղեղի իշխման ու մակաճված տափնապի զարգացման վրա	97
3.3.2. Տիտիկոլ ինի ազդեցութեան ու նրա գլխուղեղի և քրոնիկ իշխման ու հարուցված առևտրային շարժումային կորորդինացիայի խանգարումների վրա.....	106
3.3.3. Տիտիկոլ ինի ազդեցութեան ու նրա առևտրային հիշողութեան և ուսուցման գործընթացների վրա միջին ուղեգրային զարկերակի կապման և սակավաշարժութեան ապր մանկերու մ.....	110
3.5. Սակավաշարժութեան ապր մանկերու մ ուղեգրային հյ ու սվաճքու մ ԳԱԹի քանակական սերտաշարժերը ցիտիկոլ ինի ազդեցութեան վրա.....	120
Ա Մ Փ Ո Փ Ո Ի Մ .....	125
Գ Ր Ա Կ Ա Ն Ո Ի Թ Յ Ա Ն Ց Ա Ն Կ .....	137

## Հապավորումները

- ՑԴՖ-խոլիստերոլ** - ցիտիդին-5-դիֆոսֆոխոլիստերոլ
- ՄՈՒԶԿ** - միջին ուղեղային զարկերակի կապում
- Ն/ո** - ներորոկայնային
- ՏՈԼԱ** - տեղային ուղեղային արյունահոսք
- ՍՃ** - սիստոլիկ ճնշում
- ԴՃ** - դիաստոլիկ ճնշում
- ՄՃ** - միջին զարկերակային ճնշում
- ՍԶՀ** - սրտի զարկերի հաճախականություն
- ԶՃ** - զարկերակային ճնշում
- ԲԽԼ** - բարձրացված խաչածուլաբիրինոս
- ՊԽՊՌ** - պասիվ խոլեստերոլ պայմանական ռեֆլեքս
- ԼՀ** - լուսածորման հաճախականություն
- ԳԱԿԹ** - գամմա-ամինակարաթթու
- ԲԱՀՔ** - բարձրարդյունավետություն  
հեղուկային քրոմատագրում
- ՈԼՁ** - ուլտրաձայնային
- Լ** - luxol fast blue
- ՀԿ** - հիպոկիստիա
- ՈԼԱՇ** - ուղեղային արյան շրջանառություն
- ԱԸՔԶ** - աջ ընդհանուր քնային զարկերակ
- ՍՇ** - սակավաշարժություն
- Հ/Է** - հեմատոքսիլին-էնզիմ
- Срu** - Caudate-putamen complex
- ԳՔ** - Globus pallidus
- ԸՇԱ** - ընդհանուր շարժողական ակտիվություն

**ՏՅՄ** - ֆլյունորեսցենցիայի ինտենսիվություն հարաբերական միավոր

**ԱՌ** - ազատ ռադիկալներ

**ՍՕԴ** - սուպերօքսիդի սմոլտազ

**ԿԼՅ** - կենտրոնական նյարդային համակարգ

**Par1** - parietal cortex area 1

**Cg1** - cingulate cortex area 1

## Ն Ե Ր Ա Ն Ո Ւ Թ Յ Ո Ւ Ն

### Թ Ե Մ Ա Յ Ի Ա Ր Դ Ի Ա կ Ա Ն Ո Լ Թ Յ Ո Լ Ն Ը

Հայ տնի է, որ ուղեղի արյան շրջանառության խանգարումները և կաթվածի զարգացման համար, որն այսօր հանդիսանում է երկրագնդի բնակչության մահացության երկրորդ և հաշմանդամության առաջին պատճառը (Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update, A Report From the American Heart Association), կարևորագույն ռիսկի գործոն է հանդիսանում սակավաշարժ ապրելակերպը:

Վերջին մոտ 30 տարիների ընթացքում ալադեմիկոս Վ.Պ. Հակոբյանի գլխավորությամբ \$արմակոլոգիայի ամբիոնում կատարված հետազոտությունները՝ ներառյալ ուղեղի արյան շրջանառության (Акопян В.П., 1999), կառուցվածքային (Балаян А.С., 2002), NO-սինթազայի (Баласанян М.Г., 2003; Ашрафян К.Б., 2006), կալցիոնի փոխանակության (Мелконян К.В. и соавт., 1997), ազատ ռադիկալների (ԱՌ) (Манукян А.А., 2003), ներրոակտիվ ամինաթթուների փոփոխությունները (Манукян А.А., 2003; Погосян В.А., 2011), հայտնաբերել են, որ հիպոկիսեդիայի պայմաններում ուղեղային հյուսվածքում գրանցվում են քրոնիկ իշեմիզացմանը բնորոշ պաթոմորֆոլոգիական, ֆիզիոլոգիական և նյութափոխանակային տեղաշարժեր:

Ներկայումս շատ ինտենսիվ զարգացող առողջ մարդու \$արմակոլոգիայի բնագավառում առանձնակի ուշադրություն է գրավում սակավաշարժ ապրելակերպով պայմանավորված տեղաշարժերի՝ այդ թվում ուղեղային արյան շրջանառության խանգարումները և դրանց հետևանքների դեղաբանական համուղղումը: Ընդ որում, առավել հետաքրքրություն են

ն երկայ աց ն ու մ ա յ ն մի ա գ ու թ յ ու ն ն եր ը , ո Ր ո ն ք ի Ր ե ն ց կ առ ու ց վ ա ծ ք ո վ մ ո տ ե ն է ն դ ո գ ե ն ն յ ու թ ե Ր ի ն և ն ա ս ս տ ու մ ե ն ս ա կ ա վ ա շ ա Ր ժ ու թ յ ա ն պ ա յ մ ա ն ն ե Ր ու մ զ ա Ր գ ա ց ո ղ փ ո փ ո խ ու թ յ ու ն ն ե Ր ի շ տ կ մ ա ն ը ` ա զ դ ե լ ո վ ո Ր պ ե ս հ ա կ ա օ ք ս ի դ ա ն տ ա յ ի ն , ն յ ու թ ա փ ո խ ա ն ա կ ու թ յ ու ն ը կ ա Ր գ ա վ ո Ր ո ղ և ա Ր յ ու ն ա հ ո ս ք ը ք ա Ր ե լ ա վ ո ղ մ ի ջ ո ց ն ե Ր ` զ ու Ր կ ա Ր տ ա հ ա յ տ վ ա ծ կ ո ղ մ ն ա կ ի ա զ դ ե ց ու թ յ ու ն ն ե Ր ի ց : Ն շ վ ա ծ մ ի ա գ ու թ յ ու ն ն ե Ր ի կ ի Ր առ ու մ ը հ ա տ կ ա պ ե ս ա Ր ժ ե վ ո Ր վ ու մ է հ ա շ վ ի առ ն ե լ ո վ ի շ ե մ ի կ խ ա ն զ ա Ր ու մ ն ե Ր ի զ ա Ր գ ա ց մ ա ն մ ե խ ա ն ի զ մ ն ե Ր ի ժ ա մ ա ն ա կ ա կ ի ց պ ա տ կ ե Ր ա ց ու մ ն ե Ր ի վ Ր ա կ ի Ր առ վ ո ղ պ ո տ ե ն ց ի ա լ -կ ա խ յ ա լ Ca-ա կ ա ն մ ղ ա ն ց ք ն ե Ր ի ն ե Ր հ ա կ ո Ր դ ն ե Ր ի , գ լ ու տ ա մ ա տ ա յ ի ն է ք ս ա յ տ ո տ ո ք ս ի կ ա կ ա ն ու թ յ ու ն ը ը ն կ ճ ո ղ ն ե Ր ի , զ ա մ մ ա -ա մ ի ն ա կ ա Ր ա գ ա թ թ վ ի (Գ Ա Կ Թ) ա գ ո ն ի ս տ ն ե Ր ի , գ լ ի ց ի ն ի , ռ ե կ ո մ ք ի ն ա ն տ հ յ ու ս վ ա ծ ք ա յ ի ն պ լ ա զ մ ի ն ո գ ե ն ի խ թ ա ն ի չ ի (rt-PA) և ա յ լ մ ի ջ ո ց ն ե Ր ի ց ու ց ա ք ե Ր ա ծ ո չ ք ա վ ա Ր ա Ր կ լ ի ն ի կ ա կ ա ն ա Ր դ յ ու ն ա վ ե տ ու թ յ ու ն ը :

Ի ն չ պ ե ս վ կ ա յ ու մ ե ն կ լ ի ն ի կ ա կ ա ն փ ո Ր ճ ա Ր կ ու մ ն ե Ր ի ա Ր դ յ ու ն ք ն ե Ր ը հ ա մ ե մ ա տ ա ք ա Ր ա Ր դ յ ու ն ա վ ե տ ե ն Գ Ա Կ Թ-ի ա գ ո ն ի ս տ ն ե Ր ը և հ ա կ ա օ ք ս ի դ ա ն տ ա յ ի ն , թ ա ղ ա ն թ ա պ ա շ տ պ ա ն հ ա տ կ ու թ յ ու ն ն ե Ր ո վ օ ժ տ վ ա ծ մ ի ա գ ու թ յ ու ն ն ե Ր ը : Ս Ր ա ն ց թ վ ի ն է պ ա տ կ ա ն ու մ ց ի տ ի կ ո լ ի ն ը , ո Ր ը մ ի շ ա Ր ք ե վ Ր ո պ ա կ ա ն ե Ր կ Ր ն ե Ր ու մ հ ա մ ա Ր վ ու մ է ե Ր կ Ր ո Ր դ ա յ ի ն ն ե յ Ր ո պ Ր ո տ ե կ ց ի ա յ ի հ ի մ ն ա կ ա ն մ ի ջ ո ց ը (Martynov M.Y. and Gusev E.I., 2015):

Ե լ ն ե լ ո վ վ ե Ր ո ն շ յ ա լ ի ց , ս ա կ ա վ ա շ ա Ր ժ ու թ յ ա մ ք (Ս Ճ) պ ա յ մ ա ն ա վ ո Ր վ ա ծ ու ղ ե ղ ա յ ի ն ա Ր յ ա ն շ Ր ջ ա ն առ ու թ յ ա ն խ ա ն զ ա Ր ու մ ն ե Ր ի և դ Ր ա ն ի ց ք խ ո ղ տ ե ղ ա շ ա Ր ժ ե Ր ի դ ե ղ ա ք ա ն ա կ ա ն հ ա մ ու ղ ղ մ ա ն ն պ ա տ ա կ ո վ մ ե Ր ը ն տ Ր ու թ յ ու ն ը կ ա ն գ առ ա վ ց ի տ ի կ ո լ ի ն ի (ց ի տ ի դ ի ն -5-դ ի ֆ ո ս ֆ ո խ ո լ ի ն ) վ Ր ա :

Հանդիսանալով բնական էնդոգեն նուկլեոգիդայն օրգանիզմում տրոհվելով առաջացնում է ցիտիդին և խոլին՝ խթանելով \$n\$ \$ \$ատիդիլ խոլինի (Grieb P., 2014) և ացետիլ խոլինի սինթեզը (Tayebati S.K. and Amenta F., 2013): Ցիտիկոլինը օժտված է նյարդապաշտպան, հակաօքսիդանտային, բջջի էներգետիկ փոխանակությունը խթանող, նոոտրոպ հատկություններով (Overgaard K., 2014), որոնք կարող են ուղղված լինել սակավաշարժության պայմաններում ուղեղի քրոնիկ իշեմիզացմամբ հարուցված փոփոխություններին շտկմանը:

### **Հետազոտության նպատակը և խնդիրները**

Հետազոտության նպատակն է ուսումնասիրել ցիտիկոլինի ազդեցությունը սակավաշարժության պայմանավորված հեմոդինամիկական և վարքագծային տեղաշարժերի վրա՝ համեմատելով ուղեղի լույսի իշեմիկ խանգարումներով հարուցված նմանատիպ փոփոխություններին հետ: Աշխատանքի նպատակը իրականացնելու համար ուսումնասիրվել է ցիտիկոլինի ազդեցությունը առնետների.

1. ուղեղային հյուսվածքի տեղային արյան շրջանառության վրա՝ սակավաշարժության և աջ ընդհանուր քնային զարկերակի (ԱԸՔԶ) կապման պայմաններում,
2. համակարգային զարկերակային ճնշման և սրտի կծկումների հաճախականության վրա,
3. հիշողության և ուսուցման գործընթացի, շարժողական կոորդինացիայի փոփոխություններին և իշեմիկ փոփոխություններով պայմանավորված տագնապի զարգացման վրա,
4. հիպոկլինեզիայով մակածված լիպոֆոսֆոլիպոսի քանակական տեղաշարժերի վրա,



5. սակավաշարժուն թյամբ պայմանավորված ԳԱԿԹ-ի քանակական տեղաշարժերի վրա,
6. գլխունդեղի հյուսվածքի մորֆոլոգիական փոփոխություններն են:

### **Գիտական նորություն**

Յայտնաբերվել է, որ ցիտիկոլինը կանխում է սակավաշարժուն թյամբ պայմանավորված .

- կենդանիների հիշողության և ուսուցման գործընթացների խանգարումները, տագնապի զարգացումը, շարժողական կոորդինացիայի խաթարումը, ինչպես նաև բարելավում է ուղեղային հյուսվածքի տեղային արյունահոսքը,
- ուղեղային հյուսվածքում էնդոֆոսֆոլիպի քանակական աճը,
- ԳԱԿԹ-ի պարունակության քանակական տեղաշարժերը,
- ուղեղային հյուսվածքի կառուցվածքը պահպանելու ունակությունը հիպոկիսեզիայի պայմաններում:

Բացահայտվել է, որ ցիտիկոլինի ուղեղային հյուսվածքի արյունամատակարարումը, նյութափոխանակությունը և կառուցվածքը շտկելու ունակությունը ավելի ցայտուն են արտահայտված սակավաշարժուն թյամբ պայմանավորված ուղեղի բրունիկ իշեմիզացման պայմաններում՝ համեմատ պատրաստուկի նմանատիպ ազդեցությանը և կալ իշեմիայի դեպքում:

### **Գիտագործնական նշանակությունը**

Ստացված արդյունքները նոր հեռանկարներ են բացում ցիտիկոլինի կիրառման համար՝ ուղղված

սակավաշարժ ապրելակերպով պայմանավորված  
այնպիսի տեղաշարժերի շտկմանը ինչպիսիք են  
նւղեղային արյան շրջանառության խանգար-  
ող մեները, տագնապի զարգացումը, շարժողական  
կոորդինացիայի խափանող մեները, հիշողության և  
նւսուցման գործընթացների վատթարացումը,  
նւղեղային հյուսվածքի կառուցվածքային  
փոփոխությունները:

# ԳԼՈՒԽ 1. ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ԱԿՆԱՐԿ

## 1.1. Ուղեղային հյուսվածքի իշեմիկ վնասման դեղաբանական շտկման ուղիները

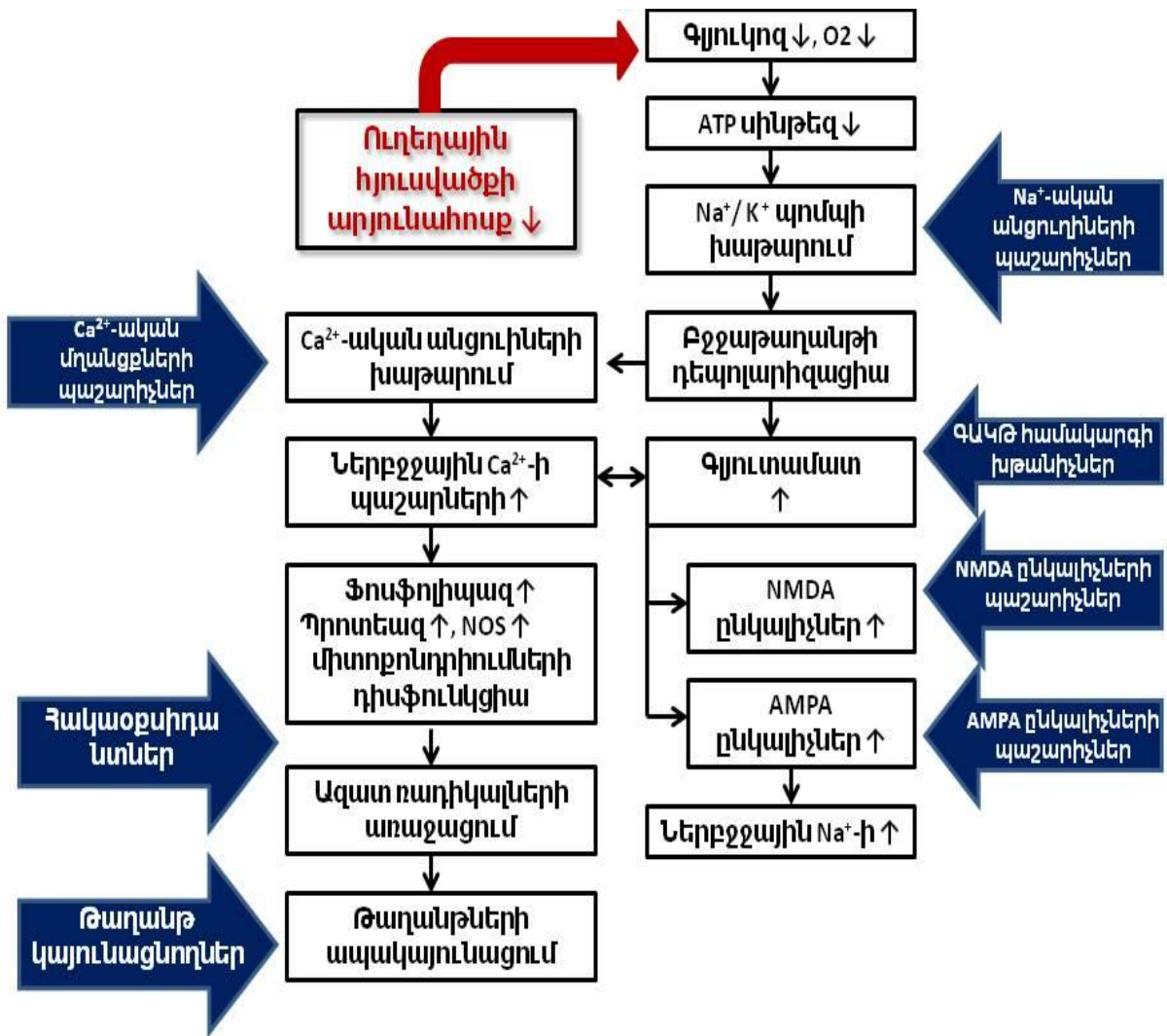
Ուղեղային արյան շրջանառության առանձնահատկությունը պայմանավորված է վերջինիս շատ բարձր ինքնակարգավորման հնարավորություններով: Բնականոն պայմաններում ուղեղային արյունամատակարարման մակարդակը նորմայում կազմում է միջինում 50-55 մլ /100գ հյուսվածք /րոպե (Fantini S. et al., 2016) և ներթուրաները հանգստի վիճակում կարող են գոյատևել մինչև 23 մլ /100գ մակարդակում՝ շնորհիվ արյան շրջանառության կարգավորման նյարդային, մկանսակա և ներթոքիմիական մեխանիզմների:

Այնուհանդերձ, ուղեղային հյուսվածքը շատ զգայուն է թթվածնաքաղցի նկատմամբ, քանի որ կազմելով մարմնի ընդհանուր զանգվածի 2%-ը, ծախսում է ներշնչված թթվածնի 20%-ը և հանդիսանում է լյարդի կողմից արտադրվող գլյուկոզի հիմնական սպառողը (Fantini S. et al., 2016):

Ուղեղային արյունամատակարարման խափանման հետևանքով զարգացող ախտաբանական վիճակներից կարևորվում է ուղեղի կաթվածը (Li J. et al., 2016), որը հանդիսանում է ամբողջ աշխարհում մահացությունների կրորդ և հաշմանդամության հիմնական պատճառները (Yan L.L. et al., 2017): Այն դասակարգվում է իշեմիկ կաթվածի (դեպքերի 75-85%-ը), ներուղեղային արյունահոսության, սուբարախնոիդալ արյունահոսության և ուղեղային երակային սինուսիթրոմբոզի (Martynov M.Y. and Gusev E.J., 2015):

Իշեմիայի ենթարկված ուղեղային հյուսվածքում ձևավորվում են երեք պարենխիմային անոթային վիճակներ՝ իշեմիկ

օջախը, դրան հարակից տեղակայված «իշեմիկ կիսաստվերը» (penumbra), վերջինիս էլ հարակից օլիգեմիայի ենթարկված հյուսվածքը (Manning N.W. et al., 2014): «իշեմիկ կիսաստվերի» շրջանը բնորոշվում է որպես ոչ ֆունկցիոնալ, սակայն արյունահոսքի բարելավման պարագայում դեռևս ֆունկցիոնալ վերականգնման ենթակա գոտի: Ուստի, հենց «կիսաստվերի» հատվածի ուղեղային հյուսվածքի վերականգնմանն է ուղղված դեղաբանական միջամտությունը՝ նեյրոպրոտեկցիան (Martynov M.Y. and Gusev E.J., 2015; Patel R.A.G. and McMullen P.W., 2017): Ընդ որում, դեղաբուժումն առավել արդյունավետ է, եթե իրականացվում է թերապևտիկ պատուհանի (մինչև 72 ժամ) սահմանում (Fu Y. et al., 2014):



Նկար 1.12 Ե մի կ կաթվածի բիոքիմիական կասկադը և դեղաբանական միջամտության ուղիները

Նշումներ. ↑-դրդում / 2 ատացում, ↓- նվազեցում

Կաթվածի բուժման ռազմավարությունը կառուցվել է հիմնվելով դեղաբանական միջամտության տրամաբանական թիրախների վրա, որոնք առանձնացվել են էլենտիվ շեմիկ կաթվածի զարգացման ախտաֆիզիոլոգիական մեխանիզմներից (նկար 1), ներառյալ կալցիոմ-գլուտամատային էքսայտոտոքսիկականությունը

և ԳԱԿԹ-ի ամակարգի ակտիվությունը, ազատ  
ռադիկալները և թթվածնի ակտիվ ձևերի  
կուտակումը, թաղանթային ֆոսֆոլիպիդների  
կառուցվածքային տեղաշարժերը, NO-սինթեզային  
ակտիվությունը փոփոխությունները և դրանից բխող  
ազոտի օքսիդի և պերօքսիտի տրիտիկուտակումը:

Համապատասխան վերը նշվածի ուղեղի  
իշեմիզացված հյուսվածքի պաշտպանությունը  
թրոմբոլիտիկ և հակաադրեգանտ միջոցներից  
ազատ ներառում է գլուտամատային նյարդափոխանցումը  
ընկճող միջոցներ, հակաօքսիդանտներ, ԳԱԿԹ-ի  
համազդիչներ, թաղանթային ֆոսֆոլիպիդների  
կայունացուցիչներ և այլն (Grupke S. et al., 2015; Matthew N.B. et al.,  
2016):

Նյարդապաշտպան թերապիայի նշանակությունը  
էլավելիկարևորվեց, երբ արյան հոսքը խթանող  
միջոցների կիրառումը ցույց տվեց, որ  
արյունահոսքի խթանման հետ մեկտեղ առաջ է  
գալիս ռեպերֆուզիայով հարուցված հավելյալ  
վնասվածքի կանխման խնդիրը (Martynov M.Y. and Gusev E.J., 2015),  
քանի որ ռեպերֆուզիոն արյունը հարուստ է  
նյարդաթունային արգասիքներով և պարունակում  
է էյկոզոհիտներ, որոնք կարող են խցանել փոքր  
անոթները:

Ինչպես երևում է նկար 1-ից իշեմիայի  
կարգավորման դեղաբանական միջամտության  
տրամաբանական ուղիներն են.

- գլուտամատային համակարգի  
ակտիվությունը ընկճումը,
- ԳԱԿԹ համակարգի ակտիվությունը խթանումը,
- պոտենցիալ-կախյալ կալցիոնական  
անցուղիների պաշարումը,
- հակաօքսիդանտային համակարգի  
խթանումը,
- բջջաթաղանթի կայունացումը:

**Գլ ու տամատայ ի ն համակարգի ակտիվ ու թյ ու ն ը  
ը ն կ ճ ո ղ դ ե ղ ե ր**

Գլ ու տամատը հանդիսանում է կենտրոնական նյարդային համակարգի (ԿՆՅ) գլխավոր դրդիչ ամինաթթվային նյարդափոխադրիչը: Ուղեղային կաթվածի մեկնարկից մի քանի րոպե անց իշեմիզացված հատվածում խաթարվում է ԱԵՖ-կախյալ իոնային պոմպի աշխատանքը և տեղի է ունենում ներթափանցիկ  $\text{Na}^+$  և  $\text{Ca}^{2+}$  իոնների կուտակում, որը հանգեցնում է գլուտամատի ձերթագատմանը դեպի արտաթափային տարածք (Lai T.W. et al., 2014): Գլուտամատի անոմալ ձերթագատումը և/կամ սինապտիկ ճեղքից վերջինիս քլորենսի դիսֆունկցիան կարող է առաջացնել գլուտամատային NMDA և AMPA ընկալիչների գերդրդում: Իր հերթին գլուտամատով խթանված ընկալիչների դրդումը էլավելի է մեծացնում  $\text{Ca}^{2+}$  և  $\text{Na}^+$  իոնների ներհոսքը դեպի բջիջ: Այս ամենը հանգեցնում է նյարդային բջիջների վնասման, որը հայտնի է որպես «էքսայտոտոքսիկական ու թյ ու ն» (Quillinan N., 2016)՝ իշեմիայով հարուցված նյարդային բջիջների մահվան հիմքում ընկած կարևորագույն պատճառ: Սինապտիկ ճեղքից գլուտամատի քլորենսի գործընթացում մեծ դեր ունի գլխավոր գլուտամատային ԴԱԹՓ-2 (դրդիչ ամինաթթվի փոխադրիչ -2) փոխադրիչը (Takahashi et al., 2015), որն ապահովում է գլուտամատի մինչև 90% փոխադրումը (O'Donovan S.M. et al., 2017): Յուրաքանչյուր տրված, որ իշեմիայի պայմաններում գլուտամատային փոխադրիչների «downregulation»-ը կարող է հանգեցնել ներոնների մահվան (Rao V.L.R., 2000): Ներկայումս կլինավորվել և նկարագրվել են թվով հինգ ԴԱԹՓ-եր, որոնց

մեծամասնությունը օժտված է հյուսվածքային ընտրողականությամբ (O'Donovan S.M. et al., 2017):

Իշեմիկ խանգարումների վերը նշված մեխանիզմների հիման վրա առաջարկվել են գլուտամատերգիկ նյարդապաշտպան դեղաբանական միջամտության ուղիները՝ ներառյալ գլուտամատային ընկալիչների պաշարիչները, գլուտամատի ձերբագատումը ընկճող միացությունները, ինչպես նաև ԴԱԹՓ-2-ի մոդուլյատորները: Սակայն նշված խմբերին պատկանող դեղեր ստեղծելու փորձերը հիմնականում սահմանափակվել են փորձարկումների սկզբնական փուլերով, քանի որ այն արդյունքները, որոնք ստացվում էին փորձարարական պայմաններում չէին դրսևորվում կլինիկական հետազոտությունները նթացքում (Paul A.L. and John H.Z., 2017; Mozaffarian D. et al., 2016): Բացի այդ պարզվեց, որ այս խմբի միացություններին բնորոշ են բազմաթիվ արտահայտված կողմնակի ազդեցություններ:

NMDA ընկալիչների պաշարիչների հնարավոր կիրառման ուղղությամբ իրականացված լայնածավալ հետազոտություններից համեմատաբար կարևորվել են մի քանիսը: Այսպես, դեքստրոմեթորֆանը և նրա դեմեթիլացված մետաբոլիտ դեքտրորֆանը հանդիսանալով ոչ ընտրողական NMDA ընկալիչների ներհակորդներ, հեշտությամբ թափանցում են արյուն-ուղեղային պատնեշով: Փորձարարական պայմաններում մկների և ճագարների մոտ սուր իշեմիայի մոդելում դեքտրորֆանի կիրառումը նվազեցրել է կաթվածի ծավալը (George C.P. et al., 1988): Կլինիկական հետազոտությունները նթացքում ապացուցվեց վերջինիս անվտանգությունը բուժիչ դեղաչափերով (Albers G.W. et al., 1995), սակայն



արդյունավետությունը՝ համեմատաբար ցածր խմբի չափացուցիչ (Mousavi S.A. et al., 2011):

Գլուխամտային էքսայտոտոքսիկականության նվազեցմանն ուղղված հետազոտություններում անբավարար արդյունքներ են գրանցվել նաև ընտրողական չմրցակցային NMDA ընկալիչ-կապված իոնային անցուղու արգելիչներ ցերեւտատի և ապտիգանելի (Dyker A.G. et al., 1999, Albers G.W. et al., 2001), ինչպես նաև հետսինապսային NMDA ընկալիչի NR2B ենթամիավորի սելեկտիվ ներհակորդորաքսոպրոդիլի (Saltarelli M.W. et al., 2004) կիրառման ժամանակ:

Հիմք ընդունելով մագնեզիոլմի NMDA ընկալիչ կախյալ կալցիոլմական անցուղիները պաշարելու հատկությունը (Nikolaev M.V. et al., 2012), այն հետազոտվեց, որպեսզի գլուխամտային էքսայտոտոքսիկականությանն ուղղված միջոց: Առնետների վրա հետազոտությունները ցույց տվեցին, որ մագնեզիոլմի քլորիդի լուծույթի ներորոձայնային (ն/ո) ներարկումը միջին ուղեղային զարկերակի կապումից (ՄՈԻԶԿ) անմիջապես հետո արտահայտված նվազեցում է կաթվածի ծավալը (Meloni B.P. et al., 2006): Սակայն, 1700 հիվանդների ներգրավմամբ III փուլում գտնվող կլինիկական հետազոտությունների արդյունքում էական տարբերություն չգրանցվեց մագնեզիոլմի սուլֆատ ստացող և ֆիզիոլոգիական լուծույթ ստացող խմբերի միջև (Muir K.W. et al., 2004; Mozaffarian D. et al., 2016):

Լյուբեկոլը 3,4-երկֆտորբենզոթիազոլի S-իզոմերն է, որը հանդիսանում է գլուխամտակախյալ NO-սինթազայի մոդուլյատոր (Lesage A.S. et al., 1996), իշեմիկ պենումբրայում կանխում է արտաքիչային գլուխամտաթքանակի շատացումը (Scheller D.K. et al., 1997), սակայն կրկնակկոլյար պլացեբո վերահսկվող III-րդ փուլի կլինիկական հետազոտությունը

չ ապացուցեց վերջինիս արդյունավետությունը (Diener H.C. et al., 2000):

Գլուտամատի NMDA ընկալիչը պաշարելու հատկությունամբ է օժտված նաև գլիցինը, որը ևս հետազոտողներին ուշադրության կենտրոնում էր որպես պոտենցիալ նյարդապաշտպան միջոց: Միջարք հետազոտություններն ապացուցել են գլիցինի անվտանգությունը, սակայն վերջինիս արդյունավետությունը բավարարչեր այն կլինիկայում կիրառելու համար (Gusev E.I. et al., 2000): Նմանատիպ ազդեցությամբ են օժտված նաև գավեստինելը և լիկոստինելը, որոնք հանդիսանում են NMDA ընկալիչի գլիցինային կայքի պաշարիչներ: Փորձարարական հետազոտությունների ժամանակ դրանց կիրառումը նվազեցրել է կաթվածի ծավալը, սակայն երկու III փուլում գտնվող ռանդոմիզացված վերահսկվող հետազոտությունների արդյունքում վերջիններիս արդյունավետությունը չհաստատվեց (Albers G.W. et al., 1999; Lees K.R. et al., 2000):

AMPA ընկալիչների ներհակոդների (ZK200755 և YM872/զոնամպանելը) նախակլինիկական և կլինիկական փորձարկումները (Elting J.W. et al., 2002) մատնվեցին անհաջողության (Takahashi M. et al., 2002), քանի որ չնայած դրանց կողմից գրանցված NIHSS-ի (National Institutes of Health Stroke Scale) միավորը նվազեցնելու հատկությունը, նկատվում էր կաթվածի S-100B բիոմարկերի քանակի մեծացում (Elting J.W. et al., 2002):

Իշեմիայով հարուցված նեյրոնների վնասումը կանխարգելելու կամ վերականգնելու նպատակով ուսումնասիրվել են նաև ԴԱԹՓ-2-ի մոդուլյատորները, որոնց թվին է պատկանում ԴԱԹՓ-2-ի միջոցով գլուտամատի գավթումը խթանող Parawixia bistriata սարդի թույնից անջատված պարավիկսին 1-

ը (Fontana A.C. et al., 2007): Սակայն կլի նիկական փորձարկումներն արդյունքում պարզվեց, որ նրանց արդյունավետությունը շատ ցածր է և ոչ հավաստի:

Փորձարարական մի շարք հետազոտություններ ցույց են տվել, որ ԴԱԹՓ-2-ի էքսպրեսիայի մեծացումը հանգեցնում է նյարդապաշտպան ազդեցության (Chelini A., 2017): Աստրոցիտները հանգեցնում են ԴԱԹՓ-2-ի էքսպրեսիայի և առնետներին գլխուղեղում աստրոցիտների կողմից գլուտամատի զավթման մեծացմանը, դրանով իսկ կարգավորվում է գլուտամատի քանակությունը գլխուղեղում:

Բացի գլուտամատային ընկալիչների ներհանրողներից մեծ հետաքրքրություն են ներկայացրել նաև գլուտամատի ձերբագատումը ընկճող միացությունները: Դրանց թվին են պատկանում սիպատրիգինը և ֆոսպենիտոինը, որոնք նախակլի նիկական և կլի նիկական հետազոտություններն ընթացքում չցուցաբերեցին բավարարար արդյունավետություն (Muir K.W. et al., 2000; Pulsinelli W.A. 2008):

**ԳԱԿԹ-ի ազոնիտներ**

Բջջի իշեմիկ վնասման կարևոր մեխանիզմներից է հանդիսանում ԳԱԿԹ- գլուտամատային հավասարակշռության խախտումը, երբ գերիշխում է գլուտամատի առաջացումը բերելով գլուտամատային էքսայտատոքսիկականության և բջջի մահվան (Hu Y. et al., 2017): Հիմնվելով այս կարևոր փաստի վրա բջջի իշեմիկ խանգարումների դեղաբանական կանխման տրամաբանական ուղղություններն հանդիսացան գլուտամատի ազդեցությունը ընկճող կամ ԳԱԿԹ համակարգի ակտիվությունը խթանող միջոցների

փորձարկումները՝ որպես կաթվածի բուժման հեռանկարային միջոցներ (Hiu T. et al., 2016):

ԳԱԿԹ-երգիկ միացություններին ուսումնասիրումը որպես նյարդաշտպան միջոցներ ավելի հիմնավորվեց, երբ այս նպատակով գլուտամատային ընկալիչների ներհանրողներին հնարավոր կիրառման վերաբերյալ հետազոտությունները վկայեցին, որ նախդրանց արդյունավետությունը չափազանց ցածր է և բացի այդ թե՛ NMDA, թե՛ AMPA ընկալիչների ներհանրողներին կիրառումը ուղեկցվում էր բազմաթիվ արտահայտված կողմնակի ազդեցություններով, ինչը և պատճառ հանդիսացավ վերջիններիս կիրառումից հրաժարվելուն (Paul A.L. and John H.Z., 2017):

ԳԱԿԹ համակարգի վրա ազդող թե՛ հայտնի դեղերի, թե՛ նոր փորձարկվող միջոցների հետազոտությունները վկայեցին, որ գլուտամատային նյարդատոքսիկականության կանխման այս ճանապարհը ավելի արդարացված է (Lai T.W. et al., 2014; Hiou T. et al., 2016), ինչի մասին են վկայում փորձարարական և կլինիկական հետազոտությունները:

Այսպես, արտահայտված տազանապամարիչ ազդեցությունը յամբոժտված պրեգաբալինը (Aşci S. Et al., 2016), գաբապենտինը (Comi A.M. et al., 2008), վիգաբատրինը և տիագաբինը (Costa C. et al., 2004) մեծացնում են ԳԱԿԹ-ի քանակությունը և փորձարարական պայմաններում ցուցաբերում նյարդապաշտպան ազդեցության:

Ցույց է տրված ԳԱԿԹ-A և ԳԱԿԹ-B ընկալիչների տարբեր համակորդներին նյարդապաշտպան ազդեցությունը ՄՈՒՉԿ-ի և անցողիկ իշեմիայի փորձարարական մոդելներում: Հաստատվել է նաև, որ ԳԱԿԹ-A և ԳԱԿԹ-B ընկալիչների համակորդներին միաժամանակյա կիրառումը *in vitro* պայմաններում

ցուցաբերում է նյարդապաշտպան ազդեցություն և մեծացնում է էնդոգեն ԳԱԿԹ-A-ի քանակությունը (Tu H. et al., 2010):

Կլինիկական հետազոտությունները արդյունքները ԳԱԿԹ ընկալիչների հայտնի ազոնիստների կիրառմամբ վկայում են, որ վերջիններս օժտված են նյարդապաշտպան ազդեցությամբ: Այսպես, ԳԱԿԹ-A ընկալիչի համակորդ մոլեկուլը կաթվածի տարբեր մոդելներում ցուցաբերում է պաշտպանիչ ազդեցություն (Zhou C. et al., 2008): ԳԱԿԹ-A ընկալիչի մեկայլ համակորդ ֆելբամատը գլոբալ իշեմիայի մոդելում նույնպես ցուցաբերում է նյարդապաշտպան ազդեցություն (Shuaib A. et al., 1996):

ԳԱԿԹ-A ընկալիչի համակորդ սեդատիվ միջոց հանդիսացող կլոմեթիազոլը կաթվածի փորձարարական մոդելներում նվազեցնում է առնետների և ավելի փոքր կրծողների ուղեղային հյուսվածքի կաթվածի ծավալը համապատասխանաբար 58% և 32%-ով (Marshall J.W. et al., 1999): Սակայն, CLASS (Clomethiazole Acute Stroke Study) և CLASS-I ռանդոմիզացված կլինիկական հետազոտությունները ցույց տվեցին, որ պլացեբո խմբի համեմատ բուժման արդյունավետությունը արտահայտված չէ (Lyden P. et al., 2002): Նմանատիպ արդյունք է գրանցվել, երբ ԳԱԿԹ-բենզոդիազեպինային ընկալիչի մեկայլ ազոնիստ դիազեպամի ազդեցությունը գնահատվել է կլինիկայում կաթվածին հաջորդող 12 ժամերի ընթացքում և էական տարբերություն պլացեբո խմբի համեմատ չի ցուցաբերել (Lodder J. et al., 2006):

ԳԱԿԹ-ի ազոնիստների թվով 2838 հիվանդների ներգրավմամբ վերջին 5 կլինիկական հետազոտությունների մեծա-անալիզը չցուցաբերեց արդյունքներին նշանակալի

տարբերություն (Liu J. et al., 2018), սակայն հաշվի առնելով ԳԱԿԹ համակարգի ակտիվությունը խթանող դեղերի համեմատաբար ավելի բարձր անվտանգությունը գլուտամատերգիկ միացությունների համեմատ, յուրաքանչյուր 2 տարիների ընթացքում հավաքված տվյալների մետա-անալիզի տվյալները չափազանց կարևորվում են:

***Պոտենցիալ -կախյալ կալցիոլմական մոնոցրեթերի պաշարիչներ***

Սուր կաթվածի ժամանակ լայնորեն հետազոտվել են նաև կալցիոլմական անցուղիների պաշարիչները, որոնց նյարդապաշտպան ազդեցությունը ուղղված է կանխելու իշեմիայի հետևանքով զարգացող հավելյալ քանակներով ներբջջային կալցիոլմիկոլտակոլմը և հետևաբար նաև նեյրոնների վնասումը: Այս խմբի դեղերից համեմատաբար ավելի լայնորեն է կիրառվել նիմոդիպինը (Мирзоян Р.С. и соавт., 1998; Patel R.A.G. and McMullen P.W., 2017), սակայն դրա արդյունավետության վերաբերյալ թե՛ փորձարարական, թե՛ կլինիկական հետազոտությունների արդյունքները շատ հակասական են: Այսպես, թվով 64 նախակլինիկական և կլինիկական ռանդոմիզացված վերահսկվող հետազոտություններում գնահատվել է նիմոդիպինի արդյունավետությունը կաթվածի ժամանակ (Hom J. et al., 2001), սակայն վաղաժամ դադարեցվել են հիվանդների մոտ դեղի անբավարար ազդեցության հետևանքով:

***Ազատ ռադիկալների առաջացումը և բջջի օքսիդատիվ վնասումը կանխող միջոցներ***

Չայտնի է, որ իշեմիկ խանգարումների զարգացման կարևորագույն գործոնն է հանդիսանում թթվածնի ակտիվ ձևերի կոլտակոլմը, որը բերում է բջջի վնասման՝ նուկլեինաթթուների, սպիտակուցների և ճարպերի

քայքայման և/կամ գետերի էքսպրեսիայի ճանապարհով՝ հանգեցնելով բջջային հաղորդակցման խանգարմանը (Sun M.S. et al., 2018): Գլխուղեղում թթվածնի ակտիվ ձևերի հիմնական աղբյուր են հանդիսանում միտոքոնդրիալ շնչառական շղթան, NADPH օքսիդազները և քսանթին օքսիդազը (Carbone F. et al., 2015): Ֆոսֆոլիպիդների ճեղքումը տրանզիտոր ուղեղային իշեմիայի արդյունքում նյարդային բջջիջների մահվան կարևոր նպաստող գործոններից է: Ֆոսֆոլիպազ Ա2-ը (ՖԼԱ2) և արախիդոնաթթուն (ԱԹ) առանցքային դեր ունեն հետկաթվածային օքսիդատիվ սթրեսի զարգացման մեջ (Ugidos I.F. et al., 2017): Ֆոսֆոլիպազ Ա2-ի ակտիվումը քարձրացման արդյունքում մեծանում է արախիդոնաթթվի քանակությունը, որը հանգեցնում է թթվածնի ակտիվ ձևերի առաջացմանը, լիպիդների գերօքսիդացմանը և ալդեհիդների կուտակմանը (մալոնդիալդեհիդ, 4-հիդրօքսինոնենալ և ակրոլեին): Սուր կաթվածի ընթացքում գլուտամատի և ներբջջային  $Ca^{2+}$  իոնների շատացման արդյունքում ակտիվանում է ցիտոզոլային  $Ca^{2+}$  կախյալ ՖԼԱ2-ը՝ հանգեցնելով ֆոսֆոլիպիդների հիդրոլիզի և ազատ ճարպաթթուների (ԱԾԹ) քանակի շատացման: Ազատ ԱԹ-ն կուտակվում է բջջի մեջ՝ խթանելով թթվածնի ակտիվ ձևերի ձևավորումը, մեծացնելով օքսիդատիվ վնասումը (Ugidos I.F. et al., 2017):

Վերը նշվածը միանգամայն հիմնավորում է հակաօքսիդանտների կիրառման նպատակահարմարությունը կաթվածի ժամանակ: Հակաօքսիդանտ պատրաստուկների ազդեցությունը հիմնականում իրականացվում է երեք ուղղություններով՝ ազատ ռադիկալների առաջացման ընկճում, դրանց կապում («մաքրում») կամ տրոհում (Margail I. et al., 2005):

Թթվածնի ակտիվ ձևերի առաջացումը ընկճող պատրաստուկների հիմնական թիրախներ են հանդիսանում \$երմենտները, որոնք պատասխանատու են վերջիններիս սինթեզի համար: Դրանց թվին են պատկանում NADPH օքսիդազները, որոնց պաշարի չնեղացնելու (Petrônio M.S. et al., 2013) և քսանթին օքսիդազը, որի արգելակիչ նեղացումը է ալլոպոլիսոլը (Okafor O.N. et al., 2017): Ալլոպոլիսոլը բացի միզաթթվի քանակը քչացնելուց, նվազեցնում է նաև սուպերօքսիդ անիոնի առաջացումը: Վերոնշյալ երկու պատրաստուկները խոստումնալից արդյունքներից ուղղաբերեցին նախակլիսիկական հետազոտությունների ընթացքում, սակայն կլիսիկական հետազոտությունները չհաստատեցին վերջիններիս բավարարար արդյունավետությունը (Dawson J. et al., 2009; Altenhöfer S. et al., 2015):

Ուղեղի իշեմիկ կաթվածի բուժման նպատակով մի շարք պատրաստուկներ են կիրառվել ԱՌ-ի «մաքրման» նպատակով, սակայն նախակլիսիկական հետազոտություններից կլիսիկականի անցումը հիասթափեցնող արդյունքներ է գրանցել: Այդպիսի պատրաստուկներից է հանդիսանում ամինոստերոիդային կառուցվածքով տիրիլազոմետսիլատը, որը ազատ ռադիկալների հզոր ակցեպտոր է և արգելակում է լիպիդների թաղանթային գերօքսիդազները (առանց ստերոիդային հորմոնային ակտիվություն) (Park C.K. and Hall E.D., 1994): Վերջինս հետազոտվել է որպես նյարդապաշտպան միջոց, սակայն պատրաստուկ ստացող հիվանդների մոտ երեք ամիս անց գրանցվել է վիճակի վատթարացում (Sena E. et al., 2007):

Եղարավոնը, որը նույնպես ԱՌ միացնող միացությունների շարքին է պատկանում (Watanabe T. Et al., 2004)՝ ճապոնիայում հաստատվել է որպես



նյարդապաշտպան միջոց գլխուղեղի կաթվածի բուժման նպատակով (Lapchak P.A., 2010): Յայտնի է նրա պերօքսիդ, հիդրօքսիլ և սուպերօքսիդ ռադիկալների քանակը նվազեցնելու հատկությունը (Higashi Y., 2009), սակայն վերջինիս նյարդապաշտպան ազդեցության մեխանիզմները մինչև վերջ բացահայտված չեն:

Կաթվածի մի շարք փորձարարական մոդելներում ոսուլմնասիրվել են ԱՌ-ի տրոհումը նվազեցնող միացությունները, որոնց հակօքսիդանտ ազդեցությունը պայմանավորված է սուպերօքսիդ դիսմուտազի (ՍՕԴ) ակտիվության խթանմամբ: ՍՕԴ-ը կատալիզում է  $O_2$ -ի փոխակերպումը նվազ ռեակտիվ  $H_2O_2$ -ի և  $O_2$ -ի: Կատալազը և գլուտաթիոն պերօքսիդազը նպաստում են միջանկյալ արգասիք  $H_2O_2$ -ի հեռացմանը՝ պոտենցելով ՍՕԴ-ի ազդեցությունը (Watanabe T. et al., 2004): Նմանատիպ ազդեցությամբ է օժտված էբսելենը, որը նախակլիսիկական հետազոտությունների ընթացքում բերում էր փորձարարական կաթվածի դրական ելքի (Imai H. et al., 2001), ինչի մասին չի կարելի պնդել կլիսիկական փորձարկումների արդյունքների հիման վրա (Yamaguchi T. et al., 1998):

Իշեմիայի ժամանակ առաջացող ազատ ռադիկալների քանակի ու շարունակական էարժան չափազանց ռեակտիվ պերօքսիտրիտ ռադիկալը, որը առաջանում է NO-ի և թթվածնի ազատ ձևերի փոխազդեցության արդյունքում (Chen X. et al., 2013):

NO-ի դերը կաթվածի զարգացման գործընթացում միատարր չէ: Կախված վերջինիս առաջացմանը մասնակցող NO-սինթազաների (NOS) տեսակից այն կարող է ունենալ կա՛մ նյարդապաշտպան, կա՛մ նյարդաթունային ազդեցություն: Էնդոթելային NO-սինթազը (eNOS) պատասխանատու է NO-ի սինթեզի համար, որը ցուցաբերում է նյարդապաշտպան

ազդեցությունը շնորհիվ անոթալայնիչ և  
նեղեղային արյան շրջանառությունը և վազոնոդ  
ազդեցության, ինչպես նաև նյարդային  
հյուսվածքի պերիֆերիկ կարգավորումը  
բարելավող հատկության: Ինդուկցված (iNOS) և  
նյարդային (nNOS) NO-սինթազաները նպաստում են նաև  
նյարդաթունայնությանը (Chen Z. Et al., 2017):

Նկարագրված իջնահայտե դառնում, որ ազոտի  
օքսիդի քանակի, ինչպես նաև NO-սինթազի  
ակտիվության փոփոխությունները կարող են  
հանդիսանալ նյարդապաշտպան ազդեցության և  
մեկ թիրախ: Այսպես, և նեբելոզոլը, որը այս խմբի  
թեշտառավել ուսումնասիրված միջոցն է,  
հիպօքսիայի ենթարկված բջիջներում ընկճելով  
գլուտամատ-հարուցված NO-սինթազային  
ակտիվությունը նվազեցնում է NO-ի քանակը և  
հաջորդիվ կանխում է ONOO-ի կուտակումը (Lesage A.S. et al.,  
1996): Կատարվել են մի շարք նախակլինիկական և  
կլինիկական հետազոտություններ, որոնք դրական  
արդյունքներ են գրանցել: Սակայն կիրառման  
ընթացքում գրանցված կողմնակի  
ազդեցությունների պատճառով կլինիկական  
փորձարկման արդյունքները ճանաչվել են  
անբավարար հետազոտությունների համար: Ավելին,  
հինգ կլինիկական հետազոտությունների մետա-  
անալիզը գրանցեցին, որ և նեբելոզոլը  
մահացությունը չի նվազեցնում համեմատ  
պլացեբոյի, փոխարենը ցուցաբերում է  
կարդիոտոքսիկ ազդեցություն՝ առաջացնելով Q-T  
ինտերվալի երկարացում (Gandolfo C. et al., 2002):

***Թաղանթ կայուն և սոցիոներ***

Թաղանթ կայուն սոցիոներ դեղերը այս կամ այն  
ճանապարհով կանխում են իշեմիայի  
պայմաններում նկատվող բջջաթաղանթի  
կառուցվածքը (Patel R.A.G. and McMullen P.W., 2017): Ինչպես ցույց

են տալիս նախակլիսիկական և կլիսիկական փորձարկումներին արդյունքները այս խմբի պրեպարատներին անավել արդյունավետությամբ են ցուցաբերել էդարավունը (Lapchak P.A., 2010), մեքսիկոնը (Androfagina O.V. et al., 2015), ինչպես նաև ցիտիկոնը (Grieb P., 2014):

Այսպիսով, ուղեղի իշեմիկ խանգարումների նյարդապաշտպան ֆարմակոթերապիայի գրականական վերլուծությունը վկայում է, որ շատ միացությունների կիրառման հնարավորությունները սահմանափակվում են կլիսիկական փորձարկումների փոփոխումով, հատկապես անվտանգությունը արտացոլող ցուցանիշներով: Այս առումով, իհարկե, շահեկան են թաղանթ կայունացնողները, ինչը և հիմք է հանդիսանում դրանց նվիրված հետազոտությունները շարունակելու (Grupke S. et al., 2015; Matthew N.B. et al., 2016) և ավելի նփնտրելու դրանց կիրառման ուղիները ուղեղի արյան շրջանառությունն այլ խանգարումների համար:

**1.2. Սակավաշարժությունը՝ որպես ուղեղի արյան շրջանառության խանգարումների զարգացման ռիսկի գործոն**

Գիտատեխնիկական զարգացմանը զուգընթաց ժամանակակից մարդուն բնորոշ է սակավաշարժ ապրելակերպ, որը այսօր հանդիսանում է ռիսկի գործոն մի շարք լուրջ ախտաբանական գործընթացների համար՝ ներառյալ ճարպակալման և ավելորդ քաշի ձեռք բերման (Fogelholm M., 2010), քաղցկեղի (Hu G. et al., 2005), սրտի իշեմիկ հիվանդության, դիսլիպոպրոտեինեմիայի, ուղեղի իշեմիկ վնասման (Cox J.F. 3rd., 2014), սրտի պսակային հիվանդության (CHD) (Valero-Elizondo J. et al., 2016), օստեոպորոզի (Kruk J., 2007), 2-րդ տեսակի շաքարային դիաբետի (Humphreys B.R. et al., 2014), զարկերակային գերճնշման (Castro I. et al., 2015),

հանգեցնում է օրգանիզմի վաղաժամ ծերացմանը և մահացու թյան մեծացմանը (Kim J. et al., 2013; Naci H. and Ioannidis J.P., 2015), նպաստում է նեյրոդեգեներատիվ հիվանդությունների, դեպրեսիայի, էմոցիոնալ սթրեսի զարգացմանը (Hilton C. et al., 2015), ինչպես նաև ուղեղային արյան շրջանառության խանգարումների զարգացմանը (Акопян В.П., 2003; Freese J. et al., 2017):

Այս ամենը հիմնավորում է այն փաստը, որ սակավաշարժ ապրելակերպի պայմաններում զարգացող ախտաբանական գործընթացների ուսումնասիրությունը շարունակում է մնալ հետազոտողների ուշադրության կենտրոնում՝ որպես բացառիկ կարևոր բժշկական խնդիր (Bueno D.R. et al., 2016; González K. et al., 2017):

Յիպոկրեսեզիան հանգեցնում է օրգանիզմի հոմեոստազի խանգարմանը (Федоров И.В., 1982), նպաստելով ածխաջրատային (Акопян В.П. и соавт., 1994), սպիտակուցային (Тигранян Р.А., 1990) և ճարպային (Едигарова Л.В. и соавт., 1996) փոխանակությունների, Са-ակն հոմեոստազի խանգարումներին (Мелконян К.В. и соавт., 1997):

Սակավաշարժ ապրելակերպ վարող անձանց համար չափազանց մեծ է իշեմիկ կաթվածի զարգացման ռիսկը, ինչը խթան հանդիսացավ ուսումնասիրել ուղեղային արյունահոսքի \$ ունկցիոնալ վիճակը սակավաշարժ թյան պայմաններում:

Ինչպես վկայում են այս ուղղությամբ կատարված հետազոտությունները, սակավաշարժ թյան պայմաններում նկատվում են անգիոդիստոնիկ և դիսցիրկուլյատոր խանգարումներ, որոնք ուղեկցվում են անոթի պատի թափանցելիության բարձրացմամբ, գլխուղեղի կեղևի, ենթակեղևային նյութի, ուղեղային ցողունի, ուղեղիկի զարկերակների

մեծ մասի տրամագծի նվազեցմամբ և հարանոթային այտուցի գարգացմամբ (Лобзин В.С. и соавт., 1979):

Սակավաշարժունության պայմաններում նկատվող խանգարումները նախադրյալներ են ստեղծում հոգեներգործական սթրեսների հանդեպ սիրտ-անոթային և ուղեղանոթային համակարգերի գերզգայունության համար՝ մկանային գործունեության միաժամանակյա խաթարման պարագայում: Անոթային փոփոխությունները առաջին փուլերում ադապտիվ են և կապված են սիրտ-անոթային համակարգի ֆունկցիոնալ ծանրաբեռնվածության նվազեցման հետ: Վերջինս, առաջին հերթին, պետք է նվազեցնի թթվածնի պահանջարկը՝ էներգիայի ծախսի կրճատման հետևանքով, երկրորդ՝ նվազում է նաև արյան հիդրոստատիկ ճնշումը (Коваленко Е.А., 1980): Որպես հետևանք, տեղի է ունենում արյան վերաբաշխում, որը պակաս «տնտեսող» է սրտի աշխատանքի համար, կտրուկ փոխելով արյունահոսքը և անոթային տոնուսը: Սակավաշարժունության գործոնի հետագա ազդեցության դեպքում ադապտացիոն-հարմարվողական ռեակցիաները կարող են ձեռք բերել պաթոլոգիական բնույթ:

Հյուսվածքների «թթվածնային կարգավորող մեխանիզմի» փոփոխությունը հանգեցնում է անոթային լարվածության անկայունության նվազեցմանը, անոթաշարժ կարգավորման մեխանիզմների խանգարմանը, որն իր հերթին ուղեկցվում է արյան շրջանառության ռեգիոնալ խանգարումներով, մազանոթային հյուսվածքի փոքրացումով և մազանոթային պատերի կառուցվածքի խախտմամբ (Букаева И.А., 1968):

Ինչպես ցույց են տվել Վ.Պ. Հակոբյանի և համահեղինակների կողմից կատարված լայնածավալ հետազոտության արդյունքները

հիպոկիսեզիայի պայմաններում ինքնակարգավորող մեխանիզմները, որոնք կոչված են ուղեղային հյուսվածքը բավարար քանակով արյամբ մատակարարելու խափանվում են (Акопян В.П., 2003): Իրականացված հետազոտությունները արդյունքում հնարավոր եղավ բացահայտել սակավաշարժողական պայմաններում զարգացող ուղեղային հյուսվածքի արյունահոսքի խանգարման հնարավոր մեխանիզմները և ցույց տալ նկատվող տեղաշարժերի դեղաբանական համուղղման հնարավոր ուղիները:

Պարզաբանված է, որ հիպոկիսեզիայի (ՅԿ) պայմաններում նկատվում է ուղեղի կեղևի տեղային արյան շրջանառության նվազում, որի խանգարման խորությունը կախված է հիպոկիսեզիայի տևողությունից (Накопian V.P. et al., 1993; Кочарян А.Ж., 1994): Ուղեղի միկրոշրջանառության հունի ուսումնասիրությունները (Кочарян А.Ж., 1994; Мелконян К.В., 1993), ինչպես նաև կառուցվածքային փոփոխությունները հետազոտումը (Баласанян М.Г., 2003) վկայում է, որ հիպոկիսեզիայի պայմաններում նկատվում են ուղեղային հյուսվածքի քրոնիկ իշեմիզացմանը բնորոշ տեղաշարժեր, որոնք ուղեկցվում են ուղեղային հյուսվածքի հիպոքսիկ խանգարումներով (Melkonyan K.V. and Hakoopian V.P., 1995; Hakoopian V.P. et al., 1999):

Շարժողական ակտիվության սահմանափակումը մեծացնում է ուղեղային հյուսվածքի անոթների զգայունությունը անոթասեղմիչ գործոնների հանդեպ, որը հանգեցնում է հիպոքսիայի զարգացմանը (Hakoopian V.P. et al., 1993): Համակարգային կոմպենսատոր մեխանիզմների անբավարար ազդեցության պայմաններում, որոնք ապահովում են սիրտ-անոթային համակարգի պատշաճ պատասխանը, հանգեցնում է նրան, որ որոշ չափով նկատվում է

անոթների տոնուսի ռեֆլեքսային կարգավորման կորուստ: Սակավաշարժություն պայմաններում խախտվում են ինքնակարգավորիչ մեխանիզմները, որոնք նախատեսված են ուղեղի հյուսվածքի արյան հոսքը անհրաժեշտ մակարդակով ապահովելու համար (Акопян В.П., 1999):

Հայտնաբերվել է, որ սակավաշարժության պարագայում ուղեղային միկրոշրջանառության խանգարումների զարգացման էական գործոններն են մեկը արյան պլազմայում և էրիթրոցիտների թաղանթներում վազոկոնստրիկտոր ազդեցությամբ օժտված մալոնային դիալդեհիդի հավելյալ կուտակումն է, որն ունակ է խթանելու թրոմբոցիտների ագրեգացիան և նպաստում է արյան մածուցիկության մեծացմանը, ինչպես նաև օժտված է դեղաչափ կախյալ պրոօքսիդատիվ ակտիվությամբ (Манукян А.А., 2004):

Փորձարարական հետազոտությունները ցույց են տվել, որ հիպոկիսեզիայի տևողությունն իջ կախված գլխուղեղի տարբեր կառույցներում փոփոխվում են նաև նյարդափոխադրիչների քանակությունները: Այսպես, շարժողական սահմանափակման տևողության մեծացմանը զուգընթաց հիպոթալամում, ստրիատումում և ուղեղիկում գրանցվում է կատեխոլամինների պարունակության մեծացում: Ավելի երկարատև սակավաշարժության պայմաններում հիպոկամպում գրանցվում է դոֆամինի քանակության նվազեցում, իսկ ստրիատումում և հիպոթալամում նկատվում է սերոտոնինի քանակության շատացում: Հիպոկիսեզիայի պայմաններում գլխուղեղի տարբեր կառույցներում փոխվում է նաև ԳԱԿԹ-ի քանակությունը, որն ունի ժամանակակախյալ բնույթ: Սակավաշարժության 15-րդ և 45-րդ օրերին

ստրիատուրալ գրանցվում է ԳԱԿԹ-ի քանակության շատացում, հիպոթալամում վերջինիս քանակությունը աճում է միայն սակավաշարժության 45-րդ օրը (Погосян В.А., 2011):

Հիպոկիսեզիալ պայմաններում ուսումնասիրվել են նաև NO-սինթազների ակտիվության փոփոխությունները, որպես իշեմիկ և նեյրոդեգեներատիվ գործընթացների կարևոր մարկեր: Չամաձայն կատարված հիստոքիմիական հետազոտությունների արդյունքների (Ашрафян К.Б., 2006), սակավաշարժության պայմաններում նկատվում է NO-սինթազի նեյրոնալ ենթատեսակի ակտիվության բարձրացում և էնդոթելային իզոֆերմենտի ակտիվության ընկճում: Ազոտի օքսիդի փոփոխությունը պայմանավորված տեղաշարժերի հիմնավորումը ՀԿ-ի պայմաններում իրականացվել է նաև դեղաբանական վերլուծության մեջ՝ NO-սինթազի արգելակիչների կիրառմամբ (Баласанян М.Г., 2003; Ашрафян К.Б., 2006):

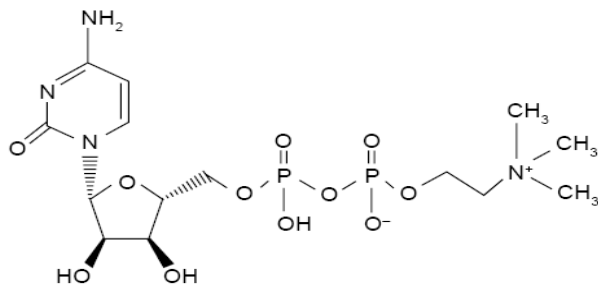
Առանձնակի ուշադրություն են արժանացել ՀԿ-ի հետևանքով զարգացող կենդանիների վարքային փոփոխություններին ուսումնասիրությունները (Степанян З.В., 2000; Баласанян М.Г., 2003; Ашрафян К.Б., 2006), որոնք բացահայտել են, որ շարժողական ակտիվության սահմանափակումը հանգեցնում է փսիխոսոմատիկ փոփոխությունների զարգացմանը, էմոցիոնալ անկայունության առաջացմանը, քնի խանգարմանը, ինչպես նաև տագնապի զարգացմանը (Степанян З.В., 2000; Баласанян М.Г., 2003; Аюпян В.П. и соавт., 2006; Rebar A.L. et al., 2015): Ընդ որում ցույց է տրված, որ տարբեր շարժողական ակտիվության մեթոդով կենդանիների պատասխանը ՀԿ-ով պայմանավորված հոգեհոլզական սթրեսային ազդակի հանդեպ տարբեր է, ինչը կարևորվում է դեղաբանական համոլոգման համար նախատեսված դեղերի ճիշտ ընտրության հարցում:



Այսպիսով, գրականական աղբյուրների վերլուծությունը փաստում է, որ սակավաշարժուն պայմաններում գրանցվում են \$ ու կ ց ի ո ն ա լ , ն յ ու թ ա փ ո խ ա ն ա կ ա յ ի ն , կ առ ու ց վ ա ծ ք ա յ ի ն և վ առ ք ա գ ծ ա յ ի ն տեղաշարժեր, որոնք բնորոշ են ուղեղի բրոնհիշեմիզացմանը:

**1.3. Ցիտիկոլինի նյարդապաշտպան ազդեցությունը և դրահնարավոր մեխանիզմները**

Ցիտիկոլինը (ցիտիդին-5'-դիֆոսֆոխոլինը (ՑԴՖ-խոլին)) առաջին անգամ սինթեզվել է 1956թ.-ին (Kennedy E.P., 1956, Fujio T. and Maruyama A., 1997) և հետագոտվել որպես հեռանկարային դեղամիջոց նյարդաբանական խանգարումների բուժման համար՝ հիմնվելով նյարդային հյուսվածքում հայտնաբերված ցիտիդին դիֆոսֆոխոլինի հատկությունների վրա (Kennedy E.P. and Weiss S.B., 1955):

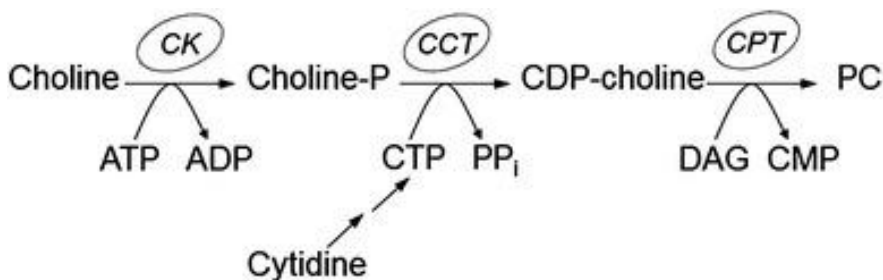


**Նկար 2.ՑԴՖ-խոլինի կառուցվածքը**

Առաջին հետազոտությունները կապված ցիտիկոլինի կիրառման հետ որպես դեղամիջոցի վերաբերում են նրա փորձարկումների Պարկինսոնի հիվանդության բուժման համար (Manaka S. and Sano K., 1974):

Ցիտիկոլինը մոնոնուկլեոտիդ է (Kennedy E.P. and Weiss S.B., 1956) բաղկացած ռիբոզից, ցիտոզինից, պիրոֆոսֆատից և խոլինից (նկար 2), որն օրգանիզմում տրոհվելով առաջացնում է ցիտիդին

և խոլին: Ցիտիդինը թեև երկրի ուղիով (նկար 3) մասնակցում է օրգանիզմում բջջաթաղանթի գլխավոր կառուցվածքային \$նս\$նլիպիդի՝ \$նս\$ատիդիլ խոլինի սինթեզին (Grieb P., 2014), ինչը կարևոր նշանակություն ունի նյարդային հյուսվածքի բնականոն \$ոլնկցիայի համար: Ինչպես երևում է նկար 3-ում խոլինը խոլին-կինազ ֆերմենտի մասնակցությամբ \$նս\$որիլացվում է, առաջացած \$նս\$ոխոլինը միանում է ցիտիդինեռ \$նս\$ատին առաջացնելով ցիտիկոլին: Ցիտիկոլինը այնուհետ կապվում է դիագիլգերոլի հետ առաջացնելով \$նս\$ատիդիլ խոլին՝ խոլին \$նս\$ոտրանսֆերազ ֆերմենտի մասնակցությամբ:



**Նկար 3.** ՑԴՖ-խոլինի սինթեզի թեև երկրի ուղի (Grieb P., 2014):

Նշումներ. ATP՝ ադենոզին եռֆոսֆատ, ADP՝ ադենոզին երկֆոսֆատ, CK՝ խոլին կինազ, Choline-P՝ \$նս\$ոխոլին, CCT՝ CTP: \$նս\$ոխոլին ցիտիդիլ տրանսֆերազ, CTP՝ ցիտիդին եռֆոսֆատ, PPi՝ պիրոֆոսֆատ, DAG՝ 1,2-դիագիլգերոլ, CMP՝ ցիտիդին մոնոֆոսֆատ, CPT՝ DAG: ՑԴՖ-խոլին խոլին \$նս\$ոտրանսֆերազ, PC՝ \$նս\$ատիդիլ խոլին:

Ցիտիկոլինը օժտված է նյարդապաշտպան, նյարդակարգավորիչ և նյարդային հյուսվածքի կառուցվածքը վերականգնող հատկություններով (Adibhatla R.M. and Hatcher J.F., 2005): Ապացուցված է ցիտիկոլինի արդյունավետությունը ԿՆՅ-ի միջարթ

խանգարումներին դեպքում՝ հատկապես գլխուղեղի սուր և քրոնիկ իշեմիայի, ներուղեղային արյունահոսությունների, գլոբալ ուղեղային հիպոքսիայի և նյարդագեներատիվ հիվանդությունների ժամանակ (Martynov M.Y. and Gusev E.J., 2015):

Յետագոտությունները հաստատել են, որ ցիտիկոլինը նվազեցնում է գլոտամատով հարուցված վնասումը և կաթվածի ծավալը՝ բարձրացնելով նյարդային բջիջների կենսունակությունը, նպաստելով նյարդաբանական դեֆիցիտի թուլացմանը և բարելավելով կենդանիների ուսուցման գործընթացը (Clark W.M., 2009):

Վերջին հետազոտությունները ցույց են տվել, որ ցիտիկոլինը ունակ է մեծացնել ուղեղի առաձգականությունը և վերականգնել այն նույնիսկ իշեմիայից մի քանի ժամանակ (Clark W.M., 2009; Overgaard K., 2014): Փորձարարական հետազոտությունում ՄՈՒՉԿ-ով հարուցված կաթվածից 24 ժամանակ 28 օրերի ընթացքում ցիտիկոլին ստացած կենդանիների մոտգրանցվել է շարժողական և ֆունկցիոնալ զգալի վերականգնում (Clark W.M., 2009):

Ցիտիկոլինի բազմակողմանի ազդեցությունը նյարդային համակարգի վրա պայմանավորված է նրա ազդեցության մեխանիզմների բազմազանությամբ, որոնք այնուամենայնիվ համարվում են դեռևս չհարգաբանված: Այսպես, դրա ազդեցության կարևորագույն մեխանիզմներից են համարվում բջջաթաղանթի վերականգնման համարանհրաժեշտ գլխուղեղում ֆոսֆոլիպիդների ռեսինթեզի խթանումը և դրանց քայքայման նվազեցումը (Grieb P., 2014)՝ ապահովելով թաղանթկայունացնող հատկությունը: Ցույց է տրված, որ ցիտիկոլինը նվազեցնում է ազատ

ճարպաթթուներն էր ի քանակությամբ (Wignall N.D. and Brown E.Sh., 2014): Բացի այդ, չափազանց կարևորվում է սուր իշեմիայի պայմաններում ցիտոկոլիսի ազատ ռադիկալներ կապելու հատկությունը՝ դանդաղեցնելով բջջի վնասումը (Rajah G.B. and Ding Y., 2017):

Ցիտոկոլիսը կարող է արագացնել վնասման ենթարկված նյարդային հյուսվածքի վերականգնումը՝ ներթափանցելով, սինապտոզները և անգիոգենեզը, ինչպես նաև ունակ է խթանելու նյարդափոխադրիչ ների կենսասինթեզը (Martynov M.Y. and Gusev E.I., 2015): Յետադոտոթյան փորձարարական մոդելում ցիտոկոլիսի կիրառման արդյունքում պենումբրայի շրջանում գրանցվել է սինապտոֆիզիկի՝ ‘ ‘ up-regulation’ ’, ինչը կարող է մատնանշել սինապտիկակտիվության մեծացում:

Ցիտոկոլիսի նյարդապաշտպան ազդեցությունը արդյունք է վերջինիս կողմից գլուտամատային էքսայտոտոքսիկականության վրա ունեցած ազդեցության, բջջի օքսիդատիվ վնասումը կանխելու հատկության, ինչպես նաև ապոպտոզի վրաներգործության:

Ցիտոկոլիսը պաշտպանում է բջջաթաղանթը՝ ընկճելով գլուտամատի ձերբազատումը: Առնետներն է մոտ ԱԸԲ2 և միջին ուղեղային զարկերակի գոգակցված օկլյուզիայի մոդելում ցիտոկոլիսը ընկճում է կաթվածով մակածված գլուտամատի քանակի մեծացումը (Hurtado O. et al., 2005): Բացի այդ, կեղևային ներթափանցիկ նյութաբացիակ ցիտոկոլիսի հետ կանխում է թթվածնի և գլյուկոզի անբավարարությամբ հարուցված գլուտամատի ձերբազատումը: Ցիտոկոլիսը խթանիչ ազդեցություն ունի նաև ԴԱԹՓ-երի վրա, որը հանգեցնում է ԴԱԹՓ-ի էքսպրեսիայի և առնետներն գլխուղեղում աստրոցիտներին կողմից գլուտամատի զավթման մեծացման, դրանով իսկ

կարգավորում է գլոբալ տամատի քանակությունը գլխուղեղում (Hurtado O. et al., 2005): ՅԴՖ-խոլիսի գործածումը ՄՈԼՉԿ-ն մոդելում խթանում է ԴԱԹՓ2-ի տրանսլոկացիան դեպի բջջաթաղանթ, և այսպիսով մեծացնում է գլոբալ տամատի զավթումը (Hurtado O. et al., 2008) ցուցաբերելով նյարդապաշտպան ազդեցություն:

Տիտիկոլիսի նյարդապաշտպան ազդեցության կարևոր մեխանիզմներն են նեղեղային \$ուս\$ոլիպիդների սինթեզի խթանումը և քանակության մեծացումը, որոնք անհրաժեշտ են բջջաթաղանթի վերականգնման համար (D'Orlando K.J. and Sandage B.W. Jr., 1995):

Տիտիկոլիսի նյարդապաշտպան ազդեցությունը միայլ կարևոր մեխանիզմներն են \$ԼԱ2-ի խթանվածակտիվության և ԱԹ-ի ձերբազատման կանխումը, ինչպես նաև գլոբալ տաթիոնի սինթեզի կարգավորումը՝ խոլիսի մասնակցությամբ (Adibhatla R.M. and Hatcher J.F., 2003): Այսպես, կենդանիների մոտանցողիկ շեմիայի մոդելում ցիտիկոլիսը կայունացնում է բջջաթաղանթը՝ նվազեցնելով \$ԼԱ2-ի ակտիվացումը թաղանթային և միտոքոնդրիալ \$րակցիաներում, ընդ որում, միաժամանակ գրանցվում է ԱԹ-ի և այլ ԱճԹ-ի ձերբազատումն ընկճում ռեպեր\$ուզիայից հետո: Մեկ այլ հետազոտության արդյունքում ցույց է տրվել, որ ուղեղի առաջնային անցողիկ շեմիայի մոդելում ՅԴՖ-խոլիսը, որը ներմուծվել է գործընթացի մեկնարկից անմիջապես հետո և ռեպեր\$ուզիայից երեք ժամ անց, նշանակալի վերականգնում է \$ուս\$ատիդիլ խոլիսի, սֆիսզոմիելիսի և կարդիոլիպիսի (ներքին միտոքոնդրիալ թաղանթի բացառիկ \$ուս\$ոլիպիդ, որը ճեղքվում է ի պատասխան կաթվածի և խաթարում միտոքոն\$րյալ շնչառական շղթան) քանակները (Rao A.M. et al., 2000):

Ուղեղի կրիոգեն վնասման մոդելում ՅԴՖ-խոլիսի ներընդունումը ընկճում է ՖԼԱ2-ի ակտիվացումը և կանխում բջջաթաղանթի \$ոս\$ոլիպիդների ճեղքումը (Arrigoni E. et al., 1987): Ցիտիկոլիսի ճեղքման արգասիքները՝ ցիտիդինը և խոլիսը, կարող են մեծացնել ԱՃԹ-ի և ԱԹ-ի միացումը \$ոս\$ատիդիլ խոլիսին և մյուս հիմնական \$ոս\$ոլիպիդներին: Ցիտիդինի և խոլիսի հավասարամոլ քանակություներով ավելացումը [3H]-արախիդոնաթթվին դեղաչափ կախյալ կերպով մեծացնում է [3H]-\$ոս\$ատիդիլ խոլիսի, [3H]-\$ոս\$ատիդիլինոզիտոլի և [3H]-\$ոս\$ատիդիլ էթանոլամինի կուտակումը (Knapp S. and Wurtman R.J., 1999)՝ հեռացնելով օքսիդատիվ վնասման հնարավոր աղբյուր հանդիսացող ազատ ԱԹ-ն: Մեկ այլ հետազոտության հեղինակների կողմից ցույց է տրվել, որ ցիտիկոլիսը խթանում է ԱԹ-ի ներգրավումը \$ոս\$ատիդիլ խոլիսի կազմի մեջ և նվազեցնում օքսիդատիվ վնասումը (Rao A.M. et al., 2000):

Ցիտիկոլիսը կարող է նաև խթանել գլուտաթիոնի սինթեզը՝ խոլիս-S-ադենոզիլ-L-մեթիոնին ուղիով (de la Cruz J.P. et al., 2002): Ցիտիկոլիսի ներորոգյալ նյութերով՝ կրծողների առաջնային ուղեղի անցողիկ իշեմիայի և գլխուղեղի փակ վնասվածքի մոդելներում, նշանակալի մեծացում է ընդհանուր գլուտաթիոնի քանակությունը և գլուտաթիոն ռեդուկտազի ակտիվությունը (Adibhatla R.M. et al., 2001):

Ինչ վերաբերում է ցիտիկոլիսի ազդեցությանը ապոպտոզի գործընթացի վրա, ապացույց է տրված, որ պատրաստուկի ներարկումից հետո առնետների մոտ նկատվում է *միտոզեն-ակտիվացված* պրոտեին կինազների (MAP կինազներ) և կասպազների ակտիվացման նվազեցում (Krupinski J. et al., 2012): Կատարված հետազոտությունների տվյալների

համաձայն, ցիտիկոլինոլ բուժումը նպաստում է սիրտուիս-1 (SIRT1) սպիտակուցի քանակության մեծացմանը արհեստականորեն աճեցված նեյրոններում, շրջանառող արյան մոնոնուկլեար բջջիչ նեյրոլև գլխուղեղում (Hurtado O. et al., 2013): Բերված հատկությունը փորձարարական կաթվածի զարգացման հարցում շատ կարևորվում է, քանի որ սիրտուիս-1-ը հանդիսանալով SIRT1-ի սպեցիֆիկ արգելակիչ, չեղարկում է ցիտիկոլինոլ հարուցված նյարդապաշտպան ազդեցությունը՝ վկայելով SIRT1-ի մասնակցության մասին ցիտիկոլինի նյարդապաշտպան ազդեցությունը գործընթացում: Բերված փաստարկը հաստատվում է նրանով, որ ցիտիկոլինը ցուցաբերում է արտահայտված սիներգիկ ազդեցությունը ռեզվերատրոլի հետ, որը հայտնի է որպես SIRT1-ի խթանիչ և հանգեցնում է առնետների մոտ փորձարարական կաթվածի ծավալի նվազեցմանը 60%-ով:

Ցիտիկոլինի նյարդապաշտպան ազդեցության իրականացման մեջ դեր ունի նաև դրա ուղեղային հյուսվածքում թրոմբոցիտակտիվացնող գործոնի քանակությունը նվազեցնելու հատկությունը, ինչը պայմանավորված է վերջինիս սինթեզի համար պատասխանատու խոլին ֆոսֆորանսֆերազ ֆերմենտի ինակտիվացումով (Giménez R. and Aguilar J., 2001):

Փորձարարական իշեմիկ կաթվածի մոդելում ցույց է տրված, որ լիպոսոմալ ցիտիկոլինի նյարդապաշտպան ազդեցությունը գերազանցում է ազատ ցիտիկոլինի համարժեք դեղաչափերի ազդեցությանը (Adibhatla R.M. et al., 2005.): Բացի այդ, լիպոսոմալ ցիտիկոլինի և ազատ դեղի ներերակային ու ներորովայնային համարժեք դեղաչափերի նյարդապաշտպան ազդեցության համեմատական ուսումնասիրման արդյունքները

վկայում են, որ ցիտիկոլիսի դեղաբանական ազդեցությունը գերազանցում է իր մետաբոլիտներին ակտիվությունը (Ramos-Cabrera P. et al., 2011):

Ցիտիկոլիսին նվիրված լայնածավալ հետազոտությունները հեղինակները մանրամասնորեն վերլուծելով ցիտիկոլիսին նյարդապաշտպան ազդեցության բազմակողմանի մեխանիզմները, այնուամենայնիվ համարում են, որ պատրաստուկի ազդեցության մեխանիզմները լիարժեք պարզաբանված չեն և կարիք ունեն հետազոտումնասիրության (Secades J.J., 2016):

Բացի ուղեղի վրացուցաբերած նյարդապաշտպան ազդեցությունից ցիտիկոլիսինը օժտված է միջարբայլ կարևոր նշանակություն ունեցող ազդեցություններով: Այսպես, փորձարարական հետազոտությունները ցույց են տվել, որ ցիտիկոլիսինը օժտված է լյարդապաշտպան ազդեցությամբ մեղմելով իշեմիայով հարուցված լյարդի վնասումը՝ նվազեցնելով օքսիդատիվ սթրեսը և վերականգնելով միտոքոնդրիոնումների ֆունկցիան (Zazueta C. et al., 2018):

Տույց է տրված նաև ցիտիկոլիսին նյարդապաշտպան ազդեցությունը գլաուկոմայի ժամանակ (Parisi V. et al., 2015; Iulia C. et al., 2017): Աչքի կաթիլների ձևով պատրաստուկի 4 ամիսների ընթացքում կիրառումն արդյունքում գրանցվել է աչքի ցանցաթաղանթի ֆունկցիայի բարելավում և նյարդային հաղորդականության խթանում: Պատրաստուկը նյարդապաշտպան ազդեցություն է ցուցաբերում նաև շաքարային դիաբետով հարուցված ռետինոպաթիայի դեպքում (Bogdanov P. et al., 2018): Ավելին, փաստարկված է, որ ցիտիկոլիսինը առնետներին մոտ մեղմում է հիպոգլիկեմիայով հարուցված նյարդային հյուսվածքի վնասումը (Kim J.H. et al., 2018):



Ցիտիկոլիսի \$արմակոկիսետիկական առանձնահատկությունները բնութագրվում են նախ և առաջ նրանով, որ այն չրալոյծ միացություն է 90%-ից ավել կենսամատչելիությունամբ (D'Orlando K.J. and Sandage B.W. Jr. 1995):

Ցիտիկոլիսի \$արմակոկիսետիկական հետազոտությունները առողջ չափահասներին մոտ ցոլյց են տվել, որ ցիտիկոլիսի ներքին ընդունման դեղածեղը արագ ներծծվում են, իսկ կղանքով արտազատվող քանակությունը 1%-ից էլ քիչ է կազմում: Պատրաստուկին բնորոշ է պլազմային քանակության երկֆազային պիկ՝ առաջինը նկատվում է ընդունումից 1 ժամ անց, որին հետևում է 2-րդ ավելի մեծ պիկը՝ դեղաչափի ընդունումից 24 ժամ անց (Sarkar A.K., 2012):

Ներարկելիս կամ ներս ընդունելիս ենթադրվում է, որ էկզոգեն ցիտիկոլիսը ադիների պատում և արյան մեջ ենթարկվում է արագ հիդրոլիզի և դեֆոսֆորիլիզացման արդյունքում առաջացնում է ցիտոզին նուկլեոզիդ կազմված ցիտիդինից և խոլիսինից: Ներծծվելուց հետո խոլիսինը և ցիտիդինը տարաբաշխվում են օրգանիզմում՝ անցնելով ընդհանուր արյունահոսք: Առաջացած մետաբոլիտներին միմասը ենթարկվելով զանազան բիոսինթետիկ փոխարկումների յուրացվում է տարբեր հյուսվածքների կողմից, իսկ մյուսը՝ առանձին-առանձին թափանցում է արյուն-ուղեղային պատնեշով և գլխուղեղում մասնակցում ՅԴՖ-խոլիսին ռեսսինթեզի (Ramos-Cabrer P., 2011):

\$արմակոկիսետիկական հետազոտությունները 14C պարունակող ցիտիկոլիսի կիրառմամբ ցոլյց տվեցին, որ վերջինիս արտազատումը տեղի է ունենում երկու փուլով՝ հայելային արտացոլելով պլազմային երկֆազ պիկը՝ գլխավորապես ռեսսինթեզի CO<sub>2</sub>-ի միջոցով և

արտազատվող մեզի միջոցով: Պլազմային խտություն մեկնարկային պիկին հաջորդում է կտրուկ նվազումը, որը հետագայում դանդաղում է հաջորդող 4-10 ժամերի ընթացքում: Երկրորդ փուլում՝ պլազմային պիկից 24 ժամ անց, մեկնարկային արագ նվազեցմանը հաջորդում է արտազատման արագություն դանդաղեցումը: Կիսահոլոր սբերման ժամանակը կազմում է 56 ժամ CO<sub>2</sub>-ի համար և 71 ժամ՝ մեզով արտազատման համար (Dinsdale J.R., 1983):

Կլիսիկական հետազոտությունները պարզել են, որ ցիտիկոլիսի միանվագ ներընդունման դեղաչափի կիրառումից և՛ ծեր, և՛ երիտասարդ սուբյեկտների պլազմայում խոլիսի քանակությունը մեծանում է: Պրոտեին մազնիսային ռեզոնանս սպեկտրոսկոպի կիրառումը ցույց տվեց, որ ծերերի գլխուղեղում ցիտիկոլիսի կիրառումից հետո նկատվում է խոլիսի քանակության նվազում, բայց երիտասարդ սուբյեկտների մոտ հակառակը՝ խոլիսի քանակությունը մեծանում է: Վերջինս բացատրվում է նրանով, որ ցիտիկոլիսից արտազատվող ցիտիդինը ծեր մարդկանց ուղեղի կողմից կարող է ավելի արագ կլանվել: Հիմնվելով այս արդյունքների վրա, ենթադրվում է, որ ցիտիկոլիսի կազմի մեջ մտնող ցիտիդինը ծերերի մոտ \$ոս\$ատիդիլ խոլիսի սինթեզի խթանման հիմնական պատասխանատու է (Babb S.M., 1996):

Ի տարբերություն կենդանիների մարդկանց մոտ պլազմային ցիտիդինը փոխակերպվում է ուրիդինի՝ նրա շրջանառող ձևի, որը ուղեղի PC-12 նյարդային բջիջներում փոխակերպվում է ուրիդին \$ոս\$ատի, իսկ այնուհետև՝ ցիտիդին եռ\$ոս\$ատի: Հետևաբար, հնարավոր է, որ շրջանառող սուբստրատները, որոնց միջոցով ներընդունման

ցիտիկոլիներն պատկանում են մարդկանց ուղեղում ֆոսֆատիդներին սինթեզի ներառում է ուրիդին ու խոլին, և ոչ թե ցիտիդին ու խոլին, ինչպես անենտներին մոտ է (Wurtman R.J., 2000): Վերոնշյալը մեկնաբանվում է որպես ապացույց, որ մարդկանց աղեստամոքսային տրակտը և լյարդը ցիտիկոլինի ցածր քանակությամբ ցիտիդինը քանակապես փոխակերպում է շրջանառող ուրիդինին:

Չնայած վերոնշյալ հեղինակների կողմից ցիտիկոլինի ֆարմակոկինետիկական առանձնակատկոթյունների նկարագրության, մինչ այժմ ցիտիկոլինի ֆարմակոկինետիկական հատկությունների վերջնական նկարագրություն չկա: Չնայած արագ կատաբոլիզմի ցիտիկոլինի թեմոլեկոլային ձևը, թե՛ հիդրոլիզի արդյունքում առաջացած ֆոսֆորիլացված միջանկյալ արգասիքները՝ ցիտիդին մոնոֆոսֆատը և ֆոսֆոխոլինը, դեղաբանորեն ակտիվ են (Grieb P., 2014; Qureshi I. et al., 2010): Այստեսանկյունից, ցիտիկոլինի (էկզոգեն սինթեզված) և ՅԴՖ-խոլինի (էնդոգեն սինթեզված) միջև տարբերությունը ձեռք է բերում առանցքային կարևորություն առնվազն երեք պատճառով: Առաջինը, հարկ է նշել, որ խոլինի միայն մի փոքր մասն է թափանցում ուղեղ նշանակված ցիտիկոլինից: 11C պարունակող խոլինի կենսահամարժեքության հետազոտությունը և՛ անենտներին, և՛ մարդկանց մոտ պոզիտրոն-էմիսիոն տոմոգրաֆիայի միջոցով ներերակային ներարկումից հետո ցույց տվեց, որ ռադիոակտիվ ցուցիչի ամենաշատ կլանումը տեղի է ունեցել երիկամների, թոքերի և մակերիկամների կողմից, այն դեպքում, երբ գլխուղեղի կեղևը և ուղեղիկը կլանել են [11C] ռադիոակտիվատոմի 0.1%-ից էլ քիչ քանակություն (Tolvanen T., 2010): Երկրորդ, ցիտիկոլինի ընդունմանը հաջորդում է ուղեղում առնվազն

խոլիսի երկու այլ սինթետիկ ուղիների խթանումը, որոնցից մեկը բետաինի (մեթիլ խմբի կարևոր դոնոր) առաջացումն է, իսկ մյուսը՝ ացետիլ խոլիսի (ԿՆՅ-ի կարևոր նեյրոտրանսմիտեր) (Weiss GB, 1995): Երրորդ, սուր պսակային համախտանիշով հիվանդների մոտարյան մեջ գրանցվում է խոլիսի շատացում, որը հետևանք է պսակային աթերոսկլերոտիկ վահանիկի անկայունության (Danne O., 2010): Ավելին, հեղինակները նշել են փոքր չիրատարակված պիլոտային հետազոտություն, որում արյան մեջ մեծացած խոլիսի քանակությունն հայտնաբերվել է նաև կաթվածով կամ ուղեղային իշեմիայով հիվանդների մոտ, որոնց մոտ քնային զարկերակում առկա էր արտահայտված վահանիկ: Այստեղից կարելի է ենթադրել, որ իշեմիկ կաթվածի ժամանակ թաղանթային \$ ու \$ ուղիների դեգրադացիան նպաստում է արյան մեջ խոլիսի քանակության մեծացմանը:

Ցիտիկոլինի երկարատև կիրառման արդյունքները վկայում են դրամի շատ կարևոր առավելության մասին՝ պատրաստուկը բնութագրվում է բավական բարձր անվտանգությամբ: Հետազոտությունները ցույց են տվել, որ ցիտիկոլինը ցուցաբերում է աննշան թունայնություն: Ցիտիկոլինի օրական բուժիչ դեղաչափը կազմում է 500-2000 մգ, որը միջինում կազմում է 7-28 մգ/կգ (Cho H.J. and Kim Y.J., 2009): Ցիտիկոլինով սուր և քրոնիկ թունավորման բացակայությունը բազմիցս հաստատվել է կրծողների և շների մոտ կատարված հետազոտություններում (Schauss A.G., 2009):

Ցիտիկոլինի միանվագ ներերակային կիրառման ժամանակ միջին մահացու դեղաչափերը (LD 50) մկների և առնետների մոտ համապատասխանաբար կազմում են 4600 և 4150 մգ/կգ (Grau T., 1983): Ները նդունման ցիտիկոլինի LD 50-ը էլավելի մեծ է և կազմում է մոտավորապես 8000

մգ/կգ և՛ առնետների, և՛ մկների մոտ: Յամեմատությամբ համար հարկ է նշել, որ մկներին մոտ նատրիումի քլորիդի սուր միանվագ ներերակային դեղաչափի LD 50-ը կազմում է 645 մգ/կգ: Առնետներին մոտ դեղի թունայնությամբ հետազոտությունը ցույց տվեց, որ 90 օր տևողությամբ ամենօրյա 100-1000 մգ/կգ ներընդունման դեղաչափը մեծացնում է շիճուկային կրեատինինի քանակը և երիկամային միներալիզացիան՝ հնարավոր է ցիտիկոլիսից ձերբազատված ֆոսֆատների արդյունքում՝ առանց ուղեկցող դեգեներատիվ և բորբոքային ռեակցիաների, ինչը անհրաժեշտ է հաշվի առնել երիկամային անբավարարությամբ հիվանդների բուժմանը նթացքում (Dávalos A. et al., 2002):

Կատարվել է նաև ցիտիկոլիսի և խոլիսի թունայնության համեմատական հետազոտություն, որի արդյունքները ցույց են տրվել, որ ցիտիկոլիսը շատ անգամ ավելի քիչ թունային է, քան խոլիսը: Ցիտիկոլիսի և խոլիսի սուր թունավորումների համեմատությունը ներընդունման և ներերակային կիրառումից հետո ցույց տվեց, որ ՑԴՖ-խոլիսի կիրառումը բուժում ստացող խմբի մոտ չի առաջացնում որևէ խոլիսերգիկ թունավորում, այն դեպքում, երբ էկվիմոլյար դեղաչափով խոլիս ստացող խմբի մոտ նկատվել է խոլիսերգիկ թունավորում (Agut J., Font E., 1983):

Ուսումնասիրվել է նաև ցիտիկոլիսի քաղցկեղածին ազդեցությունը: Քաղցկեղի տեսակների լայն գանազանությամբ մեջ խոլիսաֆոսֆոլիպիդների նյութափոխանակությանը փոխվում է այնպես, որ քաղցկեղի բջիջներում գրանցվում է ֆոսֆոխոլիսի, ինչպես նաև ընդհանուր խոլիս պարունակող միացությունների քանակի աճ (Glunde K. and Serkova N.J., 2006):

Այնուամենայնիվ, խոլինի քլորիդը չի ցուցաբերել մոլտագեն պոտենցիալ, երբ փորձարկվել է *in vitro* (Lee J.E. et al., 2010; EFSA, 2011): Նմանատիպ բացասական արդյունքներ են ստացվել ցիտիկոլինի համար (Food Safety Authority of Ireland. Safety assessment of citicoline. 2012): Ընդ որում, էպիդեմիոլոգիական տվյալները չեն հաստատում ցիտիկոլինի ընդունման և քաղցկեղի առաջացման միջև եղած կապը: Ավելին, հայտնաբերվել է հակադարձ համեմատական կապ սննդային խոլինի ընդունման և կրծքագեղձի քաղցկեղի զարգացման ռիսկի միջև (Xu X. et al., 2008):

Այսպիսով, ցիտիկոլինի ազդեցության արդյունավետության վերաբերյալ գրականական տվյալները վերլուծությանը վկայում է, որ այն օժտված լինելով նյարդապաշտպան հատկությամբ, այնուամենայնիվ կաթվածի բուժման համար կլինիկայում չի ապահովում բավականաչափ արդյունք: Չաշվի առնելով պատրաստուկի կիրառման անվտանգության լայն տիրույթը, անկասկած առաջ է գալիս դրա կիրառման այլ ցուցումների բացահայտման անհրաժեշտությունը, ինչին և նվիրված է ներկայացվող ուսումնասիրությունը:

## ԳԼՈՒԽ 2.

### ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ՆՅՈՒԹԵՐԸ ԵՎ ՄԵԹՈԴՆԵՐԸ

Հետազոտությունները խնդիրներն լուծումը իրականացվել է միջարք մեթոդների կիրառմամբ, որոնց շնորհիվ գնահատվել են առնետների ուղեղի կեղևում տեղային արյունահոսքը, համակարգային արյան ճնշումը, վարքագծային բնութագրերը, հիշողության և ուսուցման գործընթացները, շարժողական կոորդինացիան, կենդանիների ուղեղային հյուսվածքում լիպոֆոսֆոլիպանակը, ԳԱԿԹ-ի քանակական պարունակությունը և գլխուղեղի հյուսվածքի ձևաբանական ցուցանիշները:

Փորձերը կատարվել են 170-250 գրամ զանգվածով թվով 302 ոչ ցեղային, սպիտակ սեռահասուն արու ալբինո սառնետների վրա:

Բոլոր փորձարարական կենդանիները պահվել են լաբորատոր վիվարիումի ստանդարտ պայմաններում՝ սննդի և ջրի ազատ հասանելիությամբ: Առնետների հետ կապված բոլոր գործողությունները և միջամտությունները իրականացվել են կենդանիների հետ վարվելու միջազգային ստանդարտների համաձայն («The PHS Guide for the Care and Use of Laboratory Animals»):

#### **2.1 Տեղային իշեմիայի մոդելավորում՝ հարուցված միջին ուղեղային զարկերակի կապումով**

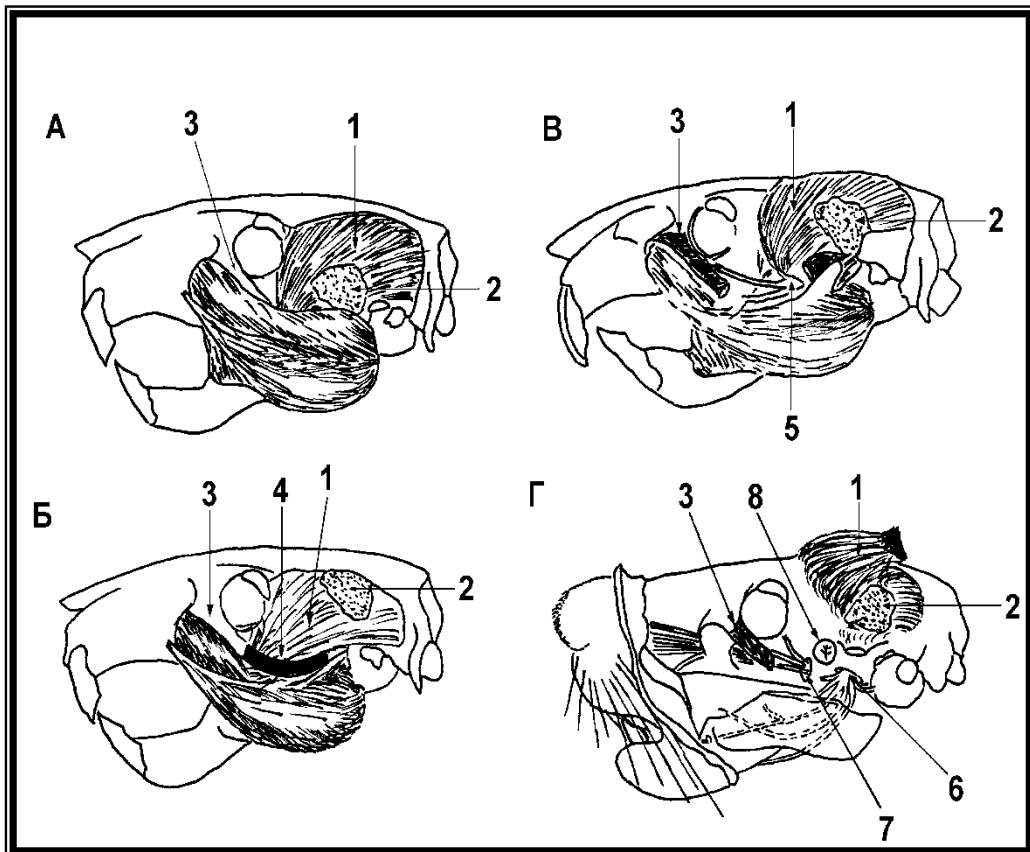
Կենդանիների մոտ լուրջ իշեմիա ստանալու նպատակով իրականացվել է միջին ուղեղային զարկերակի կապում Տամուրայի (Tamura A. et al., 1981) մեթոդի համաձայն՝ Թոփչյանի (Топчян А.В., 1998)

մոդիֆիկացմամբ: Յետագոտոլթյունները իրականացվել են 170-250գ անցեղ սպիտակ արու առնետների վրա, քլորալ հիդրատով (400 մգ/կգ, ն/ո) անզգայացման պայմաններում:

Այդ նպատակով կենդանիները տեղադրվել են հատուկ կառուցված սարքավորման մեջ, որը թույլ է տալիս հստակ և ամուր ֆիքսել կենդանիների գլուխը կողմնային հատվածում՝ ձախկողմով դեպի վերև:

Վիրահատությունը իրականացվել է ՎՈՄՈ ընկերության (Санкт-Петербург) թելանման լուսարարով՝ Նյարդավիրաբուժական երկփողյա խոշորացույցի օգնությամբ:

Առնետների մորթու հեռացումից և վիրահատական դաշտի մշակումից հետո իրականացվել է մաշկի կտրում այտուկրի երկայնքով (մոտ 2սմ): Այնուհետև վերքի մակերևույթը լայնացվել է վերքալայնիչի միջոցով և կատարվել է թքագեղձի մերկացում (նկ. 2.1.1.):





**Նկ . 2.1.1. A,Ե,Ե,Գ-** Առնետների միջին ուղեղային զարկերակի կապման վիրահատական մոտեցման փուլերը .(Топчян А.В., 1998)

1-քոլնքային մկան ,

2-թքագեղձ ,

3-այտոսկր ,

4-այտոսկրի մասնահատման գոտի ,

5-ստորին ծնոտային նյարդ ,

6-օվալ աձևանցք ,

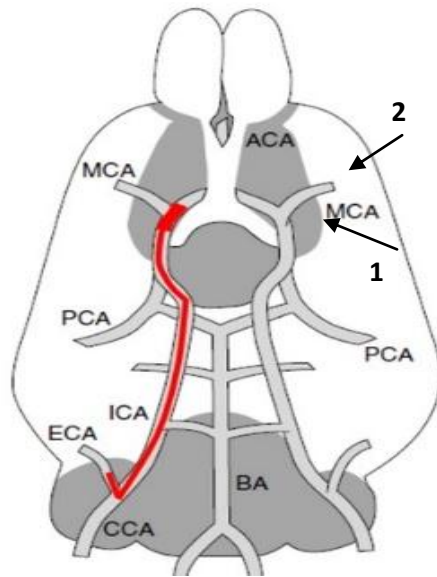
7-տեսողական նյարդի անցք ,

8 -միջին ուղեղային զարկերակի շրջանում տեղակայված գանգահատման գոտի

Միկրովիրաբուժական գործիքների միջոցով թքագեղձը անոթային ցանցի հետ միասին զգուշորեն առանձնացվել է հարակից հյուսվածքներից և տեղափոխվել է հետին-վերին հատված՝ վերջինիս հետագա անշարժացումով (Նկ . 2.1.1.Ե):

Այտոսկրի հեռացումից և կեռիկի միջոցով քոլնքային մկանների ստորին եզրը (Նկ . 2.1.1. Դ) դեպի վեր բարձրացնելուց հետո տեսադաշտում հայտնվել է քոլնքային փոսիկը , որի հատակը ձևավորում է թևանման մկանը և նրամոտով անցնող ստորին ծնոտային նյարդը : Յատուկ կառուցված վերքալայնիչի օգնությամբ իրարից հեռացվել է թևանման մկանը : Արդյունքում , քոլնքա-ծնոտային հոդի ստորին եզրի տակ բացվում է օվալ աձև հատված , որտեղ բորմեքենայի օգնությամբ կատարվել է մոտ 2մմ տրամագծով բացվածք , որի շնորհիվ մերկացվել է միջին ուղեղային զարկերակի տեղակայման վայրը (Նկ . 2.1.1.Բ և Նկ . 2.1.2.):

Նշված զարկերակի կապմանը ուղղված հետագա վիրահատումը իրականացվել է մանրադիտակի (ՕԴՄՅ-ՈՅ) տակ՝ մեծ ֆոկուսային հեռավորությամբ (f=190մմ) և խոշորացումով (14,0x3,3): Ձախ միջին ուղեղային զարկերակի տակով անց է կացվել 10/0 (Ethicon Ltd.) հաստությամբ էթիկոնային թելով ասեղը :



**Նկ. 2.1.2.** Միջին ուղեղային զարկերակի կապումը Թոփչյանի մոդիֆիկացմամբ  
 Նշումներ. 1 - միջին ուղեղային զարկերակի կապում համաձայն *Топчян А.В., 1998* մոդիֆիկացիայի, 2 - միջին ուղեղային զարկերակի կապում *Tamura A. et al.-ի կողմից առաջարկված վայրում (1981)*.

Իշեմիկ ախտահարման գոտին մեծացնելու նպատակով, համաձայն Թոփչյանի (*Топчян А.В., 1998*) մոդիֆիկացիայի, ՄՈՒԲԿ-ը կատարվել է վերջինիս հիմքից (Նկ. 2.1.1. Դ), ի տարբերություն Տամուրայի մոտեցման (*Tamura A. et al., 1981*), ըստ որի կապումը կատարվում էր միջին ուղեղային զարկերակից հեռացող առաջին ճյուղի հեռադիր հատվածում (*Նկ. 2.1.2*): Կապումից հետո միջին ուղեղային զարկերակով արյան հոսքի դադարում միանգամից նկատվում է մանրադիտակի տակ:

Յետագայում առույգ կենդանիների վրա տարբեր փորձեր իրականացնելու նպատակով, հնարավորինս վերականգնվում էր վիրահատական դաշտի մկանների և փափուկ հյուսվածքների տեղագրությունը: Մասնավորապես, ամրացվել է քունքային մկանների ջլերը ստորին ծնոտին՝ ծամելու գործընթացը պահպանելու նպատակով:

Այս ամենը հնարավորություն է ստեղծում վիրահատած կենդանիների հետ աշխատել երկարատև:

## **2.2. Սակավաշարժող անփորձ արարական մոդելավորում**

ՍԾ-ն փորձարարական մոդելավորումը առնտե տների մոտ իրականացվել է համաձայն Ի.Վ. Ֆեդորովի (Федоров И.В., 1982) նկարագրած մոտեցման:

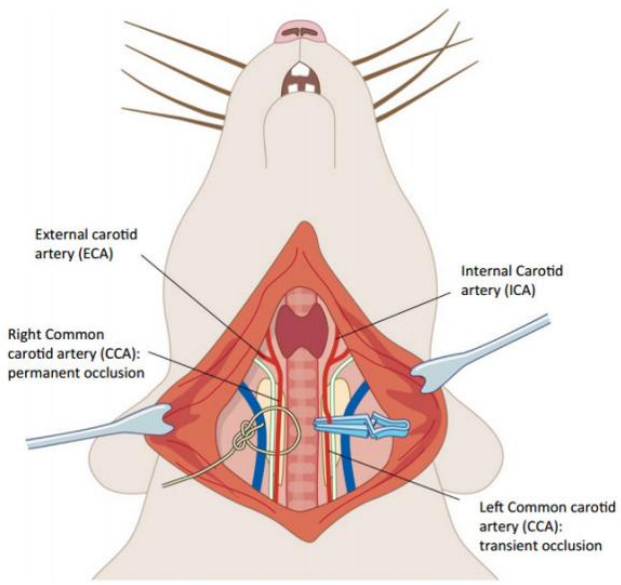
Ըստ այդ մոտեցման, 170-250 գ քաշով անցեղ կենդանիները նստեցվել են անհատական պլեքսիգլասե վանդակի մեջ, որում կենդանիների շարժումները չափազանց սահմանափակ են՝ բացառելով շնչառական շարժումները: Ստեղծված պայմաններում առնտե տները կարող էին կատարել մեկ քայլ առաջ կամ ետև պտույտ իրենց առանցքի շուրջը:

Միասին հավաքված 5 հավասար վանդակները կազմում են 32 x 12 x 6 սմ չափսով տուփ: Յուրաքանչյուր վանդակը փակվում էր վերևից շարժվող փակիչով՝ փորձի ընթացքում հնարավորություն ստեղծելով փոխել վանդակի ծավալը կախված կենդանու քաշի փոփոխություններից: Ձուրը և կերը կենդանիները ստացել են առանց սակմանափակման:

## **2.3. Ուղեղային արյունառոտող անխանգարման մոդելավորում**

Ուղեղային արյունահոսքի խանգարման մոդելավորումը իրականացվել է ԱԸՔՁ կապումով (Canazza A. et al., 2014): Ընդհանուր անզգայացումը իրականացվել է նեմբուտալի կիրառումով (40-50 մգ/կգ, ն/ո): Կենդանիները ֆիքսվել են մեջքի վրա հատուկ սարքի միջոցով, որից հետո հեռացվել է

պարանոցի շրջանի մորթին: Վիրահատական դաշտը մշակվել է յոդի սպիրտային լուծույթով և կատարվել է պարանոցի առաջնային մասի կտրվածք՝ ստորին ծնոտից մինչև թիակաուսային հոդ: Յաջորդիվ հարակից հյուսվածքներին առանձնացվել է ԱԸԹՁ-ը (նկ. 2.3.), որի վրա տեղադրվել է մետաքսյա թելը՝ փորձի հետագա ընթացքում կապելու և պատակով:



**Նկ. 2.3.** Ընդհանուր քնային զարկերակի կապման մոդել

**2.4 Առնետների գլխուղեղի կեղևի տեղային արյան շրջանառության գնահատումը լազեր-դոպլեր հոսքաչափում**

Յետադոտությունը կատարվել է 180-230 գ զանգվածով ոչ ցեղական սպիտակ արու և թիևոս առնետների վրա՝ նեմբուտալով (40-50 մգ/կգ, ն/ո) անզգայացման և սովորական շնչառության պայմաններում:

Կենդանիների գլխուղեղի կեղևի տեղային ուղեղային արյունահոսքի (ՏՈԼԱ) գրանցումը իրականացվել է քոլոնիային հատվածում, “Transonic System Inc.” (ՇՄԱ) BLF-21 ընկերության (Նտեսակի) ասեղնավոր երկանցք տվիչ ունեցող մեկալիքային լազեր-դոպլերային հոսքաչափով, որը թույլ է տալիս

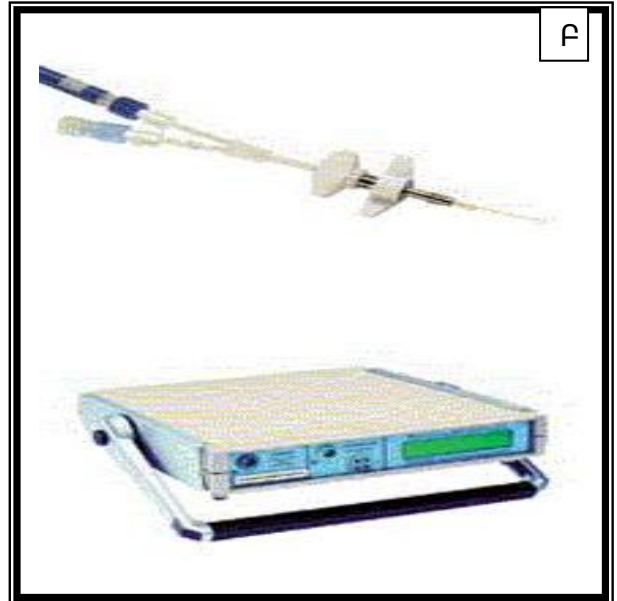
գ և ա հ ա տ ե ւ ւ մ ա զ ա ն ո թ ա յ ի ն ա ր յ ո ւ ւ ա հ ո ս ք ը (Sutherland B.A. et al., 2014):

Սարքի աշխատանքի էությունը կայանում է նրանում, որ հոսքաչափում տեղադրված և ազերային դիոդով ճառագայթվող փոքր ինտենսիվությունամբ և ույսի միագույն փունջը անցնում է ճկուն և ուսավարով և տվիչի ծայրադիրի միջոցով և ուսավորում է հետագոտվող հյուսվածքը: Հյուսվածքում և ույսը ցրվում է անդրադարձնող մասնիկներով: Լ ույսի մի մասը ետ է անդրադառնում և ընդունիչ և ուսավարով ընկնում է սարքի ներքին ֆոտոընդունիչի վրա: Դոպլերի ազդեցությունը համապատասխան, միայն շարժվող մասնիկները՝ հիմնականում էրիթրոցիտներն են բերում հաճախական տեղաշարժի, որը գրանցվում է և ազդակի մշակումից հետո հաշվարկվում է հոսքի ծավալը՝ արտահայտված մլ /ր /100գ հյուսվածքում:

Լ ազերային փունջի թափանցման խորությունը գլխուղեղի հյուսվածք կազմում է 0,6-1,5 մմ և դաբավարար է գլխուղեղի կեղևի անոթային հյուսակի ինչպես մակերեսից, այնպես էլ խորքից տեղեկություն ստանալու համար:

Ուղեղային արյունահոսքը դիտարկվել է ինչպես նորմայում, այնպես էլ քնային զարկերակի միակողմանի օկլյուզիայով հարուցված գլխուղեղի արյունահոսքի խանգարման պայմաններում:

Քնային զարկերակի վրա նախապես տեղադրված վիրաբուժական մետաքսե թելով առնետները ֆիքսվել են ստերիոտաքսիկ սարքի մեջ՝ ապահովելով կենդանու գլխի ամուր ֆիքսացիան հատուկ նախատեսված հարմարանքներով (նկ .2.4.1.Ա,Բ):



**Նկ. 2.4.1.** Ստերեոտաքսիկ սարք (Ա) և լազեր-դոզմետր հոսքաչափ (Բ):

Գլխի փափուկ հյուսվածքների բացումից հետո իպսիլատերալ կիսագնդի բունքային հատվածում՝ մինչև գլխուղեղի կարծր պատյանի մակերես, կատարվել է գլխատուփի տրեպանացիա մոտ 5x3 մմ տրամագծով՝ ապահովելով վերջինիս ամբողջական թյունը: Լազեր-դոզմետրային հոսքաչափի 0.8 մմ տրամագծով ասեղնավոր տվիչը՝ ամրացված հատուկ կառուցված լծակի վրա, միկրոֆոխանցիչի շնորհիվ ուղղահայաց դիրքով ֆիքսվել է արյունահոսքի չափման գոտում: Այնուհետև 30 րոպեների ընթացքում գրանցվել է իպսիլատերալ կիսագնդի ուղեղային հյուսվածքի արյունահոսքը, որի արժեքը ընդունվել է որպես ներքին համեմատական ստուգիչ ցուցանիշ: Ելքային արյունահոսքի համեմատաբար կայուն արժեքների առկայության պայմաններում կապվել է քներակը և գրանցվել են ՏՈՒԱ-ի փոփոխությունները:

Ցիտիկոլինի ն/ո ներարկումից հետո 90 րոպեների ընթացքում գրանցվել են ուղեղի կեղևի

մի կրոն շրջանառություն փոփոխությունները :  
Ստացված արդյունքները համեմատվել են ներքին  
ստուգիչ ցուցանիշ ընդունված արժեքի հետ՝  
յուրաքանչյուր փորձի ընթացքում հնարավոր  
շեղումների բացասական ազդեցությունները  
վերացնելու նպատակով :

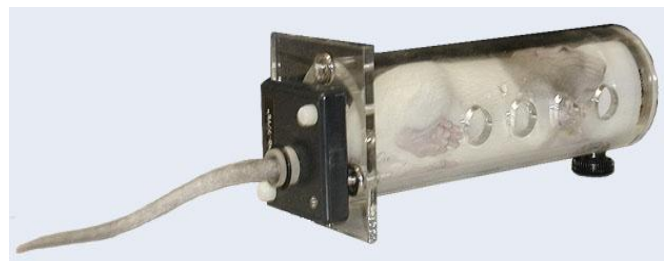
**2.5 Առնետների համակարգային զարկերակային  
ճնշման հետազոտումը  
«Tail-cuff» ոչ ինվազիվ մեթոդով**

Սիստոլիկ, դիաստոլիկ և միջին զարկերակային  
ճնշումների (ՍՃ, ԴՃ և ՄՃ) ինչպես նաև սրտի  
զարկերի հաճախականություն (ՍԶՅ)  
փոփոխությունները ցիտիկոլինի ազդեցությամբ  
գրանցվել են «Tail-cuff» մեթոդի օգնությամբ : Այս  
մեթոդը լայնորեն կիրառվում է կրծողների  
(առնետներ, մկներ) նշված ցուցանիշների որոշման  
համար (Kurtz T.W. et al., 2005; Feng M. and DiPietro K., 2009), քանի որ  
հնարավորություն է ընձեռնվում արթուն  
կենդանիների մոտ պարբերաբար որոշել  
զարկերակային ճնշումը (ՉՃ) տարբեր  
տևողությամբ փորձերի ընթացքում՝ բացառելով  
անզգայացման հնարավոր շեղումների  
ազդեցությունը (Kurtz T.W. et al., 2005):

ՍՃ, ԴՃ և ՄՃ ինչպես նաև ՍԶՅ չափվել է  
առնետների պոչային զարկերակի վրա, LE5001 սարքի  
օգնությամբ (նկ.2.5): Չափումը իրականացվել է ժամը  
13.00-15.00-ը ընկած ժամանակահատվածում՝  
ցիրկադային ցիկլի ազդեցությունից խուսա-  
փելու համար :

Փորձարարական կենդանիները փորձի նախորդող  
3 օրերի ընթացքում 15-ական րոպե տևողությամբ  
տեղադրվել են սարքի պլաստմասե պատյանի մեջ՝  
նոր միջավայրին սովորեցնելու և  
ուսումնասիրվող ցուցանիշների վրա արացուցիչ

սթրեսի ազդեցությունը բացառելու նպատակով: Կենդանիները զգուշությամբ պատյանի մեջ տեղադրելուց հետո, հատուկ շարժվող հատվածի միջոցով հարմարեցնելով յուրաքանչյուր կենդանու չափսերին, ֆիքսվել են այնպես, որ շարժողական ակտիվության նվազեցումը իրականացվի առանց առնետների վնաս պատճառելու (Daugherty A. et al., 2009): Տվիչով մանժետը ամրացվել է խցիկում գտնվող կենդանիների պոչի վրա՝ հիմքին հնարավորինս առավել մոտ: Յաշվի առնելով Կուբոտա և համահեղինակների (Kubota Y. et al., 2006) հետազոտությունները, որոնք վկայում են այն մասին, որ “Tail-cuff” թեստում մնչև 35 °C տաքացումը կարող է հարուցել սթրես-ինդուցված Ձճ փոփոխություն, փորձերը կատարվել են առանց խցիկի տաքացման՝ պահպանելով շրջակա միջավայրի ջերմությունը 23 °C-ից ոչ ցածր: Փորձերի վրա արտաքին գործոնների ազդեցությունից խուսափելու նպատակով բոլոր պայմանները (ջերմաստիճան, ձայնամեկուսացում, լուսավորություն և այլն) և մանիպուլացիաները (ներարկում, խցիկի մեջ տեղադրում և այնտեղից դուրս բերում և այլն) կատարվել են ստանդարտ պահանջներին համապատասխան (Kurtz T.W. et al., 2005):



**Նկ .2.5.** Ոչ ինվազիվ մեթոդով առնետների զարկերակային ճնշման չափման

*“Tail-Cuff” սարքավորում:*



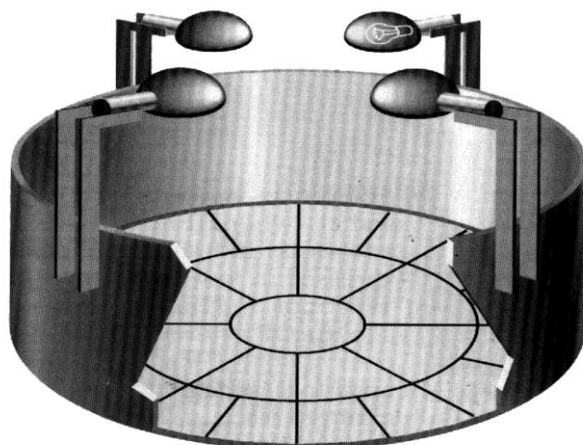
Փորձերի իրականացման նպատակով նախօրոք վարժեցված կենդանիները տեղադրվել են պատյանի մեջ և 5 րոպե նմեկ կատարվել է ՉՃ-ն նախնական չափում: Որպես էլակետային ցուցանիշ վերցվել է 20 րոպեների ընթացքում դիտարկված ճնշման միջին արժեքը: Այնուհետև կատարվել է ցիտիկոլինի ն/ո նե-րարկում և գրանցվել վերոնշյալ ցուցանիշները՝ կատարելով չափում յուրաքանչյուր 5 րոպե նմեկ 80 րոպեների ընթացքում: ՉՃ-ն մեծ ությունը արտահայտվել է միլիմետր սնդիկի սյունով:

## **2.6. Առնետների վարքի ուսումնասիրությունը «բաց դաշտ» թեստում**

Թեստը կիրառվել է առնետների շարժողական ակտիվության և էմոցիոնալ ության որոշման համար, որոնց հիման վրա իրականացվել է կենդանիների բաժանումը ըստ շարժողական ակտիվության հետագա ուսումնասիրությունների նպատակով:

«Բաց դաշտը» իրենից ներկայացնում է սպիտակ կլոր 200 սմ տրամագծով շրջան, որը բոլոր կողմերից շրջապատված է 50 սմ բարձրությամբ կողեզրերով:

Շրջանի մակերեսը հավասարապես լուսավորվում է մակերեսից 100 սմ բարձրության վրա տեղակայված 100 Վտ-ոց հզորությամբ 4 էլեկտրալամպերով և հավասարապես բաժանված է երեք սև կոնցենտրիկ շրջանագծերով, որոնք հատվում են



ճանազայ թնտրով առաջացնելով 16 պերիֆերիկ և 8 կենտրոնական հատվածներ (Ակ .2.6):

**Նկ.2.6.** «Բաց դաշտ» սարք

Փորձերը իրականացվել են մոլթ և ձայնամեկուսացված պայմաններում: Թեստավորումը իրականացվել է օրվա նոյն ժամին ցիրկադային ռիթմի ազդեցությունից խուսափելու համար: Թեստավորումից անմիջապես առաջ առնետները մեկրոպեպահվել են մոլթ տուփի մեջ, որից հետո տեղափոխվել են վառլուսավորված «Բաց դաշտի» պերիֆերիկ հատվածներից մեկի վրա և 5 րոպեներին ընթացքում գրանցվել են:

- պերիֆերիկ ակտիվությունը՝ արտաքին քառակուսիների հատումների քանակը,
- կենտրոնական ակտիվությունը՝ «Բաց դաշտի» կենտրոնական հատվածում հատած քառակուսիների քանակը,
- ուղղահայաց ակտիվությունը՝ ներկայացված երկու տեսակի ուղղակեցվածքով (ներառյալ “Rearing”՝ առջևի թաթերը օդում, և “Climbing”՝ առջևի թաթերը պատին հենած),
- կղազատումների թիվը՝ որպես էմոցիոնալություն,
- ընդհանուր շարժողական ակտիվությունը գնահատվել է որպես պերիֆերիկ, կենտրոնական և ուղղահայաց ակտիվությունների ընդհանուր գումար (Seredenin S.B. and Blednov Y.A., 1994):

Որպես տեղաշարժման միավոր ընդունվել է մեկ հատած հատվածը, երբ կենդանիները մոլտք էին գործում նոր քառակուսու վրա:

Փորձերի ընթացքում առնետները տեղադրվել են միևնույն քառակուսու վրա, իսկ ամենառնետից հետո դաշտի հատակը մաքրվել է 96% էթիլ սպիրտով:

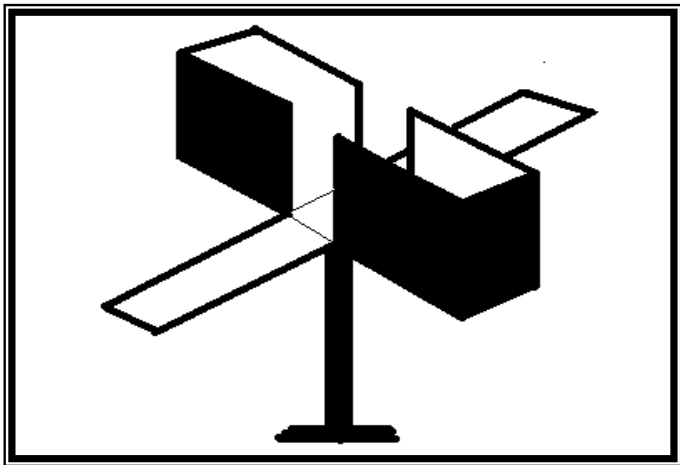
Կենդանիները, որոնց ընդհանուր շարժողական ակտիվությունը կազմել էր 30-ից ավել գնահատվել

Ե ն ո Ր Կ Ե Ս Բ ար ձ Ր ակ տի վ ու թ յ ամբ , 10-ի ց ց ա ծ Ր ը ` ց ա ծ Ր  
ակ տի վ ու թ յ ամբ , ի ս կ 10-30-ը ` մ ի ջ ի ն ակ տի վ ու թ յ ամբ  
կ Ե ն դ ա ն ի ն Ե Ր :

**2.7. Առ ն Ե տ ն Ե Ր ի վ ար ք ի ու և ու մ ն ա ս ի Ր ու թ յ ու և ը  
«Բ ար ձ Ր ա ց վ ա ծ խ ա չ ա ն մ ա ն և ար ի Ր ի ն թ ո ս » թ Ե ս տ ու մ**

Փ ո Ր ձ ար ար ակ ան կ Ե ն դ ա ն ի ն Ե Ր ի մ ո տ տ ա գ ն ա պ ի  
գ ն ա հ ա տ մ ա ն հ ա մ ար կ ի Ր ա ռ վ Ե Լ Ե Լ ա յ ն տ ար ա ծ ու մ  
գ տ ա ծ «Բ ար ձ Ր ա ց վ ա ծ խ ա չ ա ձ և և ար ի Ր ի ն թ ո ս » (Բ Խ Լ )  
թ Ե ս տ ը (Pellow S. et al., 1985):

Բ Խ Լ թ Ե ս տ ը հ ի մ ն վ ա ծ Ե կ Ր ծ ո ղ ն Ե Ր ի մ ու թ  
տ ար ա ծ ու թ յ ու և ն Ե Ր ը ն ա խ ը ն տ Ր Ե Լ ու ,  
բ ար ձ Ր ու թ յ ու և ն ի ց ը ն կ ն Ե Լ ու վ ա խ ի և բ ա ց վ ա յ Ր Ե Ր ի ց  
խ ու և ս ա փ Ե Լ ու բ ն ա կ ան մ ի տ մ ա ն վ Ր ա : Փ ա յ տ ի ց  
պ ա տ Ր ա ս տ վ ա ծ Բ Խ Լ -ը ու և ն ի Ե Ր կ ու բ ա ց թ և Ե Ր  
(Ե Ր կ ար ու թ յ ու և ը 50 ս մ , և ա յ ն ու թ յ ու և ը 10 ս մ ) , ո Ր ո ն ք  
հ ա տ վ ու մ Ե ն Ե Ր կ ու փ ա կ թ և Ե Ր ի հ Ե տ  
(Ե Ր կ ար ու թ յ ու և ը 50 ս մ , և ա յ ն ու թ յ ու և ը 10 ս մ , պ ա տ Ե Ր ի  
բ ար ձ Ր ու թ յ ու և ը 40 ս մ ) (ն կ .2.7.):



**Ն կ .2.7.** «Բ ար ձ Ր ա ց վ ա ծ խ ա չ ա ն մ ա ն և ար ի Ր ի ն թ ո ս » ս ար ք

Լ ա բ ի Ր ի ն թ ո ս ը ն Ե Ր կ վ ա ծ Ե ս և գ ու յ ն ո վ և  
բ ար ձ Ր ա ց վ ա ծ Ե հ ա տ ա կ ի ց 50 ս մ բ ար ձ Ր ու թ յ ան վ Ր ա :  
Կ Ե ն դ ա ն ի ն Ե Ր ի վ ա յ Ր ը ն կ ն Ե Լ ու ց խ ու և ս ա փ Ե Լ ու

համար բաց թւերը շրջապատված են 1 սմ բարձրութեամբ կողերով:

Թեստավորումից առաջ կենդանիները 1 րոպե պահվել են մթութեան մեջ, այնուհետև տեղադրվել են կենտրոնական հատվածում՝ դեմքով բաց թւերից մեկի ուղղութեամբ: Կենդանիների վարքը դիտարկվել է 5րոպե տևողութեամբ, որի ընթացքում գրանցվել են վարքագծային բնութագրերը:

Տագնապի մակարդակի գնահատման համար մեր փորձերում գրանցվել են կենդանիների վարքը բնութագրող հետևյալ ցուցանիշները՝

- Լաբիրինթոսի բաց թւերի հաճախումները,
- Լաբիրինթոսի փակ թւերի հաճախումները,
- Լաբիրինթոսի բաց թւերում անցկացրած ժամանակը,
- Լաբիրինթոսի փակ թւերում անցկացրած ժամանակը,
- կենտրոնում անցկացված ժամանակահատվածը (հետազոտական ակտիվութիւն):

Գրանցված ցուցանիշների հիման վրա հաշվարկվել են.

- մուտքերի ընդհանուր քանակը, որը իրենից ներկայացնում է բաց և փակ թւեր մուտքերի գումարը, ինչը որոշակի պատկերացում է տալիս առնետների լոկոմոտոր ակտիվութեան վերաբերյալ,
- բաց թւերի հաճախումների տոկոսը, որը հանդիսանում է տագնապամարիչ ազդեցութեան հիմնական ցուցանիշը:

ԲԽԼ-ի թւերի մուտք էր համարվում Լաբիրինթոսի թւերով ցանկացած տեղաշարժ, երբ կենդանիները հատում էին կենտրոնական հարթակի և թւերի միջև առկա պայմանական գիծը:

Լաբիրինթոսում կենդանիների վարքը բնութագրող ցուցանիշների գրանցումը

իրականացվել է նույն սենյակում և ավարտվել ըստ համապատասխան նախագծի 1 մ հեռավորության վրա: Բոլոր փորձերը իրականացվել են սենյակային և նուսավորված ության պայմաններում՝ 900-1400 ընկած ժամանակահատվածում:

Յուրաքանչյուր կենդանուց հետո և ավարտվելուց (բացառությամբ պատերի) միջին մաքրվել է խոնավ սպունգով:

**2.8. Առնետների հիշողության և ևսուցման գործընթացների և սուսուսի րոմը «Պասիվ խոսակցության պայմանական ռեֆլեքս» թեստի օգնությամբ (ՊԽՊԲ)**

Այս մեթոդը բազմապիսի մոդել է հանդիսանում նորմայում և պաթոլոգիայում հիշողական հետքի ձևավորման և հիշողության վերարտադրման վրա նյութերի ազդեցության գնահատման համար: Դրա հիմնական առավելությունը հանդիսանում է ռեֆլեքսի արագ ձևավորումը և հիշողության տարբեր փուլերի վրա նյութերի ազդեցության տարբերակման հնարավորությունը (Буреш Я. и соавт, 1991):

ՊԽՊԲ սարքն իրենից ներկայացնում է 50 սմ բարձրության վրա գտնվող բաց հենահարթակ՝ միացված էլեկտրոդային հատակով մուտքից ի կիս:

Փորձի ընթացքում կենդանիները տեղադրվել են և նուսավորվող հենահարթակին՝ մեջքով դեպի փակ մեկուսախուցի մուտքը: Առնետները՝ շնորհիվ կրծողների բնորոշ բնիկային ռեֆլեքսի, անցնում են մուտքից, որից հետո խցիկի շարժական դուռը փակվում է և կենդանիները ենթարկվում են էլեկտրոդային հատակի միջոցով հաղորդվող և սուսուցողական էլեկտրացավային գրգռիչ (0.3-0.6 մԱ հոսանքով, 3 անգամ, յուրաքանչյուրը 3 վրկ տևողությամբ):

Փորձարկված առնետները տեղադրվում են ետիրենց վանդակների մեջ: Ակնկալվում է, որ կենդանին պետք է հիշի և չմտի մոլթխցիկ, որտեղ այն ստացել է ցավային գրգռում «պասիվ» խոլեստի սպասվելիք տիպի զգացողությունից՝ մնալով լուսավորված հենահարթակի վրա: ՊԽՊՌ-ի պահպանման (ռեֆլեքսիվ երարտադրման) ստուգումն իրականացվել է սովորեցնելուց 24 ժամանց՝ կենդանիներին կրկին տեղադրելով լուսավորված բաց հարթակին: Հիշողական հետքի ձևավորման ցուցանիշ է համարվում կենդանու միևնույն մեկուսախոց առաջին մուտքի լատենտ ժամանակը, որը գրանցվում է առավելագույնը 180 վրկ-ների ընթացքում: Կենդանիներին ռեֆլեքսը համարվել է ձևավորված, եթե դիտարկման նշված ժամանակի ընթացքում կրկնակի փորձի արդյունքում առնետները մուտք չեն գործել մոլթխցիկ: Հետազոտության մեջ չեն ընդգրկվել այն կենդանիները, որոնք անմիջապես մուտք են գործել մոլթխցիկ՝ վերջինները դիտարկվել են որպես կենդանիներ, որոնց մոտ ռեֆլեքսը չի ձևավորվել:

**2.9. Առնետների շարժողական կոորդինացիայի գնահատումը պտտվող ձողի վրա**

Առնետների շարժողական կոորդինացիայի ուսումնասիրումը իրականացվել է “UGO Basil” ընկերության (Իտալիա) “Rota-Rod Treadmill for rats 7700” (նկ. 2.9) սարքով (Rauf S. et al., 2015): 7 սմ տրամագծով միմյանցից բարակ սկավանակներով բաժանված չորս թմբուկներով զինված սարքը թույլ է տալիս թեստի իրականացում միաժամանակ մի քանի կենդանիներին մոտ և ավտոմատ գրանցում է

յ ու ր ա ք ա ն չ յ ու ր կ ե ն դ ա ն ու պ տ ս վ ո ղ ձ ո ղ ի վ ր ա պ ա հ մ ա ն լ ա տ ե ն տ ժ ա մ ա ն ա կ ա հ ա տ վ ա ծ ը (վ ա ր կ յ ա ն - ն ե ր ո վ), ձ ո ղ ի ա ն ը ն դ հ ա տ պ տ ս մ ա ն պ ա յ մ ա ն ն ե ր ու մ` 8, 10, 12, 14, 16 պ/ր ար ա գ ու թ յ ա մ ք :

Փ ո ր ձ ի ց առ ա ջ կ ե ն դ ա ն ի ն ե ր ը վ ա ր ժ ե ց վ ե լ ե ն պ տ ս վ ո ղ ձ ո ղ ի վ ր ա գ տ ն վ ե լ ու ն` 1-2 ր ո պ ե տ ն ո ղ ու թ յ ա մ ք , 2-3 ա ն գ ա մ , 2-3 ժ ա մ ը ն դ մ ի ջ ու մ ն ե ր ո վ : Պ տ ու յ տ ն ե ր ի ար ա գ ու թ յ ու ն ը ա ս տ ի ճ ա ն ա ք ա ր մ ե ծ ա ց վ ե լ է` հ ա ս ց վ ե լ ո վ առ ա վ ե լ ա գ ու յ ն ի ն (16 պ/ր) : Կ ե ն դ ա ն ի ն հ ա մ ար վ ու մ է ր վ ա ր ժ ե ց վ ա ծ , ե թ ե թ ե ս տ ը կ ր կ ն ե լ ի ս պ ա հ մ ա ն ժ ա մ ա ն ա կ ը չ է ր ե ն թ ար կ վ ե լ զ գ ա լ ի փ ո փ ո խ ու թ յ ու ն ն ե ր ի : Թ ե ս տ ա վ ո ր մ ա ն ժ ա մ ա ն ա կ կ ե ն դ ա ն ի ն ե ր ը պ ա հ վ ե լ ե ն պ ո չ ի ց և տ ե ղ ա դ ր վ ե լ ե ն պ տ ս վ ո ղ թ մ ք ու կ ի վ ր ա ա յ ն պ ե ս , ո ր ն ր ա ն ք շ ա ր ժ վ ե ն ձ ո ղ ի պ տ ս մ ա ն հ ա կ առ ա կ ու ղ ղ ու թ յ ա մ ք : Պ տ ու յ տ ն ե ր ի ար ա գ ու թ յ ու ն ը կ ա գ մ ու մ է ր 16 պ/ր :



**Նկ.2.9** Առ ն ե տ ն ե ր ի կ ո ո ր դ ի ն ա ց ի ա յ ի ո ր ո շ մ ա ն «Պ տ ս վ ո ղ ձ ո ղ » ս ա ր ք ը

**2.10. Առ ն ե տ ն ե ր ի գ լ խ ու ղ ե ղ ի հ յ ու ս վ ա ծ ք ու մ  
լ ի պ ո Ֆ ու ս ց ի ն ի ք ա ն ա կ ա կ ա ն ո ր ո շ ու մ ը**

Լիպոնֆոսֆորի քանակական որոշումը տարբեր հյուսվածքներում կատարվել է ֆլյուորաչափական եղանակով, որը հիմնված է դրա՝ 420-470 նմ ալիքի երկարության սահմաններում լուսածորելու ունակության վրա՝ 340-370 նմ երկարությամբ դրդող ալիքի պարագայում (B.L. et al., 1973; Reddy K. et al., 1973; Csallany A.S. and Ayaz K.L., 1987):

Կենդանիների գլխատումից և ուղեղի առանձնացումից հետո գլխուղեղի երկու կիսագնդերի հյուսվածքի 0,2 գ քանակություները հոմոգենիզացվել է (ավելորդ խոնավությունը հեռացնելուց հետո) 1300 պտույտ/րոպեում արագությամբ 20:1 հարաբերակցությամբ քլորոֆորմ:մեթանոլ (2:1/v/v) լուծիչների խառնուրդում՝ մեկ րոպե տևողությամբ, սենյակային ջերմաստիճանի պայմաններում: Այնուհետև, իրականացվել է ջրալույծ կոմպոնենտների էքստրակցիա, որի համար հոմոգենիզատիս ավելացվել է հավասար քանակությամբ թորած ջուր և իստենսիվ խառնելուց հետո խառնուրդը տեղափոխվել է 12 մլ - ոց փորձանոթ և ցենտրիֆուգվել է T30 սարքում 25000 պ/ր արագությամբ 2 րոպեի ընթացքում: Քլորոֆորմային շերտի բաժանումից հետո պղտորություները վերացնելու նպատակով ավելացվել է մեթանոլ (0,1 մլ մեթանոլ 1 մլ ստացված լուծույթի հաշվարկով): Այլ լուսաարձակող միացություներին (տվյալ դեպքում ռետինոլից, որը հանդիսանում է ճարպալույծ միացություներ և օժտված է լուսածորելու ունակությամբ նշված ալիքի երկարության միջակայքում) ձերբազատվելու նպատակով լուծույթը տեղադրվել է իստենսիվ ՌԻՄ լույսի տակ (լուսաօքսիդացում) 3 ր էքսպոզիցիայի պայմաններում:



Յոմագետնիզացված գլխուղեղից ստացված քլորոֆորմային հանուկի լուսածորման հաճախականությունը (LՅ) չափվել է MF-2A, Hitachi, Ltd. Tokyo, Japan, Ֆլյուորոմետրիկ սպեկտրոֆոտոմետրով, 365 նմ գրգռող և 470 նմ ճառագայթող ալիքի երկարության պայմաններում: Չափումից անմիջապես առաջ իրականացվել է Ֆլյուորոմետրի տրամաչափարկում խիսիսի սուլֆատի 0,1 նգ/մլ ՝ ծծմբական թթվի 0,1 նլուծույթում (LՅ =60-90):

**2.11. ԳԱԿԹ-ի քանակական որոշումը գլխուղեղում**

ԳԱԿԹ-ի քանակական պարունակության որոշումը առնետների գլխուղեղում իրականացվել է բարձր արդյունավետության հեղուկային քրոմատագրման եղանակով (ԲԱՅՔ) (Kang X. Et al., 2006):

Փորձի իրականացման նպատակով առնետները գլխատվել են, որից հետո գլխուղեղը արագառանձնացվել է սառույցի վրա և պահվել 2-8°C սառնարանային պայմաններում: Այնուհետև, գլխուղեղից առանձնացվել են հիպոթալամուսը, հիպոկամպը և կեղևը: Ուղեղի առանձնացված հատվածները առանձին-առանձին հոմոգենիզացվել են 2 ծավալ սառցային քացախաթթվի 0.4 մոլ /լ լուծույթում, որից հետո ցենտրիֆուգվել են 10000 պ/ր պայմաններում: Սուպերնատանտները պահվել են -20°C պայմաններում մինչև ԳԱԿԹ-ի որոշումը:

Մեթոդի իրականացման համար պատրաստվել են հետևյալ լուծույթները`

1. Ստանդարտի լուծույթների պատրաստում. ստանդարտները պատրաստվել են հետևյալ խտություններով` 1մկգ, 10մկգ, 100մկգ: 1մկգ ԳԱԿԹ-ի ստանդարտ լուծույթի պատրաստման համար անալիտիկ կշեռք METLER AE 240-

նվ կշռվել է 10մգ ԳԱԿԹ, ԼՆԸՎԵԼ է 100մլ թորած ջրում: Ստացված ԼՆԸՆԼԵԿԻ 0.1մլ -ին ավելացվել է 10մլ թորած ջր:

10մկգ ԳԱԿԹ-ի ստանդարտ ԼՆԸՆԼԵԿԻ պատրաստման համար կշռվել է 10մգ ԳԱԿԹ, ԼՆԸՎԵԼ է 100մլ թորած ջրում: Ստացված ԼՆԸՆԼԵԿԻ 1մլ -ին ավելացվել է 10մլ թորած ջր:

100մկգ ԳԱԿԹ-ի ստանդարտ ԼՆԸՆԼԵԿԻ պատրաստման համար կշռվել է 100մգ ԳԱԿԹ, ԼՆԸՎԵԼ է 100մլ թորած ջրում: Ստացված ԼՆԸՆԼԵԿԻ 1մլ -ին ավելացվել է 10մլ թորած ջր:

2. Դանսիլ քլորիդի ԼՆԸՆԼԵԿԻ պատրաստում. 10մլ չափիչ կոլբայի մեջ, անալիտիկ METLER AE 240 կշեռքով կշռվել է 200մգ դանսիլ քլորիդ, ավելացվել է ացետոնի տրիլի ԼՆԸՆԼԵԿԻ մինչև նիշը և խառնվել, 5րոպե տևողությամբ դրվել ուլտրաձայնային (ՌԻՁ) SONOREX բաղնիք, խառնվել Vortex V<sub>1</sub> Plus խառնիչով: Ստացված ԼՆԸՆԼԵԿԻ օգտագործվել է թարմ վիճակում:
3. Բոլֆերի ԼՆԸՆԼԵԿԻ պատրաստում. բոլֆերի պատրաստման համար 10մլ չափիչ կոլբայում կշռվել է 2 գ կալիումի հիդրոկարբոնատ, ավելացվել է թորած ջր մինչև նիշը և խառնվել: ԼՆԸՆԼԵԿԻ pH-ը կարգավորվել է կալիումի հիդրօքսիդով՝ 9.8 (pH-213 Hanna Instruments, ստուգաչափումը՝ pH=4.0; 7.0; 10.0 մարզերում):
4. ԲԱՅԹ համակարգ (Shimadzu LC 20 with SPD-UV detector) ներարկվող նմուշների ԼՆԸՆԼԵԿԻ պատրաստում. առնետի ստամոքսահյուսվածքի ֆիլտրվել է մեմբրանային ֆիլտրով: 50մկլ ֆիլտրատին ավելացվել է 50 մկլ բոլֆերի ԼՆԸՆԼԵԿԻ 50մկլ դանսիլ քլորիդի ԼՆԸՆԼԵԿԻ: Խառնուրդը 5 վայրկյան տևողությամբ

խառնվել է Vortex V<sub>1</sub> Plus խառնիչով: Ստացված  
 Լուծույթը տաքացվել է 80°C ջրային  
 բաղնիքում, 30 րոպե տևողությամբ: Ջրային  
 բաղնիքից վերցնելուց անմիջապես հետո  
 ավելացվել է 20 մկլ սառցային քացախաթթու՝  
 ընթացող ռեակցիան դադարեցնելու  
 նպատակով: Լուծույթը դրվել է TG 16 C  
 ցենտրիֆուգ՝ 5 րոպե տևողությամբ՝ 14000  
 պտույտ/րոպե արագությամբ: ԲԱՅՔ համակարգ  
 ներարկվել է ստացվածի սուպերնատանտը՝ 20  
 մկլ ծավալով:

5. ԲԱՅՔ համակարգ (Shimadzu LC 20 with SPD-UV detector)  
 ներարկվող ստանդարտի Լուծույթի  
 պատրաստում. 50 մկլ ստանդարտի Լուծույթին  
 ավելացվել է 50 մկլ բուֆերի Լուծույթ, 50 մկլ  
 դանսիլ քլորիդի Լուծույթ: Խառնուրդը 5  
 վայրկյան տևողությամբ խառնվել է Vortex V<sub>1</sub> Plus  
 խառնիչով: Ստացված Լուծույթը տաքացվել է  
 80°C ջրային բաղնիքում, 30 րոպե տևողությամբ:  
 Ջրային բաղնիքից վերցնելուց անմիջապես  
 հետո ավելացվել է 20 մկլ սառցային  
 քացախաթթու՝ ընթացող ռեակցիան  
 դադարեցնելու նպատակով: Լուծույթը դրվել  
 է TG 16 C ցենտրիֆուգ՝ 5 րոպե տևողությամբ՝ 14000  
 պտույտ/րոպե արագությամբ: ԲԱՅՔ համակարգ  
 ներարկվել է ստացվածի սուպերնատանտը՝ 20  
 մկլ ծավալով:

6. Բլանկ Լուծույթի պատրաստում. բլանկ  
 Լուծույթի պատրաստման համար 50 մկլ թորած  
 ջրին ավելացվել է 50 մկլ բուֆերի Լուծույթ, 50  
 մկլ դանսիլ քլորիդի Լուծույթ: Խառնուրդը 5  
 վայրկյան տևողությամբ խառնվել է Vortex V<sub>1</sub> Plus  
 խառնիչով: Ստացված Լուծույթը տաքացվել է  
 80°C ջրային բաղնիքում, 30 րոպե տևողությամբ:  
 Ջրային բաղնիքից վերցնելուց անմիջապես

հետո ավելացվել է 20 մկլ սառցային քացախաթթու՝ ընթացող ռեակցիան դադարեցնելու նպատակով: Լուծույթը դրվել է TG 16 ցենտրիֆուգ՝ 5 րոպե տևողությամբ՝ 14000 պտույտ/րոպե արագությամբ: ԲԱՅՔ համակարգ ներարկվել է ստացվածի սուպերնատանտը՝ 20 մկլ ծավալով:

*Քրոմատագրման պայմաններ*

1. Քրոմատոգրաֆիկ աշտարակ - Nucleosil C18 250x4.6, մասնիկների չափը - 5 մկմ, ծակոտիները - 100 անգստրեմ,
2. Աշտարակի ջերմաստիճանը - 30°C,
3. Ծարժուկն ֆազի պատրաստում. վերցվել է մեթանոլ /ջուր՝ 35:65 հարաբերությամբ Լուծույթ, որի pH-ը կարգավորվել է եռէթիլամինով՝ 2,8: Լուծույթը խառնվել է, դրվել ՌԻՁ SONOREX քաղնիք՝ 30րոպե տևողությամբ:
4. Քրոմատագրման ալիքի երկարություն - 286 նմ,
5. Քրոմատագրման տևողություն - 30րոպե,
6. Քրոմատագրման ծավալ - 20 մկլ:

**2.12 Առնետների գլխուղեղի մորֆոլոգիական հետազոտությունը**

Մորֆոլոգիական հետազոտությունները կատարվել են 2 տարբեր ներկման եղանակներով (հեմատոքսիլին-էոզին և «luxol fast blue» (L) ներկման մեթոդը ստվլյուվեր-Բարերայի (Kluver-Barrera) մոդիֆիկացիայի) (Kluver H. and Barrera E., 1953)՝ երկու տարբեր փորձարարական մոդելների պայմաններում (ՄՈԻՉ 4 և 3 4):

ՄՈԻՉ 4 ենթարկված առնետների գլխուղեղի մորֆոլոգիական հետազոտությունը իրականացվել է միայն հեմատոքսիլին-էոզին ներկման միջոցով (Fischer A.H. et al., 2008), իսկ 3 4-ի ենթարկված առնետների գլխուղեղի

մորֆոլոգիական հետազոտությունը՝ «luxol fast blue» ներկման մեթոդով ըստ Կլյունվեր-Բարերայի (Kluver-Barrera) մոդիֆիկացիայի և հեմատոքսիլին-էոզին ներկման միջոցով:

Մորֆոլոգիական հետազոտության իրականացման համար առնետները ենթարկվել են դեկապիտացիայի քլորոֆորմային անզգայացման պայմաններում, որից հետո անմիջապես գանգատով փից հանվել է գլխուղեղը և ֆիքսվել 10%-ոց ֆորմալինի չեզոք բուֆերային լուծույթի մեջ:

Հեմատոքսիլին-էոզին ներկման իրականացման համար կատարվել է կենդանիների գլխուղեղի ճակատային կտրվածք: Այնուհետև գլխուղեղի հյուսվածքի ջրազրկման նպատակով վերջինս տեղադրվել է էթանոլի աճող խտությունը լուծույթի մեջ, որից հետո լցունվել է պարաֆինով, որից հետո ստացված բլոկներից պատրաստվել են 4 մկմ հաստությամբ սերիական հատույթներ: Լ մոդիֆիկացված մեթոդով գլխուղեղի ներկման համար կատարվել են սերիական կտրվածքներ սագիտալ հարթությամբ (գլխավորապես գլխուղեղի կեղևի, հիպոթալամուսի և հիպոկամպի ուսումնասիրության համար)՝ պատրաստվել են 10 մկմ հաստությամբ հատույթներ:

Լ մեթոդի հիմքում ընկած է միելինային թելիկների կազմի մեջ պորֆիրինների հայտնաբերումը: Ընսպիրտում լուծվող սուլֆոնացված Ը-ի ֆտալոցիանինի ամինային աղէ, որը կապվում է ֆոսֆոլիպիդների հետ՝ մասնավորապես լեցիտինի և սֆինգոմիելինի, որի արդյունքում միելինի պրոտեոլիպիդները փոխարինվում են ներկի հիմքով՝ առաջացնելով մուգ կապույտ նստվածք: Ներկի ավելցուկը հեռացվում է 95%-ոց սպիրտի լուծույթով, որից

հետո հյուսվածքի հատվածը տարբերակվում է  
լիթոնումի և 70%-ոց ալկոհոլի լուծույթի մեջ,  
մինչև գորշ նյութի գույնագրկումը: Ներկման  
համար ստուգիչ է համարվում գլխուղեղի կեղևը,  
որը պետք է լինի անգույն: Սպիտակ նյութը պետք է  
լինի կապույտից մինչև կապտա-կանաչ գույնի:  
Կլյուվեր-Բարերայի (Kluver-Barrera) մոդիֆիկացիան  
թույլ է տալիս միաժամանակ ուսումնասիրել  
գլուղեղի բոլոր կառուցվածքային միավորների  
ձևաբանական փոփոխությունները:

Այս մեթոդը թույլատրում է հայտնաբերել  
գլխուղեղի հիմնական բջջային տարրերը՝ այդ  
թվում նեյրոնների, աստրոցիտների,  
օլիգոդենդրոցիտների, միկրոգլիոցիտների,  
էնդոթելիոցիտների մարմինները, ինչպես նաև  
նեյրոնների ցիտոպլազմայում գտնվող  
քրոմատոֆիլային նյութը (тигroidное вещество):

Ներկման արդյունքում միելինապատ  
թելիկները ստանում են կապույտ գույնավորում,  
նիսլի մասնիկները՝ վարդագույն, իսկ  
նյարդաբջիջները և գլիալ բջիջների կորիզները՝  
մանուշակագույն: Ձևաբանական  
փոփոխությունները գնահատվել են OLYMPUS CX41 SYSTEM  
մանրադիտակի օգնությամբ պատկերների x100, x200, x400  
խոշորացումներով:

### **2.13. Ստացված արդյունքների վիճակագրական մշակում**

Կատարված հետազոտության արդյունքները  
ներկայացված են խմբային միջին արժեքի  $\pm$   
ստանդարտ շեղման ( $M \pm SD$ ) կամ սխալի (SE) տեսքով՝  
կախված հետազոտության մեջ կիրառվող թեստից:  
Կոլմոգորով-Սմիրնովի թեստով անձին խմբերից  
ստացված տվյալների բաշխման նորմալությունը  
ստուգելուց հետո կիրառվել են համապատասխան

պարամետրիկ թեստեր՝ գնահատվել է Ստյուդենտի անկախ ընտրանքների համար t-թեստի երկկողմանի տարբերակը, իսկ կրկնակի չափումների դեպքում՝ Ստյուդենտի գոյգ խմբերի t-թեստը: Երկուսից ավել խմբերի դեպքում դիսպերսիաների հավասարության պայմաններում կիրառվել է միաչափ դիսպերսիոն ANOVA եղանակը: Համեմատվող ընտրանքներից մեկի նորմալ բաշխման հիպոթեզի հերքման դեպքում խմբերի միջինների համեմատման համար կիրառվել են համապատասխանաբար Մանն-Ուիթնիի կամ Ուիլկոքսոնի ոչ պարամետրիկ թեստերը: Բոլոր դեպքերում հետազոտվող ցուցանիշների տարբերությունը գնահատվել է որպես վիճակագրորեն նշանակալի տիպի սխալի ( $\alpha$ ) հավանականության 0,05-ի փոքրի դեպքում ( $p < 0,05$ ):

Ստացված տվյալների հաշվարկները կատարվել են IBM SPSS Statistic 22 և Microsoft Excel 2007 ծրագրերով:

### Գ Լ ՈՒ Խ 3.

#### **Յ Ե Տ Ա Չ Ո Տ ՈՒ Թ Յ Ա Ն Ա Ր Դ Յ ՈՒ Ն Ք Ն Ե Ր Ը և Դ Ր Ա Ն Ց Ք Ն Ն Ա Ր Կ ՈՒ Մ Ը**

##### **3.1. Ց հ տ հ կ ո լ ի ն հ ազ դ ե ց ու թ յ ան գ ն ա հ ա տ ու մ ը առ ն ե տ ն եր ի ու ղ ե ղ ա յ ի ն ար յ ան շ ը ջ ա ն առ ու թ յ ան վ ը ա մ հ ջ ի ն ու ղ ե ղ ա յ ի ն զ ար կ եր ա կ ի կ ա պ մ ա ն և ս ա կ ա վ ա շ ար ժ ու թ յ ան պ ա յ մ ա ն ն եր ու մ**

Ց հ տ հ կ ո լ ի ն հ ու ղ ե ղ ա յ ի ն ար յ ան հ ո ս ք ի վ ը ա ու ն ե ց ա ծ ազ դ ե ց ու թ յ ան վ եր ա ք եր յ ա լ հ ե տ ա զ ո տ ու թ յ ու ն ն եր ը ս ա կ ա վ ե ն , ի ս կ հ ը ա տ ա ր ա կ վ ա ծ ար դ յ ու ն ք ն եր ը մ հ ա ն շ ա ն ա կ չ ե ն (Cacabelos R. et al., 1996): Ու շ ա դ ը ու թ յ ան է ար ժ ա ն ի ա յ ն փ ա ս տ ը , ո ը ու ղ ե ղ ա յ ի ն ար յ ան շ ը ջ ա ն առ ու թ յ ան խ թ ա ն ու մ առ ա վ ե լ ա պ ե ս գ ը ա ն ց վ ե լ է ա յ ն դ ե պ ք ու մ , ե ը ք կ ի ը առ վ ե լ է ց հ տ հ կ ո լ ի ն ը ու ղ ե ղ ի ար յ ան մ ա տ ա կ ար ար ա մ ա ն խ ա փ ա ն ու մ ն եր ո վ ու ղ ե կ ց վ ո ղ ա խ տ ա ք ա ն ա կ ա ն վ ի ճ ա կ ն եր ի ժ ա մ ա ն ա կ (Tanaka Y. et al, 1994): Ն մ ա ն տ ա ր ա ք ն ու յ թ ազ դ ե ց ու թ յ ու ն ը մ հ շ ար ք հ ե ղ ի ն ա կ ն եր ի կ ո ղ մ հ ց մ ե կ ն ա ք ա ն վ ու մ է խ ո լ ի ն եր գ ի կ հ ա մ ա կ ար գ ի ա կ տ ի վ ու թ յ ա մ ք ` ց հ տ հ կ ո լ ի ն ը հ ի մ ն ա կ ա ն ու մ խ թ ա ն ու մ է ու ղ ե ղ ի ար յ ան շ ը ջ ա ն առ ու թ ու ն ը , ե ը ք խ ո լ ի ն եր գ ի կ ն յ ար դ ա գ ը գ ը ա փ ո խ ա ն ց ու մ ը առ ա ն ձ ն ա պ ե ս վ ն ա ս վ ա ծ չ է (Tanaka Y. et al, 1994):

Յ ա շ վ ի առ ն ե լ ո վ վ եր ը ն շ վ ա ծ ը , ի ն չ ա պ ե ս ն ա ն մ հ շ ար ք հ ե տ ա զ ո տ ու թ յ ու ն ն եր , ո ը ո ն ք վ կ ա յ ու մ ե ն ա յ ն մ ա ս ի ն , ո ը հ ա յ տ ն ի դ ե ղ եր ի , ի ն չ ա ի ս ի ք ե ն վ ի ն պ ո ց ե տ ի ն ը , ն ի մ ո դ ի պ ի ն ը և ա յ լ (Paul A.L. and John H.Z., 2017), ն յ ար դ ա պ ա շ տ պ ա ն ազ դ ե ց ու թ յ ան ի ը ա կ ա ն ա ց մ ա ն մ ե ջ կ ար ն ո ը վ ու մ է ն ա ն դ ը ա ն ց ու ղ ե ղ ա յ ի ն ար յ ան շ ը ջ ա ն առ ու թ յ ու ն ը խ թ ա ն ե լ ու հ ա տ կ ու թ յ ու ն ը , ու ս ու մ ն ա ս ի ը վ ե լ է ց հ տ հ կ ո լ ի ն հ ազ դ ե ց ու թ յ ու ն ը ու ղ ե ղ ի ար յ ու ն ա հ ո ս ք ի ա ն ց ո ղ ի կ խ ա ն գ ար ու մ ն եր ի



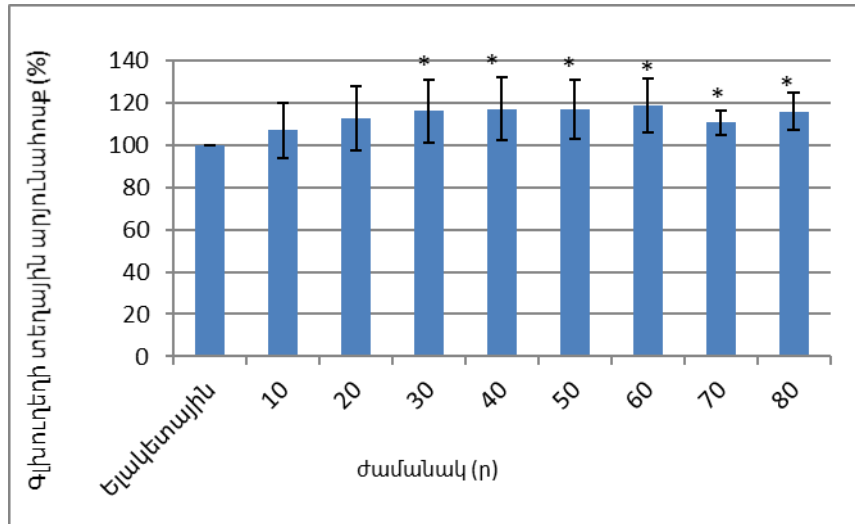
փորձարարական մոդելում և ուղեղի քրոնիկ իշեմիզացիան պայմաններում:

Որպես ուղեղային հյուսվածքի անցողիկ իշեմիայի մոդել իրականացվել է փորձարարական ուսումնասիրությունների համար ընդունված աջ ընդհանուր քնային զարկերակի միակողմանի կապումը (Iglloffstein J. and Laas R., 1983): Էպիդեմիոլոգիական հետազոտությունները վկայում են, որ դիսցիրկուլյատոր էնցեֆալոպաթիաները 65% դեպքերում պայմանավորված են հենց աջ քնային զարկերակի խցանումով (Zoltán B. et al, 2013):

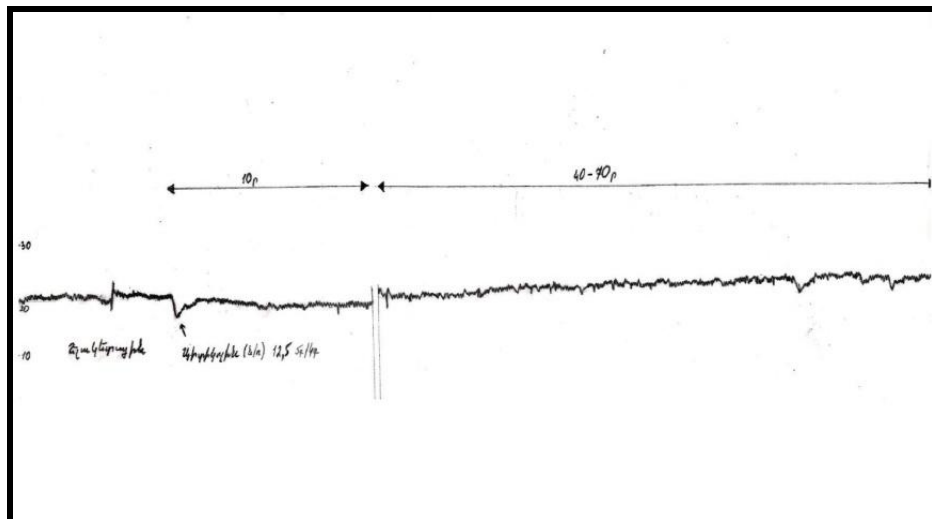
Ապացուցված է, որ քնային զարկերակներից մեկի հարատև օկլյուզիան հանգեցնում է ուղեղային արյունահոսքի անցողիկ խանգարման: Այս դեպքում տեղի է ունենում կոնտրալատերալ քնային զարկերակի ռեֆլեկտոր լայնացում, որի արդյունքում արյունահոսքը նրանում կարող է մեծանալ (Александрин В.В. и соавт., 2006): Սակայն, ուղեղային արյունահոսքի խանգարումը տեղային կարգավորող մեխանիզմների հաշվին կոմպենսացվում է մինչև որոշակի սահմաններ և միշտ փորձարարական կենդանիների (առնետներ, կատուներ) մոտ նկատվում է արյունահոսքի նվազեցում, ընդ որում ինչպես իպսիլատերալ, այնպես էլ կոնտրալատերալ կիսագնդերում (Ley G.D. et al., 1985) իշեմիային հաջորդող 24 ժամվա ընթացքում:

Նախքան իշեմիզացված ուղեղային հյուսվածքի վրա ցիտիկոլիսի ազդեցության ուսումնասիրությունը, ուսումնասիրվել է վերջինիս ազդեցությունը ուղեղային արյունահոսքի վրա նորմայում: Պատրաստուկի միանվագ ներարկումը ստուգիչ խմբին 12,5 մգ/կգ դեղաչափով՝ ն/ո ուղիով, հանգեցնում է ուղեղային արյունահոսքի ոչ զգալի մեծացմանը, որն իր առավելագույն արժեքին է հասնում 60-րդ

րոպեի նկատմամբ 118,9%±12,9 ելակետային արյունահոսքի համեմատ, որի արժեքը ընդունվել է 100%, այսինքն ուղեղային արյան շրջանառությունը (ՌԱՇ) մեծանում է 18,9%-ով (նկ. 3.1.1, նկ. 3.1.2):



**Նկար 3.1.1.** Ցիտիկոլինի ազդեցությունը գլխուղեղի կեղևի տեղային արյունահոսքի վրա նորմայում, (n=7),  $M \pm SD$ , \*- $p < 0,05$  ելակետային արժեքի համեմատ

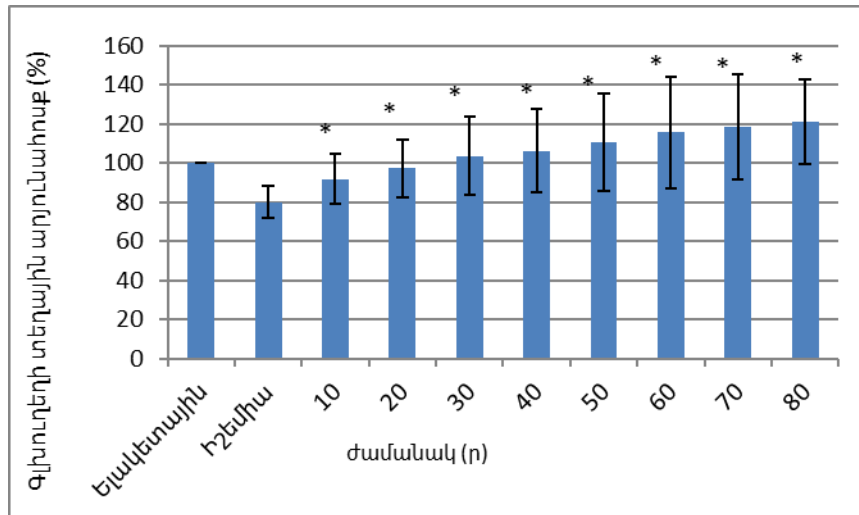


**Նկար 3.1.2.** Առնետի գլխուղեղի կեղևի տեղային արյունահոսքի փոփոխությունները ցիտիկոլինի ազդեցությամբ ստուգիչ խմբի մոտ

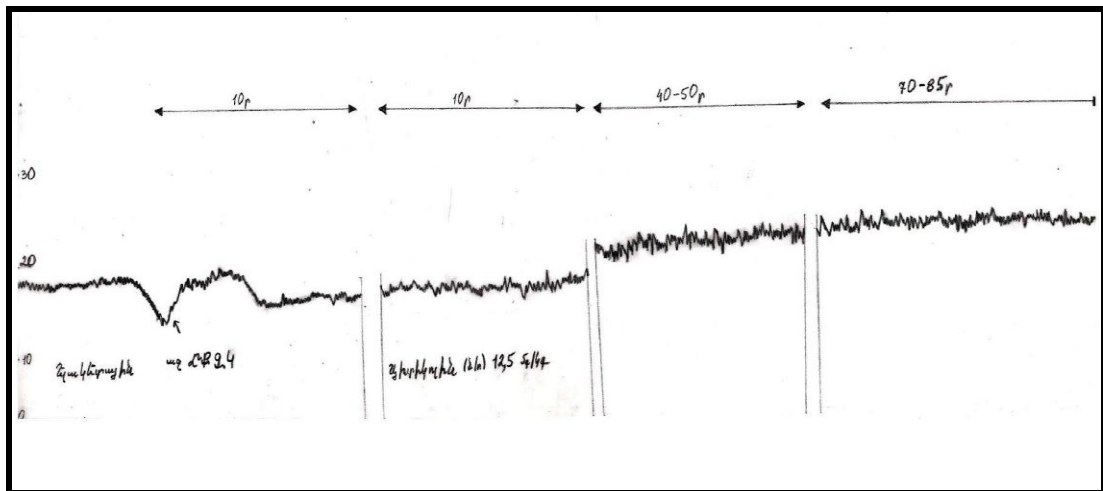
Հատկանշական է, որ այս արդյունքը համընկնում է պատրաստուկի ֆարմակոկինետիկական առանձնահատկությունների գրականական տվյալների հետ, ըստ որի ցիտիկոլինի ներմուծումից մեկ ժամ անց արյան շիճուկում գրանցվում է պատրաստուկի քանակության առաջին պիկը:

Ուսումնասիրությունների հաջորդ շարքում հետազոտվել է պատրաստուկի ազդեցությունը ՈւԱԾ վրա աջ ընդհանուր քնային զարկերակի միակողմանի կապումով հարուցված ուղեղային արյան շրջանառության խանգարումների պայմաններում: Օկլյուզիան ուղեկցվել է իպսիլատերակի սագնդի արյունահոսքի նվազմամբ, որը կապումից 30 րոպե անց միջինում կազմել է  $80 \pm 8,2\%$ ՝ այսինքն էլ քային արժեքից  $20\%$  ավելի ցածր ( $n=13$ ):

Ինչպես վկայում են կատարված փորձերի արդյունքները, ցիտիկոլինը օժտված է ուղեղային արյան շրջանառությունը խթանելու հատկությամբ հատկապես իշեմիայի պայմաններում: Այսպես, ԱԸԹՁ-ի միակողմանի օկլյուզիայից 30 րոպե հետո դեղի ներմուծումը ուղեկցվում է արդեն իսկ 5 րոպե անց տեղային ուղեղային արյունահոսքի (ՏՈԻԱ) աճով, որն իր առավելագույն արժեքին է հասնում ներմուծման 80-րդ րոպեին՝ գերազանցելով իշեմիայի պայմաններում նվազած արյունահոսքը  $41,1\% \pm 21,5$ , պահպանվելով գրեթե նույն մակարդակի վրա ավելի քան 90 րոպե ներքին ընթացքում (նկ .3.1.3., նկ .3.1.4.):



**Նկար 3.13.** Գիտիկոլիսի ազդեցությունը գլխուղեղի կեղևի տեղային արյունահոսքի վրա ԱԸՔԶ-ի միակողմանի օկլյուզիայի պայմաններում (n=13),  $M \pm SD$ ,  
 \* $p < 0,05$ ՝ իշեմիայի համեմատ



**Նկար 3.14.** Առնետի գլխուղեղի կեղևի տեղային արյունահոսքի փոփոխությունները ցիտիկոլիսի ազդեցությամբ ԱԸՔԶ-ի կապման պայմաններում

Նորմայում և ԱԸՔԶ-ի կապումով մակածված իշեմիայի պայմաններում ցիտիկոլիսի ն/ո ներմուծումից հետո գրանցված արյունահոսքի խթանումը բնութագրող արդյունքները ներկայացված են աղյուսակ 1-ում:

**Աղյուսակ 1.** Ցիտիկոլինի ազդեցությունը առնետների գլխուղեղի կեղևի տեղային արյունահոսքի վրա վրա ԱԸՔՉ կապման պայմաններում և նորմայում (արտահայտված %-ով)

	Գլխուղեղի կեղևի տեղային արյունահոսք (%-ով)	
Մեկնարկային	100	100
Իշեմիա	-	80±8,2
Ցիտիկոլինի ներարկում (ն/ն, 12,5մգ/կգ)		
Ժամանակ (ր)	Ստուգիչ խումբ	ԱԸՔՉ կապում
10	107,1± 12,8	91,8± 13,2**
20	112,7± 15,1	97,4± 14,7**
30	116,3± 15,5*	103,7± 20,2**
40	117,5± 15,2*	106,3± 21,5**
50	117,2± 13,8*	110,4± 25**
60	118,9± 12,9*	115,7± 28,3**
70	110,7± 6,1*	118,8± 26,9**
80	-	121,1± 21,5**

\*-p<0,05՝ ելակետային արժեքի համեմատ,  
 \*\*-p<0,05՝ իշեմիայի համեմատ

Այսպիսով, ինչպես վկայում են վերը բերված արդյունքները, ցիտիկոլինի կիրառումը նպաստում է իշեմիզացված ուղեղի արյունամատակարարման խթանմանը, որը ոչ միայն վերականգնվում է մինչև ելակետային արժեքները, այլ նաև 21,1%-ով գերազանցում է այն:

Ամփոփելով փորձերի արդյունքում ստացված տվյալները կարելի է եզրահանգել, որ ցիտիդին-5-դիֆոսֆոխոլինը (ցիտիկոլինը) բարելավում է ուղեղային արյան շրջանառությունը հատկապես

վերջինիս խաթարման պայմաններում: Ստացված տվյալները ապացուցողական հիմք են հանդիսանում ցիտիկոլիսի կիրառման համար ուղեղային արյան շրջանառության տեղային իշեմիկ խանգարման ժամանակ:

Փորձերի հաջորդ շարքում ուսումնասիրվել է ցիտիկոլիսի ազդեցությունը կենդանիների ՈւՇ-ն վրա ուղեղի քրոնիկ իշեմիզացման պայմաններում, որը մոդելավորվել է 15և 30օր տևող ՍՇ-մբ:

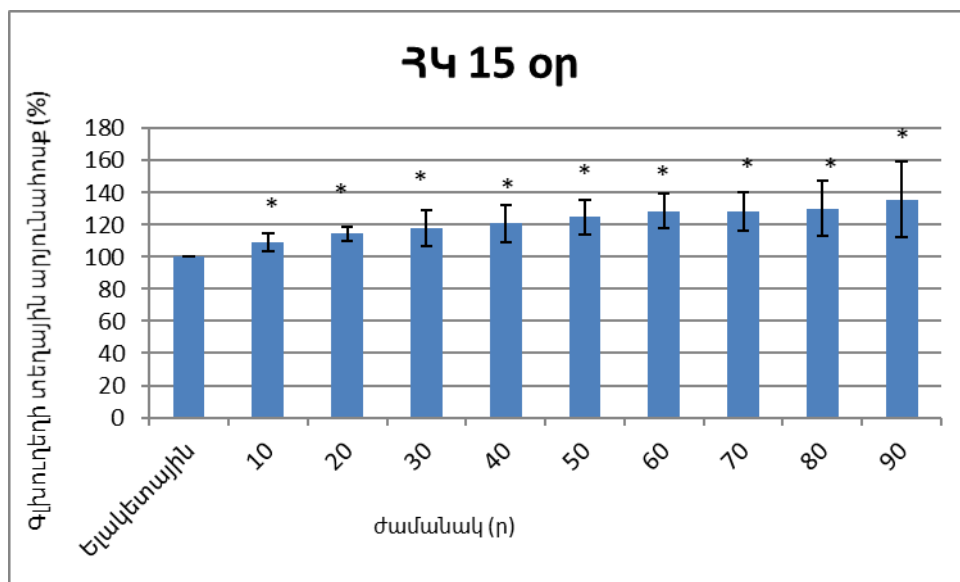
Յիպոկիսեզիայի ավելի վաղ շրջանում գլխուղեղի կեղևի միկրոանոթային համակարգում առկա փոփոխությունները ավելի արտահայտված են, քան ՍՇ-ն ավելի ուշ փուլերում (Мелконян К.В., 2008): ՅԿ-ի 30-րդ օրը դրսևորվում է միկրոշրջանառության պարամետրերի վերականգնման տենդենց: Ամենայն հավանականությամբ այդ ժամանակահատվածում տեղի է ունենում օրգանիզմի հարմարողական վերականգնում, որում մեծ դեր ունի ԳԱԿԹ-ի համակարգը: Դա դրսևորվում է գլուտամատդեկարբօքսիլազի ակտիվության բարձրացմամբ՝ ի պատասխան սակավաշարժության, ինչպես և ընդհանրապես այլ սթրեսային ազդակների, գրանցվում է ԳԱԿԹ-ի քանակի մեծացում (Баян А.С., 2002): 15 օր ՍՇ-ն պայմաններում արդեն իսկ նկատվում են մորֆոլոգիական փոփոխություններ, որոնք էլ ավելի են խորանում ՅԿ-ի տևողությունը երկարացնելու պայմաններում (Накопian V. et al., 1996): ՍՇ-ը ուղեկցվում է նաև էներգետիկ, սպիտակուցային, ածխաջրատային և ճարպային փոխանակության խորը փոփոխություններով (Коваленко Е.А. и Гуровцкий Н.Н., 1980):

Այսպիսով, վերը բերված բոլոր փաստարկները մատնանշում են, որ տարբեր տևողության փորձարարական ՍՇ-ը կարելի է դիտարկել և

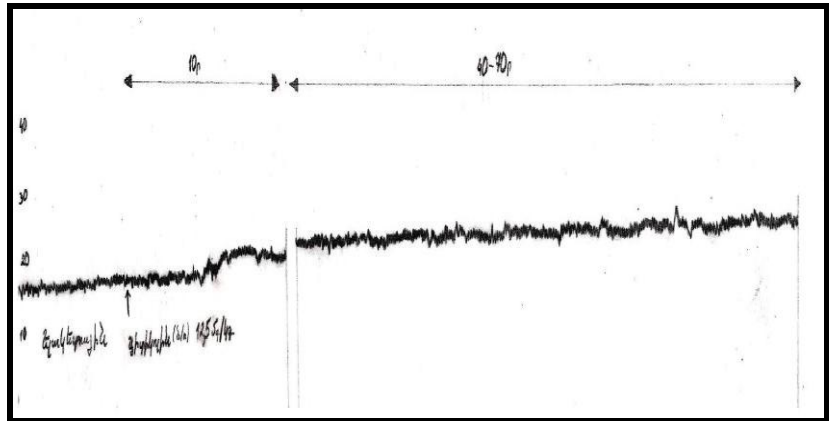
կիրառել որպես կենդանիների գլխուղեղում զարգացող քրոնիկ իշեմիզացման մոդել:

Հիպոկիսեզիայի ենթարկված առնետների մոտ ցիտիկոլինի ներարկումը բարելավում է ուղեղային արյունահոսքը, ընդ որում այդ ազդեցությունը 30 օր տևողությամբ ՀԿ-ի պայմաններում էլ ավելի արտահայտված է, քան 15 օրյա սակավաշարժության պայմաններում գտնվող կենդանիների մոտ:

Տվյալների վիճակագրական մշակումը ցույց տվեց, որ սակավաշարժության պայմաններում ցիտիկոլինի ներարկումը հանգեցնում է կենդանիների ուղեղային արյունահոսքի խթանման: 15 օրյա հիպոկիսեզիայի պայմաններում պատրաստուկի ներմուծումը հանգեցնում է ՌԻԱԾ-ի մեծացման, որի առավելագույն արժեքը այս պայմաններում կազմում է ելակետային արժեքի  $128,4\% \pm 10,9$  60-րդ րոպեին, այսինքն մեծանում է 28,4%-ով, որից հետո մնում է գրեթե անփոփոխ մինչև փորձի 90-րդ րոպե նաև գամավելիերկարատև (նկ. 3.1.5., նկ. 3.1.6.):

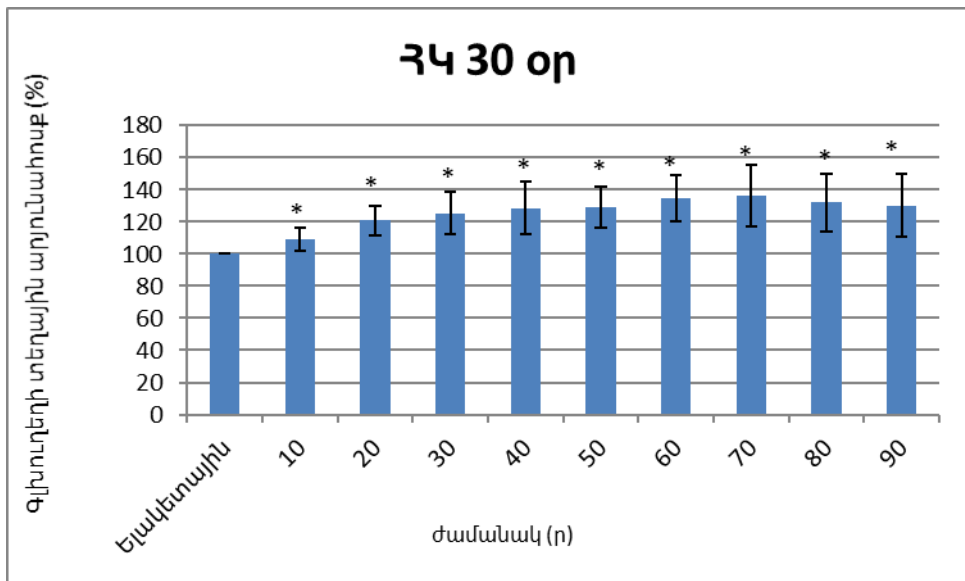


**Նկար 3.1.5.** Ցիտիկոլինի ազդեցությունը գլխուղեղի կեղևի տեղային արյունահոսքի վրա 15 օրյա հիպոկիսեզիայի պայմաններում ( $n=11$ ),  $M \pm SD$ , \* $-p < 0,05$ ՝ ելակետայինի համեմատ



**Նկար 3.1.6.** Առնետի գլխուղեղի կեղևի տեղային արյունահոսքի փոփոխությունները Յիտիկոլիսի ազդեցությամբ 15 օրյա հիպոկիսեզիայի պայմաններում:

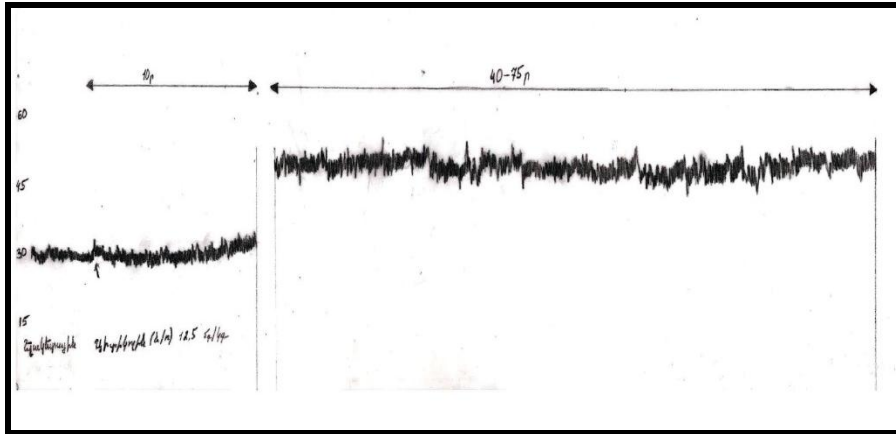
Պատրաստուկի ազդեցության պատկերը ավելի արտահայտված է լինում սակավաշարժության 30-րդ օրը: Յիտիկոլիսը խթանում է ուղեղային արյունահոսքը, որի ցուցանիշը ներմուծուման 70-րդ րոպեին հասնում է իր առավելագույն արժեքին կազմելով ելակետային ցուցանիշի  $136,2\% \pm 18,9$ , որից ավելի քան 2 ժամվա ընթացքում մնում է անփոփոխ (նկ .3.1.7., նկ .3.1.8.):



**Նկար 3.1.7.** Յիտիկոլիսի ազդեցությունը գլխուղեղի կեղևի տեղային արյունահոսքի վրա 30 օրյա հիպոկիսեզիայի պայմաններում, (n=12),  $M \pm SD$ ,



\*-p<0,05` ելակետային համեմատ



**Նկար 3.1.8.** Առնետի գլխուղեղի կեղևի տեղային արյունահոսքի փոփոխությունները ՅԾ 30-րդ օրը, երբ ուղեղային արյան շրջանառության խափանումները ազելի խորն են, մոտ 2 անգամ ազելի արտահայտված է համեմատապատաստուկի նմանատիպ ազդեցությանը ՍԾ-ն 15-րդ օրը: Յիտիկոլի նի ներմուծման ազդեցությամբ փոփոխված արյունահոսքի արժեքները 15 և 30 օր տևած սակավաշարժության պայմաններում բերված են աղյուսակ 2-ում:

Այսպես, կատարված փորձերը վկայում են, որ ՅԾ 30-րդ օրը, երբ ուղեղային արյան շրջանառության խափանումները ազելի խորն են, մոտ 2 անգամ ազելի արտահայտված է համեմատապատաստուկի նմանատիպ ազդեցությանը ՍԾ-ն 15-րդ օրը: Յիտիկոլի նի ներմուծման ազդեցությամբ փոփոխված արյունահոսքի արժեքները 15 և 30 օր տևած սակավաշարժության պայմաններում բերված են աղյուսակ 2-ում:

**Աղյուսակ 2.** Յիտիկոլի նի ազդեցությունը առնետների գլխուղեղի կեղևի տեղային արյունահոսքի վրա սակավաշարժության պայմաններում (արտահայտված %-ով)

Ու ԱԾ-ը (%-ով)		
	ՅԿ 15 օր	ՅԿ 30 օր
Մեկնարկային	100	100
Յիտիկոլի նի ներարկում (ն/ն, 12,5 մգ/կգ)		
Ժամանակ (ր)		
10	109,0±5,3*	109,3± 7,2*
20	114,5±4,5*	121±9,2*
30	117,9± 11,5*	125,4± 13,1*
40	120,9± 11,6*	128,6± 16,2*

50	124,9± 10,7*	129,1± 13*
60	128,4± 12*	134,7± 14,6*
70	127,9± 7,2*	136,2± 18,9*
80	130± 17,1*	132± 17,9*

\*-p<0,05

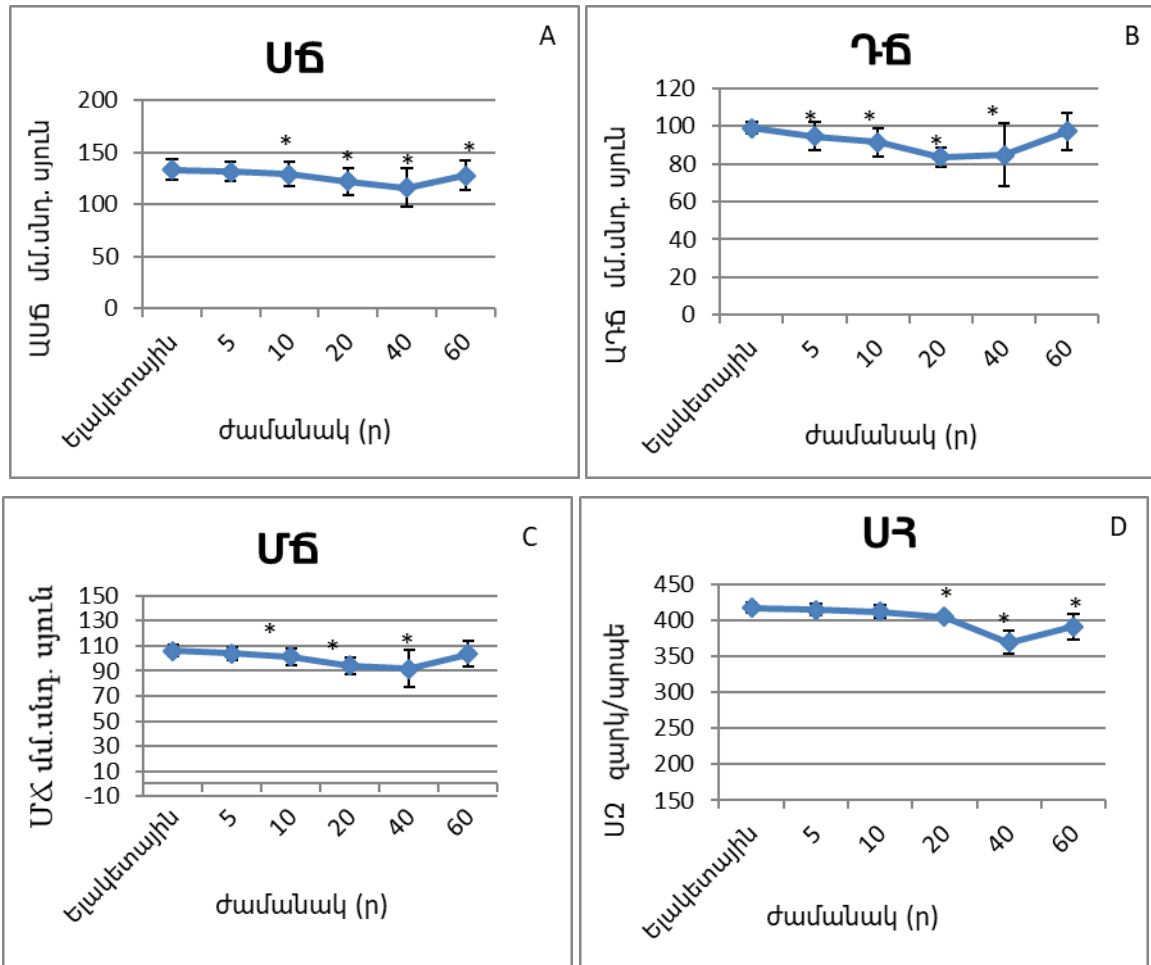
Այս պիստոլ, ցիտիկոլիների ՍՇ-մբ պայմանավորված ուղեղային արյունահոսքի խանգարումները շտկելու հատկության ուսումնասիրությանը ցույց տվեց, որ այն խթանում է սակավաշարժությունը խթանելով ուղեղային արյան շրջանառությունը, ուստի կարող է կիրառվել սակավաշարժ ապրելակերպով պայմանավորված անչափ հաճախ հանդիպող ՌԲԱՇ-ն խանգարումների կանխարգելման նպատակով: Պատրաստուկի նման ցուցմամբ կիրառելու հնարավորության համար հիմք են հանդիսանում վերջինիս էսդնոգեն ծագումը (Kennedy EP, 1956) և բազմիցս ապացուցված անվտանգությունը (Grau T et al., 1983):

Փորձերի հաջորդ շարքում ուսումնասիրվել է ցիտիկոլիների ազդեցությունը առնետների ՍՇ, ԴՃ և ՄՃ վրա:

Համաձայն գրականական տվյալների ցիտիկոլիների ազդեցությունը զարկերակային ճնշման վրա միանշանակ է: Այսպես, հեմոռագիկ շոկի պայմաններում ցիտիկոլիների ներարկումը առնետների ուղեկցվում է արյան ճնշման բարձրացմամբ և սրտի կծկումների հաճախականության նվազեցմամբ, մինչդեռ նորմոտենզիվ առնետների պատրաստուկը ներարկելիս զարկերակային ճնշման վրա էական փոփոխություններ չեն գրանցվել (Jochem J. et al., 2010):

Չարկերակային ճնշման փոփոխությունները ցիտիկոլիների ազդեցությամբ շատ հեղինակներ կապում են պատրաստուկի դեղաչափի հետ (Eyigor O. et al., 2012): Այսպես, համեմատաբար մեծ`

Ենթասուրբթունային, դեղաչափերով (0.5-2 գ/կգ) ցիտիկոլինի ներարկումը կենդանիների մոտ հանգեցնում է արյան ճնշման բարձրացմանը, ինչը հավանաբար կապված է նույն հեղինակների կողմից հայտնաբերած օքսիտոցինի, վազոպրեսինի և կատեխոլամինների քանակության մեծացման հետ արյան շիճուկում:



**Նկար 3.19.** Ցիտիկոլինի ազդեցությունը առնետների Սճ (A), Դճ (B), ՄՃ (C) և ՍՅ (D) վրա միանվագ ներմուծումից հետո (n=10),  $M \pm SD$ ,

\*- $p < 0,05$ ՝ ելակետային արժեքի համեմատ

Բավական հակասական են նաև ցիտիկոլինի զարկերակային ճնշման վրա գրանցված տվյալները կլինիկայում: Չնայած որ հիմնականում էական փոփոխություններ չեն գրանցվել, սակայն (Fernández L.R., 1983) կլինիկական հետազոտության տվյալների

համաձայն երբեմն ի պատասխան ցիտիկոլինի հիվանդներին մոտ կարող է զարգանալ զարկերակային թերճնշում:

Մեր կատարած հետազոտությունները վկայեցին, որ ցիտիկոլինի ազդեցությունը ՌԲԱԾ-ն վրա չի ուղեկցվում համակարգային ճնշման որևէ զգալի փոփոխություններով: Ինչպես վկայում են նկար 3.1.9.-ում բերված տվյալները դեղի ներմուծումից հետո ՍՃ-ի, ԴՃ-ի, ՄՃ-ի և ՍՅ-ի գրանցված փոփոխությունները նորմայի համեմատան նշան են և կրում են և հիմնականում վիճակագրորեն ոչ հավաստիքնույթ:

Ամփոփելով փորձերի արդյունքում ստացված տվյալները կարելի է եզրահանգել, որ ցիտիդին-5-դիֆոսֆոխոլինը (ցիտիկոլինը) բարելավում է ուղեղային արյան շրջանառությունը հատկապես վերջինիս խաթարման պայմաններում, ընդ որում ամենց համակարգային արյան ճնշման վրա ազդեցության:

### **3.2. Ցիտիկոլինի ազդեցության գնահատումը և կալիպի շեմիայով և սակավաշարժությունը հարուցված գլխուղեղի մորֆոլոգիական փոփոխությունները վրա**

Ցիտիկոլինի հիպոկիսեզիայով պայմանավորված քրոնիկ իշեմիզացման պայմաններում ուղեղային արյան շրջանառությունը խթանելով մեր կողմից հայտնաբերված հատկությունը հիմք հանդիսացավ ուսումնասիրելու պատրաստուկի արդյունավետությունը սակավաշարժության դեպքում զարգացող մորֆոլոգիական փոփոխությունները վրա:

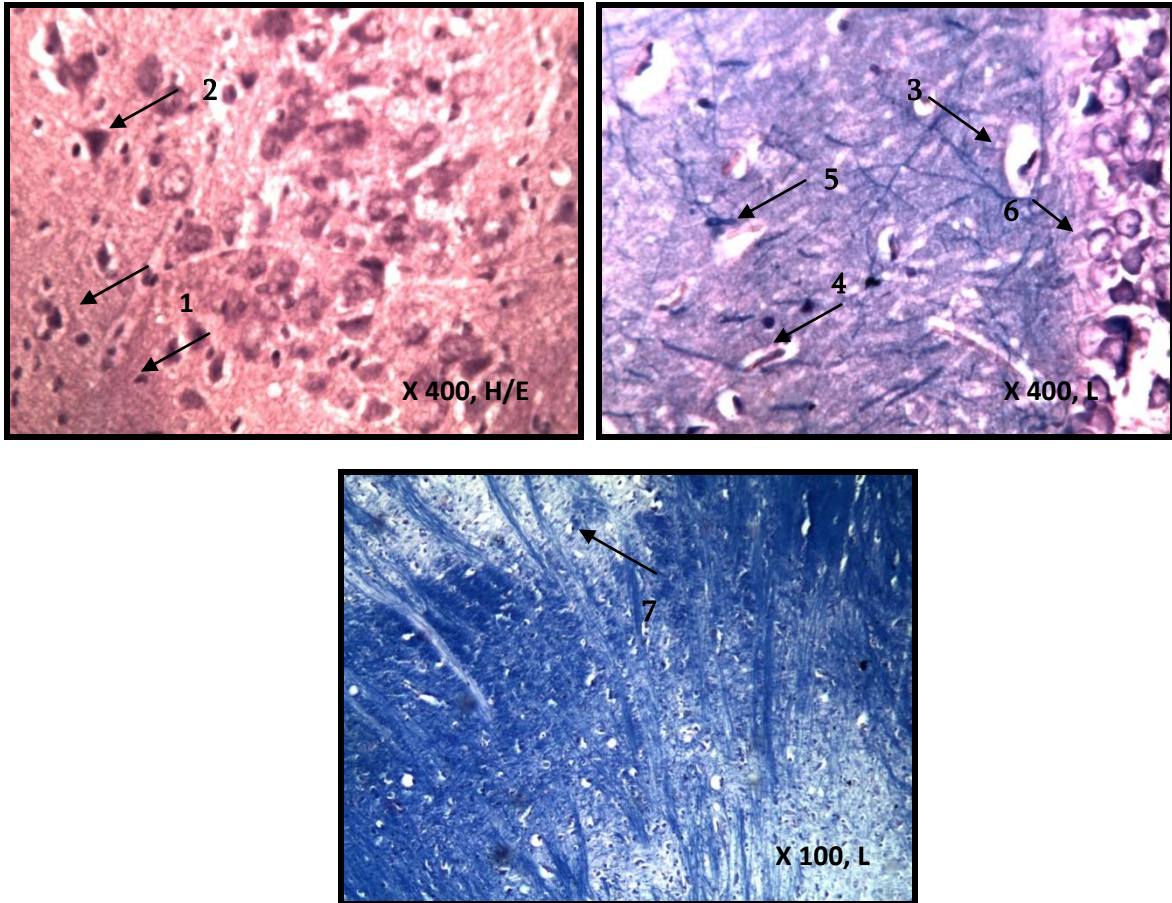
Յակոբյանի (Hakopian V. et al., 1996) ղեկավարությունը կատարված հետազոտությունները վկայում են, որ սակավաշարժ ապրելակերպը հանգեցնում է

գլխուղեղի մորֆոլոգիական փոփոխությունների արդեն իսկ 34-ի 15-րդ օրը, որը ժամանակի ընթացքում (30 օր) էլ ավելի է խորանում: Յեղիկների կողմից նկարագրված կառուցվածքային փոփոխությունների պատկերը (հարանոթային այտուց, մեծ քանակությամբ հիպերքրոմ պիկնոմորֆ և պիկնոտիկ նեյրոցիտներ, նեյրոֆագիա, վակուոլիզացիա, քրոմատոլիզ և այլն) վկայում է այս պայմաններում զարգացող ուղեղի քրոնիկ շեմիզացման մասին:

Ցիտիկոլիսի ուսումնասիրումը ՍՇ պայմաններում զարգացող կառուցվածքային փոփոխությունների վրահիմնավորվում է նաև այն փաստով, որ սակավաշարժ ապրելակերպի հետևանքով զարգացող փոփոխությունների կանխարգելման համար, որն այսօր առողջ մարդու \$արմակոլոգիայի կարևորագույն խնդիրներից է, խիստ կարևորվում է անվտանգ և հատկապես օրգանիզմին հարազատ էնդոգեն ծագման միացությունների փնտրտուքը: Այսպես, վերջին տարիների հետազոտությունները ցույց են տվել, որ շեմիկխանգարումների դեղաբանական շտկման կարևոր աղբյուրներից են ուղեղի նեյրոքիմիական բաղադրիչները՝ ներառյալ նյարդապեպտիդները (Coralie B. et al., 2016), նեյրոակտիվամինաթթուները (Kimberly W.T. et al., 2013; Hurtado O. et al., 2005), նեյրոհորմոնները (Maria P., 2014), \$ոսֆոլիպիդները (Solovieva E.Y. et al., 2016; Kennedy E.P. et al., 1956) և այլն:

Յիմնվելով վերը նշվածի վրա ուսումնասիրվել է ցիտիկոլիսի ազդեցությունը գլխուղեղի մորֆոլոգիական փոփոխությունների վրա ինչպես ՍՇ-ի հետևանքով զարգացող քրոնիկ, այնպես էլ ՄՌԻՉ4-ով հարուցված լոկալ շեմիայի պայմաններում, քանի որ գրականության մեջ

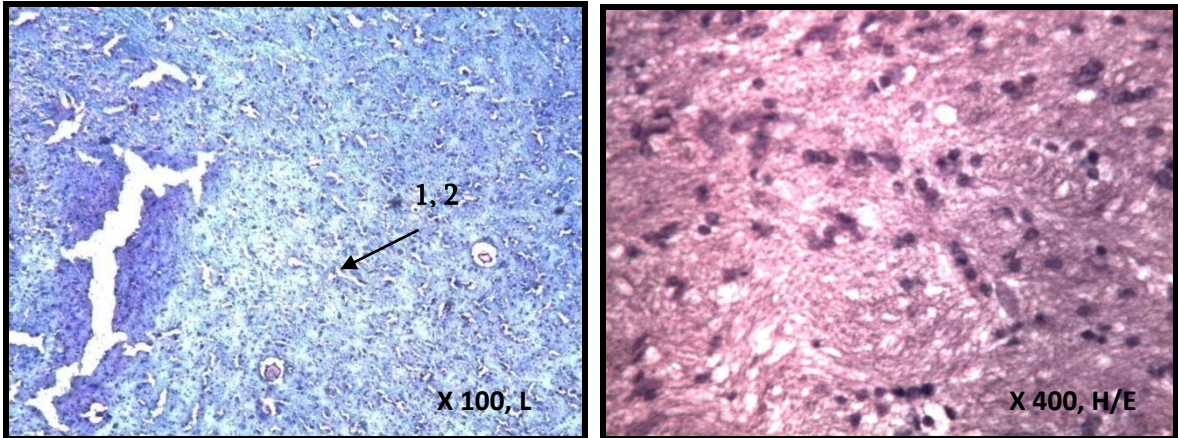
Նկարագրված կաթվածի դեպքում ուղեղային հյուսվածքի ամբողջականության պահպանման հարցում պատրաստուկի արդյունավետությունը բավական տարածայնային է (Secades J.J., 2012):



**Նկ . 3.2.1. 15** օր տևողությամբ հիպոկիսեզիայի ենթարկված առնետների գլխուղեղի մորֆոլոգիական կառուցվածքը (ներկումը հեմատոքսիլին-էոզին (H/E) և Կլյուվեր-Բարրերայի (Kluver-Barrera) կոլմից մոդիֆիկացված «luxol fast blue» (L) մեթոդներով): 1-միկրոգլիայի պրոլիֆերացիա, 2-պերիկարիոնի ապաճում, 3-պերիցելուլյարայտուց, 4-պերիվասկուլյարայտուց, 5-դատարկանոթ, 6-կենտրոնական քրոմատոլիզ, 7-դեմիելինիզացիա:

Ցիտոկոլիսի ազդեցությունը ուսումնասիրվել է 12,5 մգ/կգ դեղաչափով ն/ո ամենօրյա ներարկման պայմաններում: Կատարված փորձերը պարզաբանեցին, որ և՛ գլխուղեղի լոկալ իշեմիայի, և՛ ուղեղային հյուսվածքի քրոնիկ իշեմիզացման պայմաններում ուսումնասիրվող

պատրաստուելի կիրառումը նպաստում է նշված մոդելներին բնորոշ մորֆոլոգիական տեղաշարժերի նվազեցմանը, ընդ որում գրանցվող փոփոխությունների արտահայտվածությունը կախված է իշեմիայի տևողությունից:



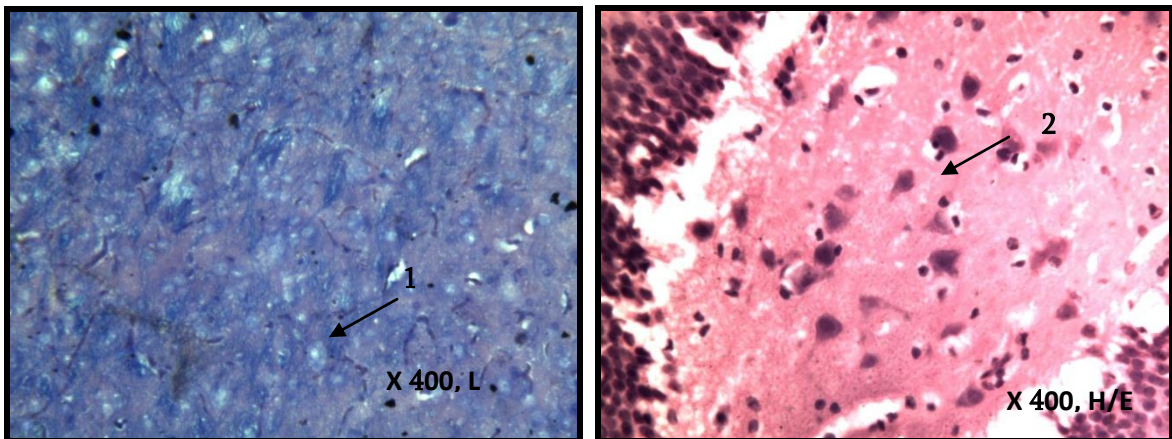
**Նկար 3.2.2.** 30 օր տևողությամբ հիպոկիսեզիայի ենթարկված առնետների գլխուղեղի մորֆոլոգիական կառուցվածքը (ներկուսումը H/E և Կլյուվեր-Բարրերայի (Kluver-Barrera) կողմից մոդիֆիկացված «luxol fast blue» մեթոդներով): 1-թելիկների 2 արունակվող դեմիելինիզացում, 2-քառտիկ օլիգոդենդրոցիտ:

Այսպես, սակավաշարժուն պայմաններում առնետների (n=13) գլխուղեղի հյուսվածքաբանական փոփոխությունների վրա ցիտիկոլիսի ազդեցության ուսումնասիրությունը ցույց տվեց, որ պատրաստուելի ամենօրյան երարկումը 15-և 30-օրյա տևողությամբ հիպոկիսեզիայի պայմաններում ցուցաբերում է նյարդապաշտպան ազդեցություն, որը ձևաբանորեն դրսևորվում է գլխուղեղի կառուցվածքային միավորների ախտաբանական փոփոխությունների նվազեցումով ի համեմատ նույն պայմաններում դեղ չտացած կենդանիների:

Պարզվեց, որ 15 օր տևողությամբ սակավաշարժուն պայմաններում գլխուղեղի

տարբեր հատվածների կտրվածքներում առկա են ախտաբանական մի շարք փոփոխություններ: Մասնավորապես, նկատվում է նեյրոցիտների պերիկարիոնի ապաճում, էոզոֆիլիա, կենտրոնական քրոմատոլիզի օջախներ՝ աքսոնալ ռեակցիայով, միկրոգլիայի պրոլիֆերացիա: Արձանագրվել է նաև դենտրիտային էլուստների խտության արտահայտված նվազեցում, մազանոթների դատարկում, նյարդաթելերի դեմիելինիզացում (նկ. 3.2.1):

Ստացված արդյունքների հիման վրա կարելի է եզրահանգել, որ սակավաշարժությունը հանգեցնում է նեյրոցիտների անդարձելի կորստի, իսկ վերոնշյալ փոփոխությունները էլավելի են խորանում հիպոկիսեզիայի ժամանակահատվածը մեծացնելիս: Այսպես՝ 30 օրյա հիպոկիսեզիայի պայմաններում բացի վերը նկարագրված փոփոխություններից նկատվում է նաև նեյրոցիտների շարունակվող դեգեներատիվ փոփոխությունների ֆոնի վրա՝ քառտիկ օլիգոդենտրոլիզ և նյարդաթելերի շարունակվող դեմիելինիզացում (նկ. 3.2.2):



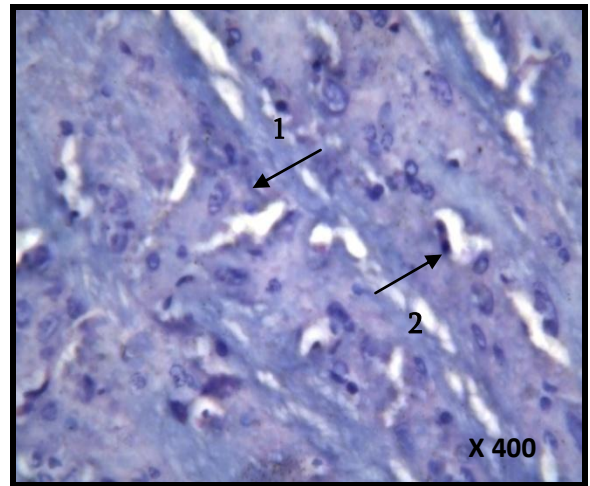
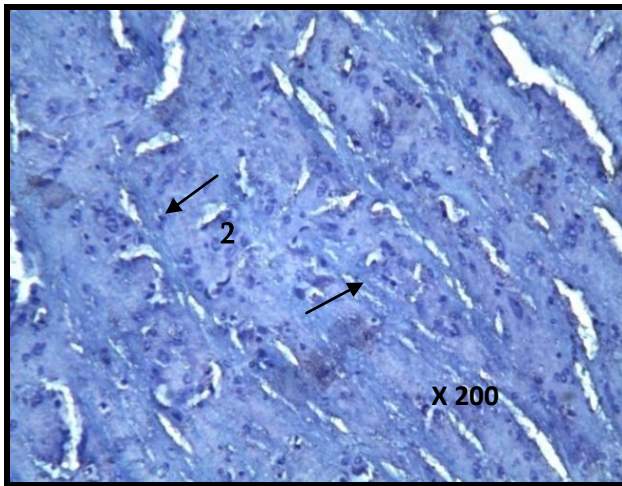
**Նկար 3.2.3.** Ցիտիկոլիսի (12,5 մգ/կգ, ն/ո, օրը 2 անգամ) ազդեցությամբ առնետների գլխուղեղի մորֆոլոգիական փոփոխությունների վրա 15 օր տևողությամբ հիպոկիսեզիայի



պայմաններում (ներկումը H/E և Կլյուվեր-Բարերայի (Kluver-Barrera) կողմից մոդիֆիկացված «luxol fast blue» մեթոդներով): 1-գրանուլներով եզակուլյար դեգեներացիա, 2-սատելիտոզ:

Կենդանիների գլխուղեղի հյուսվածքի հետազոտումը ցիտիկոլիսի կիրառման պայմաններում ցույց տվեց, որ դեղամիջոցն օժտված է արտահայտված նյարդապաշտպան ազդեցությամբ: Այսպես, ցիտիկոլիսի ներարկումը 15 օրյա հիպոկիսեզիայի պայմաններում ուղեկցվում է հիպոկամպի և թալամուսի նեյրոցիտների բազոֆիլիայով՝ սատելիտոզի ախտանշաններով, եզակի ատրոֆիայի ենթարկված նեյրոցիտների առկայությամբ՝ գրանուլներով եզակուլյար դեգեներացիայի ախտանշաններով: Ներկման ժամանակ հայտնաբերվել են պահպանված խտությամբ դենտրիտային ելուստներ՝ առանց թելիկների դեմիելինիզացիայի նշանների և մազանոթների արտահայտված պրոլիֆերացիայի (նկ. 3.2.3):

Սակավաշարժուն տևողությունը մինչև 30 օր մեծացնելիս, փորձերը ցույց տվեցին, որ ցիտիկոլիսի ներարկումը առաջացնում է 15 օր տևողությամբ հիպոկիսեզիային համանման փոփոխություններ: Մասնավորապես, նկատվում է նեյրոցիտների արտահայտված ապաճում, մազանոթների դատարկում, միելինապատ նյարդաթելերի պահպանում՝ այսինքն գերակշռում են հարմարողական գործընթացներ նոր ձևավորված պայմաններում (նկ. 3.2.4):



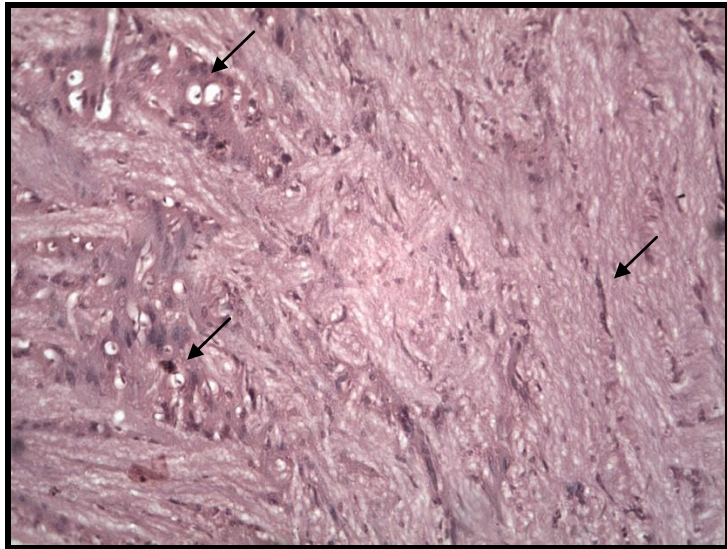
**Նկար 3.2.4.** Ցիտիկոլիսի (12,5 մգ/կգ, ն/ո, օրը 2 անգամ) ազդեցությունը առնետների գլխուղեղի մորֆոլոգիական փոփոխությունների վրա 30 օր տևողությամբ հիպոկիսեզիայի պայմաններում (ներկումը Կլյուբեր-Բարերայի (Kluver-Barrera) կողմից մոդիֆիկացված «luxol fast blue» մեթոդով): 1-մազանոթների դատարկում, 2-միելինապատնյարդաթելեր:

Այսպիսով, հիպոկիսեզիան հանգեցնում է գլխուղեղի հիպոկամպում և թալամուսում խորը անդարձելի ձևաբանական փոփոխությունների թե՛ 15 օրյա հիպոկիսեզիայի պայմաններում, և թե՛ հատկապես 30 օր տևողությամբ սակավաշարժուն հետևանքով՝ ներառյալ նեյրոցիտների պերիկարիոնի ապաճումը, էոզինոֆիլիան, կենտրոնական բրոմատոլիզի օջախները աքսոնալ ռեակցիայով, միկրոգլիայի պրոլիֆերացիան, դենտրիտային ելուստների խտության արտահայտված նվազեցումը, մազանոթների դատարկումը, նեյրոցիտների շարունակվող դեգեներատիվ փոփոխությունների ֆոնի վրա՝ քառտիկ օլիգոդենտրոլիզը և թելիկների շարունակվող դեմիելինիզացումը:

Նշված տեղաշարժերը ակնհայտ կանխվում են ցիտիկոլիսի կիրառմամբ, ինչը վկայում է դեղի արտահայտված նյարդապաշտպան ազդեցության մասին, որը պահպանում է ուղեղային հյուսվածքը

հիպոկիսեզիայի պայմաններում նկատվող դեգեներատիվ անդարձելի փոփոխությունները:

Ստացված տվյալները նոր հեռանկարներ են բացում ցիտոկոլիսի կիրառման համար ժամանակակից սակավաշարժ ապրելակերպի հետևանքով զարգացող ուղեղի քրոնիկ իշեմիզացիայի պայմաններում նկատվող տեղաշարժերի կանխման նպատակով:

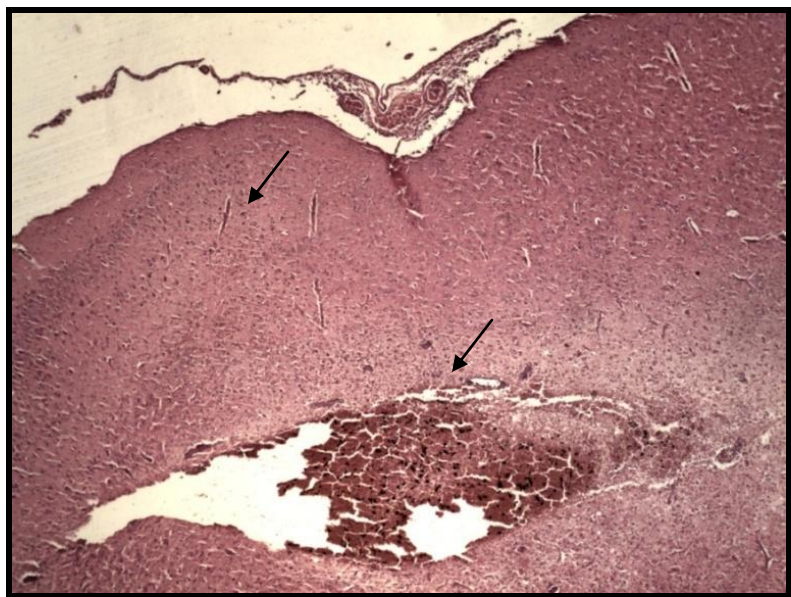


**Նկար 3.2.5.** Իպսիլատերալ կիսագնդի կեղևի CPU և GP հատվածների նեյրոնների պիկնոզ ՄՈՒՉԿ-ն 6-րդ օրը (ներկումը հեմատոքսիլին-էոզին մեթոդով  $\times 400$ ):

Ստացված տվյալները հիմք հանդիսացան փորձերի հաջորդ շարքում ուսումնասիրելու պատրաստուկի ազդեցությունը գլխուղեղի մորֆոլոգիական փոփոխությունների վրա՝ ձախ ՄՈՒՉԿ-ով հարուցված լոկալ իշեմիայի պայմաններում ( $n=25$ ): Կատարված հետազոտությունները արդյունքները ցույց են տվել, որ ցիտոկոլիսիս/նեյրարկումը 12,5 մգ/կգ դեղաչափով, նվազեցնում է ՄՈՒՉԿ-ով հարուցված մորֆոլոգիական փոփոխությունը գլխուղեղում: Կենդանիների գլխուղեղի հյուսվածքաբանական

վերլուծությունը իրականացվել է ՄՈՒՉԿ-ից 6 և 12 օր անց: Նշված ժամանակահատվածների ընտրությունը կատարվել է հիմք ընդունելով գրականության մեջ առկա ՄՌՏ վերլուծության տվյալները, համաձայն որոնց իշեմիկ օջախի վերջնական ձևավորումը գրանցվում է հիմնականում օկլյուզիայի 6-րդ օրը (Topchian AV et al., 1998), իսկ 12 օր տևողությամբ ՄՈՒՉԿ-ի մոդելում հետազոտողները բնութագրել են երկարաժամկետ իշեմիայի փոփոխությունները:

Գլխուղեղի հյուսվածքի մորֆոլոգիական հետազոտությունները ցույց տվեցին, որ կենդանիների ստուգիչ խմբի մոտ ՄՈՒՉԿ-ից 6 օր անց իպսիլատերալ կիսագնդի կեղևի *Caudate-putamen complex (CPu)*, *Globus pallidus (GP)* հատվածներում լուրջ իշեմիան ուղեկցվում է ատրոֆիկ փոփոխություններով (նկ. 3.2.5): Նույն հատվածում նկատվում է նաև նեյրոնների պիկնոզի և ապոպտոզի նշաններ: Վերոնշյալ հատվածի ենթակեղևային մասում դիտարկվել են դիստրոֆիկ փոփոխություններ, առանձին բջիջների նեկրոզ և նեկրոբիոզ:

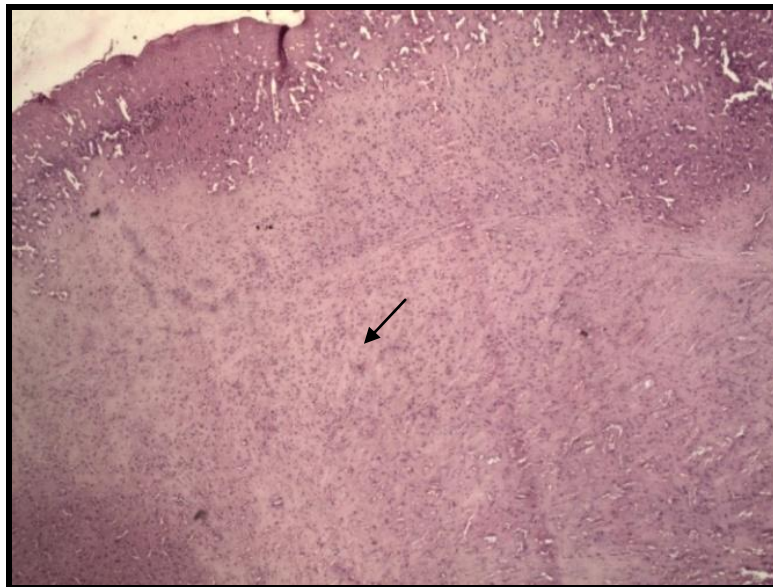


**Նկար 3.2.6.** Առնետի իշեմիզացված ուղեղի իպսիլատերալ կիսագնդի կեղևային - Par1 և Cg1 դաշտերի նեյրոնների հեմոքրոմատոզ՝ օջախային

պիկնոգով, երակային անոթային դիստոնիա և արյունազեղում ՄՈՒՉԿ-ն 12-րդ օրը (ներկումը հեմատոքսիլին-էնզիմ մեթոդով \*200):

Ինչպես վկայում են հետազոտության հետագա արդյունքները, օկլյուզիայի տևողությունը մինչև 12 օր մեծացնելիս դիտարկվել են օկլյուզիայի 6-րդ օրվան բնորոշ նմանատիպ փոփոխություններ: Ի պատասխան իշեմիայի իպսիլատերալ կիսագնդում նկատվել է գլխուղեղի կեղևի նեկրոզ Par1 (parietal cortex area 1) և Cg1 (cingulate cortex area 1) դաշտերում: 12 օր տևողությամբ օկլյուզիայից հետո առնետների գլխուղեղի իպսիլատերալ կիսագնդի ճակատային ամիգդալային հատվածում լոկալ իշեմիան ուղեկցվել է հեմոսիդերոզով՝ արյունահոսության օջախների առաջացմամբ: Իպսիլատերալ CPU ու CP և արտաքին պատիճում դիտարկվել է գլխալ կոպիտ սպիների ձևավորում: Դիտարկվել է նաև արտահայտված անոթային դիստոնիա (նկ. 3.2.6.), իսկ կորտիկալ զարկերակները դատարկվել են՝ ունենալով ուրուրու տեսք: Կենդանիների իպսիլատերալ կիսագնդի -Par1 և Cg1 կեղևային դաշտերում գրանցվել է նաև նեյրոցիտների հիպերբրոմատոզ՝ օջախային պիկնոզով:

Ստուգիչ խմբի համեմատ ՄՈՒՉԿ-ից հետո 6 օր ցիտիկոլին ստացած կենդանիների փորձարարական խմբում գլխուղեղի հյուսվածքի կառուցվածքը համեմատաբար պահպանված է: Կենդանիների իպսիլատերալ կիսագնդի ենթակեղևային հատվածում նկատվել է գլխալ բջիջների պրոլիֆերացիա, թեև նկատվել է ուղեղի մազանոթների սիմետրիկ հիպերեմիա և կեղևի բջիջների պիկնոզ (նկ. 3.2.7.):

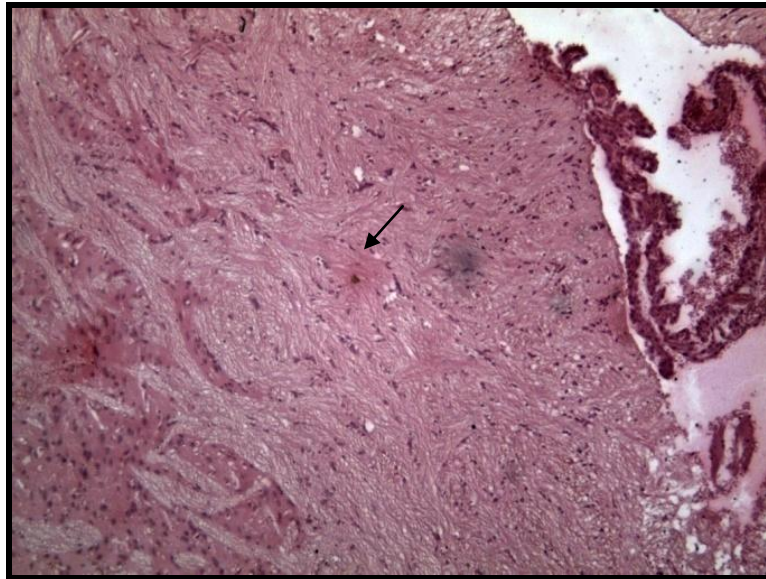


**Նկար 3.2.7.** ՄՈՒՉ 24-ն 6-րդ օրը ցիտիկոլինի (12,5 մգ/կգ, ն/ո, օրը 2 անգամ) ներարկման պայմաններում ենթակեղևային հատվածի գլխալ բջիջների պրոլիֆերացիա և պիկնոզիպսիլատերալ կիսագնդի կեղևային - Par1 և Cg1 դաշտերում (ներկումը հեմատոքսիլին-էոզին մեթոդով ×200, ×100):

Գլխուղեղի հյուսվածքի կառուցվածքի վերականգնումն էլ ավելի արտահայտված է եղել ՄՈՒՉ 24-ից հետո 12 օր ցիտիկոլին ստացած առնետների երկրորդ փորձարարական խմբում ի համեմատ օկլյուզիայից հետո 6 օր ցիտիկոլին ստացած կենդանիների խմբի: Ձախ կիսագնդի CPU, GP հատվածներում առկա էր արտահայտված գլիոզ, անոթների պրոլիֆերացիա առանց կոպիտ սպիացման և առանց անոթային խանգարումների նշանների իպսիլատերալ կիսագնդերում: Ձախ կիսագնդի Par1 և Cg1 դաշտերում նեյրոնների վնասում չի նկատվել: Կեղևային շերտը պահպանված է, կիսագնդերի փորոքները սիմետրիկ (նկ .3.2.8.):

Այսպիսով, մորֆոլոգիական հետազոտությունները ապացուցեցին, որ ցիտիկոլինը օժտված է գլխուղեղի հյուսվածքը իշեմիկ խանգարումներից պաշտպանելու ունակությամբ, քանի որ ՄՈՒՉ 24-ով հարուցված մորֆոլոգիական փոփոխությունները մեղմվում են օկլյուզիային

հաջորդող 6-և հատկապես 12 օր տևող լթյամբ  
ցիտիկոլի նի ներորովայնային ներարկումից:



**Նկար 3.2.8.** ՄՈԻ 24-ն 12-րդ օրը ցիտիկոլի նի (12,5 մգ/կգ, ն/ո, օրը 2 անգամ) ներարկման պայմաններում առանց կոպիտ սպիացման գլիոզ՝ անոթների պրոլիֆերացիայով, հասիլատերալ կիսագնդի ՇԲ և GP հատվածներում (ներկումը հեմատոքսիլին-էոզին մեթոդով  $\times 200$  and  $\times 400$ ):

**3.3. Լոկալ իշտեմիայով և հիպոկիսեզիայով  
մակածված վարքային փոփոխությունների  
շտկումը ցիտիկոլինով**

Նյարդապաշտպան դեղերի արդյունավետության գնահատման համար չափազանց կարևորվում է վերջիններիս իշտեմիայի հետևանքով զարգացող կոգնիտիվ, վարքագծային, շարժողական, կոորդինացիոն և այլ տեղաշարժերը շտկելու ունակությունը (Clemens J., 2017): Նշվածը հիմք հանդիսացավ ուսումնասիրելու ցիտիկոլինի ազդեցությունը տազնապի զարգացման, շարժողական ակտիվության և կոորդինացիայի, հիշողության և ուսուցման գործընթացների վրա ՄՈՒՉԿ-մբ մակածված Լոկալ իշտեմիայի և սակավաշարժությունամբ պայմանավորված ուղեղային հյուսվածքի քրոնիկ իշտեմիզացման պայմաններում:

**Աղյուսակ 1.** Առնետների շարժողական ակտիվությունը բնութագրող ցուցանիշները «Բացդաշտ» թեստում

«Բացդաշտ» թեստի ցուցանիշները	ԲԱ Առնետներ ը (n=43)	ՄԱ Առնետներ ը (n=36)	ՑԱ Առնետներ ը (n=22)
Ընդհանուր շարժողական ակտիվություն	34,4±2,9	21,9±5,7	6,5±1,6
Պերիֆերիկ ակտիվություն	31,9±3,6	20,3±6,5	5,6±1,6
Կենտրոնական ակտիվություն	0	0	0
Ուղղահայաց ակտիվություն	3,5±2,3	2,6±2,1	1,5±0,7
Դեֆեկացիաների ակտերի թիվը	2,1±1,2	3,2±0,8	3±0,7



Հաշվի առնելով, որ տարբեր շարժողական ակտիվությունն ունեցող կենդանիների պատասխան ռեակցիան հոլոզային-սթրեսային ազդակների հանդեպ տարբեր է, վերը նշված ցուցանիշները ուսումնասիրելուց առաջ առնետները բաժանվել են խմբերի ըստ իրենց ընդհանուր շարժողական ակտիվության (ԸՇԱ): Կենդանիների ԸՇԱ-ը բնութագրվում է որպես ծայրամասային, կենտրոնական և հորիզոնական շարժողական ակտիվության հանրագումար:

Նախքան ՄՈՒՉԿ-ն և ՀԿ-ի մոդելավորումը մեծաքանակ կենդանիներից (101) ընտրվել են բարձր (ԸՇԱ-ը՝ 30-ից բարձր) և միջին (ԸՇԱ-ը՝ 10-30) ակտիվությամբ թվով 79 կենդանիներ (Seredenin S.B. et al., 1998): Ցածր շարժողական ակտիվության կենդանիները (ԸՇԱ-ը՝ փոքր 10-ից) չեն ընդգրկվել նշված ուսումնասիրությունների համար (աղյուսակ 1):

«Բաց դաշտ» թեստի օգնությամբ ընտրված կենդանիները բաժանվել են երկու խմբի: Առաջին խմբի առնետների մոտ ՄՈՒՉԿ-ն մոդելի կիրառմամբ հարուցվել է լուկալ իշեմիա, իսկ երկրորդ խմբի կենդանիները ենթարկվել են հիպոկիսեզիայի՝ ուղեղային հյուսվածքի քրոնիկ իշեմիզացման նպատակով:

### **3.3.1. Ցիտիկոլիսի ազդեցությունը գլխուղեղի իշեմիայով մակածված տագնապի զարգացման վրա**

Իշեմիկ կաթվածի ինչպես նաև քրոնիկ իշեմիայի կարևորագույն հոգենյարդաբանական հետևանքներից է տագնապի զարգացումը (Wright F. et al., 2017): Իսկապես, փորձերով հաստատվել է, որ միջին ուղեղային զարկերակի պրոքսիմալ օկլյուզիայի ընտրված մոդելի պայմաններում վիրահատական միջամտությունից հետո տարբեր

Ժամանակահատվածներում կենդանիներին վարքը բնորոշվում է տազնապի առաջացմամբ (Баласанян М.Г., 2003):

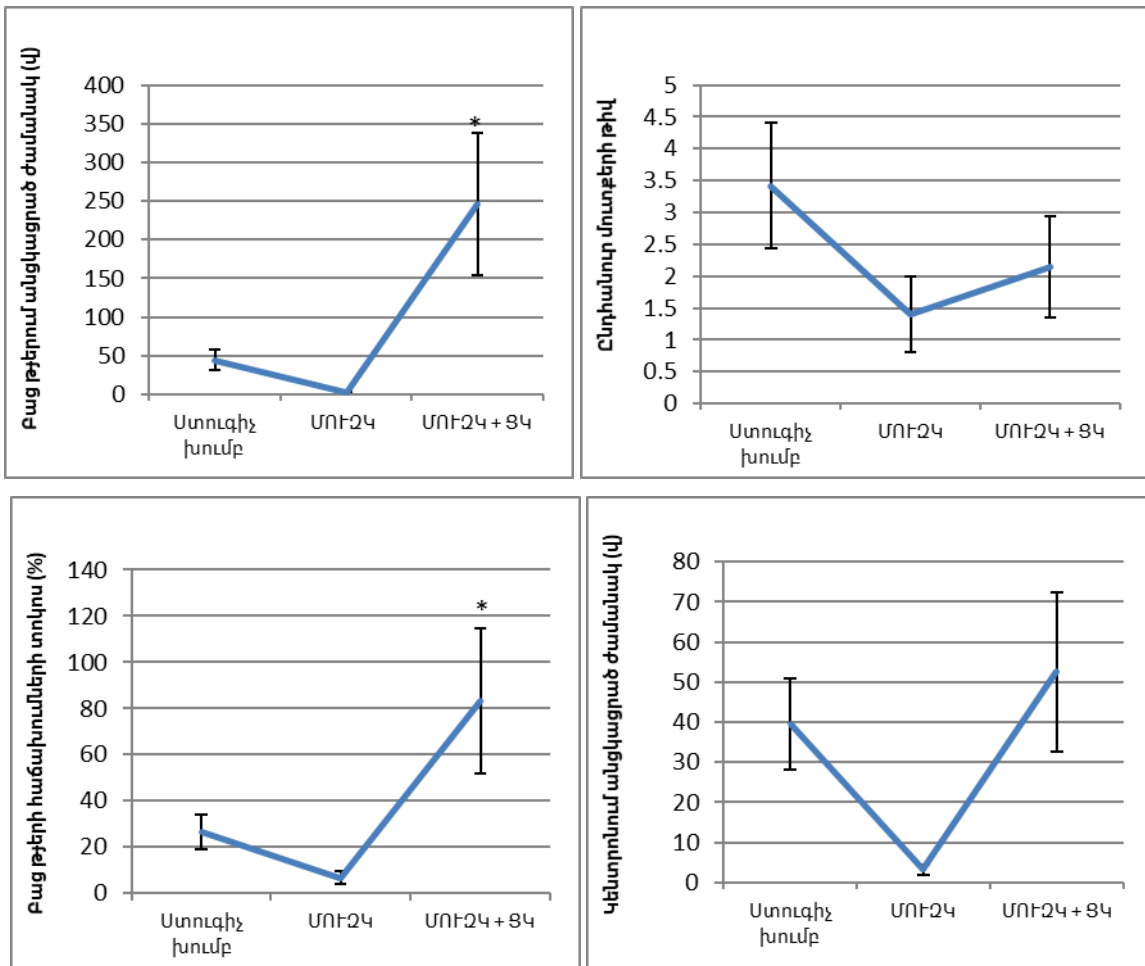
Գլխուղեղի լուկալ և քրոնիկ իշեմիայի պայմաններում ցիտիկոլիսի տազնապը վերացնելու ունակությունը ուսումնասիրվել է ճանաչված և լայն կիրառում ունեցող ԲԽԼ թեստում (Pellow S. et al., 1985; Feyissa D.D. et al., 2017): Նշված թեստի առավելությունը մյուս ներկայումս կիրառվող թեստերից կայանում է նրանում, որ ի տարբերություն տազնապի գնահատման այլ փորձարարական մոդելների, այն համեմատաբար պարզ գործընթաց է, որը չի ընգրկում այնպիսի ազդակների կիրառում (ցավ, էլեկտրաշոկ), որոնք ինքնին կարող են նպաստել տազնապի զարգացմանը՝ խեղաթյուրելով թեստի արդյունքները: Բացի այդ վախի գնահատման այս մեթոդը չի պահանջում կենդանիների սննդի և ջրի սահմանափակում:

Ըստ էության ԲԽԼ թեստը ի հայտ է բերում կենդանիներին բնորոշ, բայց տեսանելիորեն չդրսևորովող տազնապի հոգեֆիզիոլոգիական բնութագրերը (Montgomery K.C., 1958): Առնետներին վարքը ԲԽԼ-ում, ինչպես և տազնապի գնահատման այլ մոդելներում, ձևավորվում է կենդանիներին անծանոթ միջավայր տեղադրելուց հետո երկու հակադարձ վարքային միտումներից՝ մի կողմից կենդանին ձգտում է ուսումնասիրել նոր շրջապատը, մյուս կողմից՝ խուսափել վտանգից: Այս կոնֆլիկտի մոդելը առավել արտահայտված է բաց տարածություններում: Փորձերը ցույց են տվել, որ ԲԽԼ-ում առնետներին և մկների մոտ դիտվում է բաց թևերից խուսափելու բնական տենդենց (Лопин И.П., 2000): Տվյալ մոդելում տազնապը բնութագրող սպեցիֆիկ ցուցանիշներ են հանդիսանում բաց թևերում անցկացրած ժամանակը և բաց մուտքերի հաճախումների տոկոսային

մասնաբաժինը ընդհանուր հաճախումների հանրագումարում: Կենտրոնում անցկացրած ժամանակը բնութագրում է հետազոտական, իսկ դեպի թևեր մուտքերի գումարային քանակը շարժողական ակտիվությունը:

Կենդանիների վարքագծային ռեակցիաների ուսումնասիրության փորձերի արդյունքները հաստատեցին, որ ՄՈՒԲ 24-ը ուղեկցվում է առնետների մոտազանապի առաջացմամբ, որը արտահայտվում է ԲԽԼ թեստում նրանց վարքը բնութագրող բոլոր ցուցանիշների փոփոխմամբ ստուգիչ խմբի հետ համեմատ (նկ. 3.3.1.1): Այսպես, օկլյուզիայից 6 օր հետո բաց թևերում անցկացրած ժամանակը նվազում է 96%-ով ( $44,5 \pm 64,9$ -ից մինչև  $1,8 \pm 4$ ), ընդհանուր մուտքերի թիվը՝ 58,8%-ով ( $3,4 \pm 2,5$ -ից մինչև  $1,4 \pm 0,89$ ), բաց թևերի հաճախումների տոկոսը՝ 74,8%-ով ( $26,44 \pm 21,2$ -ից մինչև  $6,66 \pm 14,8$ ), իսկ լաբիրինթոսի կենտրոնում անցկացրած ժամանակահատվածը՝ 91,9%-ով ( $39,6 \pm 58,3$ -ից մինչև  $3,2 \pm 2$ ):

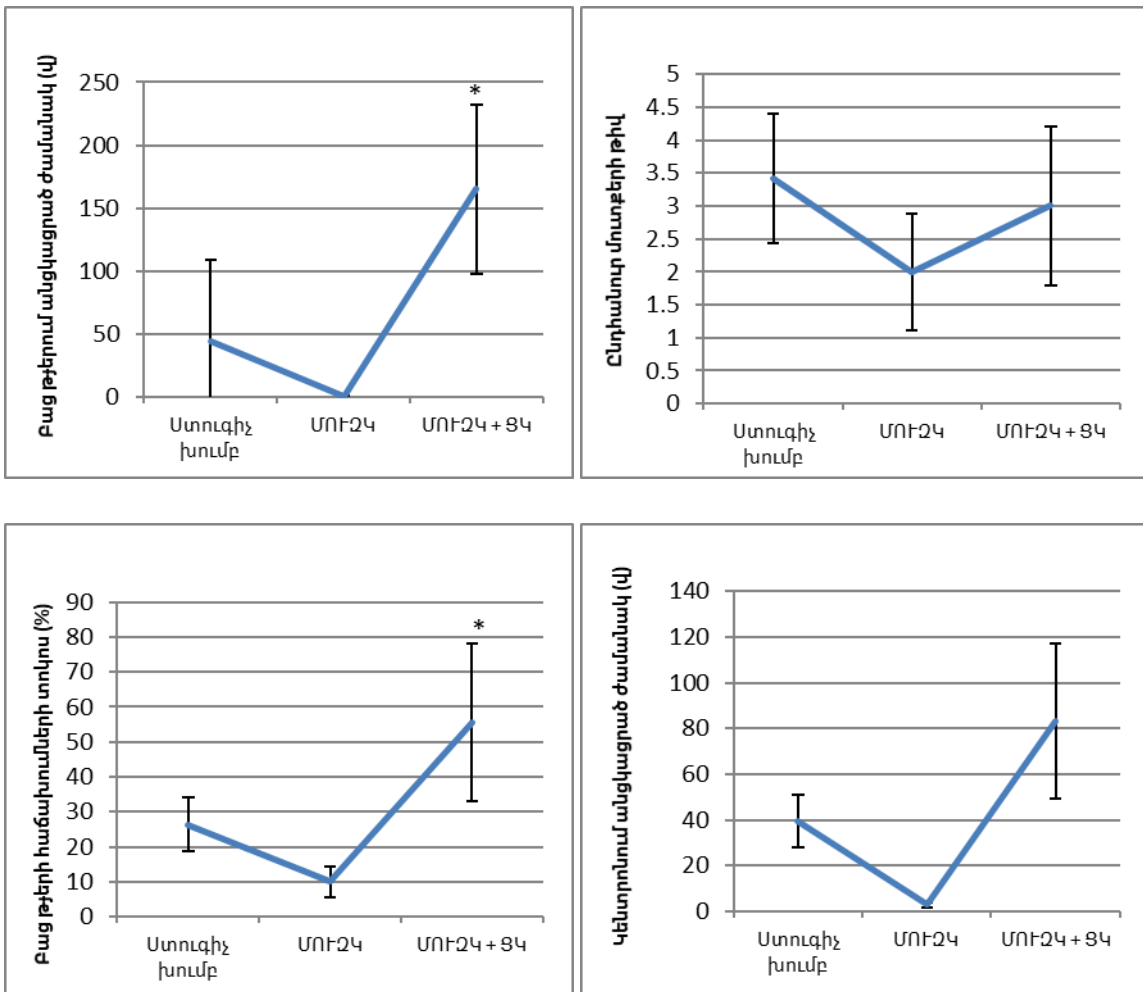
Ցիտիկոլինի կիրառումը առնետների տազնապը կանխելու նպատակով ցույց տվեց, որ դեղն օժտված է բավականաչափ արտահայտված տազնապամարիչ ազդեցությամբ: Օկլյուզիայի պայմաններում ցիտիկոլինի 6 օրերի ընթացքում ներարկելուց հետո (ն/ո, օրը 2 անգամ՝  $12,5$  մգ/կգ դեղաչափով) ԲԽԼ-թեստում առնետների վարքը բնութագրող ցուցանիշները փոխվում են հետևյալ կերպ. բաց թևերում անցկացրած ժամանակը աճում է  $136,7$  անգամ ( $1,8 \pm 4$ -ից մինչև  $246 \pm 82$ ,  $p < 0,05$ ), ընդհանուր մուտքերի թիվը՝ 52,8%-ով ( $1,4 \pm 0,89$ -ից մինչև  $2,14 \pm 1,2$ ), բաց թևերի հաճախումների տոկոսը՝ ավելի քան  $12$  անգամ ( $6,66 \pm 14,8$ -ից մինչև  $83,3 \pm 21,5$ ), իսկ կենտրոնում անցկացված ժամանակահատվածը՝ ավելի քան  $16$  անգամ ( $3,2 \pm 2$ -ից մինչև  $52,6 \pm 92$ ) իշեմիայի համեմատ:



**Նկար 3.3.1.1.** Առնետների վարքը ԲԽԼ-թեստում ՄՈՒՉԿ-ի ցօրանց,  $M \pm SE$

Նշումներ. C-ստուգիչ խումբ (n=12), MCAO- ՄՈՒՉԿ-ից հետո 6-րդ օրը (n=5), MCAO-Cit - ՄՈՒՉԿ-ից հետո 6-րդ օրը՝ ցիտիկոլինի ներարկման պայմաններում (n=7), \* $P < 0,05$ ՝ MCAO-ի համեմատ

Օկլյուզիայի ժամանակահատվածը մինչև 12 օր մեծացնելիս ԲԽԼ-ում առնետների վարքը բնութագրող գոլգանիչների փոփոխություններն էլ ավելի են խորանում (նկ. 3.3.1.2), ինչի մասին վկայում են հետևյալ արդյունքները. բացթերևում անցկացրած ժամանակը նվազում է 97,7%-ով ( $44,5 \pm 64,9$ -ից մինչև  $1 \pm 2,2$ ), ընդհանուր մոլտքերի թիվը՝ 41,2%-ով ( $3,4 \pm 2,5$ -ից մինչև  $2 \pm 1$ ), բացթերևի հաճախումների տոկոսը՝ 62,2%-ով ( $26,44 \pm 21,2$ -ից մինչև  $10 \pm 22$ ), իսկ կենտրոնում անցկացված ժամանակահատվածը՝ 92,9%-ով ( $39,6 \pm 58,3$ -ից մինչև  $2,8 \pm 1,7$ ):



**Նկար 3.3.12.** Առնետների վարքը *F*ՆԼ-թեստում ՄՈՒՉԿ-ից 12 օր անց,  $M \pm SE$

Նշումներ. *C*-ստուգիչ խումբ ( $n=12$ ), MCAO-ՄՈՒՉԿ-ից հետո 12-րդ օրը ( $n=5$ ), MCAO-Cit - ՄՈՒՉԿ-ից հետո 12-րդ օրը՝ ցիտիկոլինի ներարկման պայմաններում ( $n=6$ ), \*- $P < 0,05$ ՝ MCAO-ի համեմատ

Ցիտիկոլինի ներարկումը մինչև 12 օր տևողությամբ միջին ուղեղային զարկերակի օկլյուզիայի պայմաններում նպաստում է վերը նշված ցուցանիշների փոփոխությանը օկլյուզիայի համեմատ հետևյալ կերպ. բաց թերում անցկացրած ժամանակը աճել է 165 անգամ ( $1 \pm 2,2$ -ից մինչև  $165 \pm 126$ ), ընդհանուր մուտքերի թիվը՝ 50%-ով ( $2 \pm 1$ -ից մինչև  $3 \pm 1$ ), բաց թերի հաճախումների տոկոսը՝ ավելի քան 5 անգամ ( $10 \pm 22$ -ից մինչև  $55,6 \pm 9,6$ ),

ի ս կ կ ե ն տր ո ն ու մ ան ց կ աց վ ած ժ ամ ան ակ ա հ ա տվ ած ը ` մ ո տ 30 ան գ ամ (2,8±1,7-ի ց մ ի ն չ և 83,3±140):

Այ ս պի ս ո վ , ս տ ա ց վ ած տ վ յ ալ ն եր ը վ կ ա յ ու մ ե ն ց ի տի կ ու լ ի ն ի ի շ ե մ ի ա յ ո վ մ ա կ ած վ ած տ ա գ ն ա պ ը կ ա ն խ ե լ ու ու ն ա կ ու թ յ ա ն մ ա ս ի ն : Ն մ ան ա տի պ ա ր դ յ ու ն ք ն եր ե ն ն կ ա ր ա գ ր վ ած ն ա ն Abdolmaleki և հ ա մ ա հ ե ղ ի ն ա կ ն եր ի կ ո ղ մ ր ի ց (Abdolmaleki A. et al., 2016):

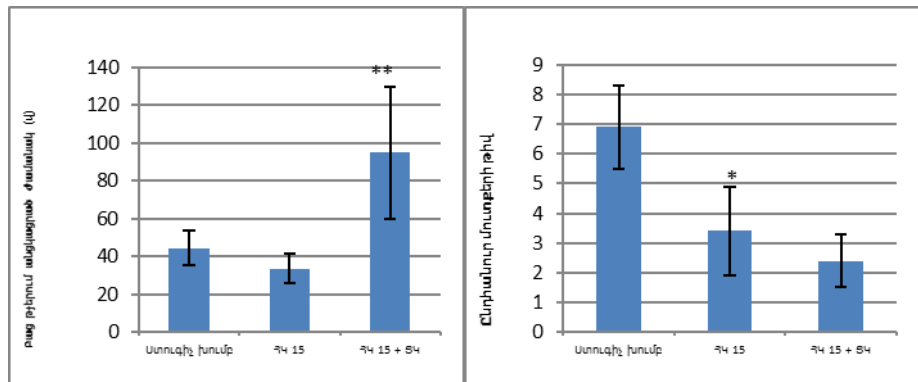
Ճ ա ր ու ն ա կ ե լ ո վ ու ս ու մ ն ա ս ի ր ե լ ց ի տի կ ու լ ի ն ի ա գ դ ե ց ու թ յ ու ն ը կ ե ն դ ա ն ի ն եր ի հ ե տի շ ե մ ի կ վ ա ր ք ա գ ծ ա յ ի ն փ ո փ ո խ ու թ յ ու ն ն եր ի վ ր ա փ ո ր ձ եր ի հ ա ջ ո ր դ շ ա ր ք ու մ հ ե տ ա գ ո տ վ ե լ է պ ա տր ա ս տ ու կ ի տ ա գ ն ա պ ա մ ա ր ի չ ա գ դ ե ց ու թ յ ու ն ը ս ա կ ա վ ա շ ա ր - ժ ու թ յ ա ն պ ա յ մ ան ն եր ու մ : Ն շ վ ած փ ո ր ձ եր ի հ ա մ ա ր հ ի մ ք հ ա ն դ ի ս ա ց ա ն ն ա խ կ ի ն ու մ կ ա տ ա ր վ ած հ ե տ ա գ ո տ ու թ յ ու ն ն եր ը (Степанян 3.В., 2000)` հ ա մ ա ձ ա յ ն ո ր ո ն ց ս ա կ ա վ ա շ ա ր ժ ու թ յ ա ն պ ա յ մ ան ն եր ու մ , եր ք գ ր ա ն ց վ ու մ ե ն ք ր ո ն ի կ ք ն ու յ թ ի ու ղ ե ղ ա յ ի ն ար յ ա ն շ ր ջ ա ն ա ռ ու թ յ ա ն խ ա ն գ ա ր ու մ ն եր , ն կ ա տ վ ու մ է կ ե ն դ ա ն ի ն եր ի մ ո տ տ ա գ ն ա պ ա ն մ ան վ ի ճ ա կ ի գ ա ր գ ա ց ու մ :

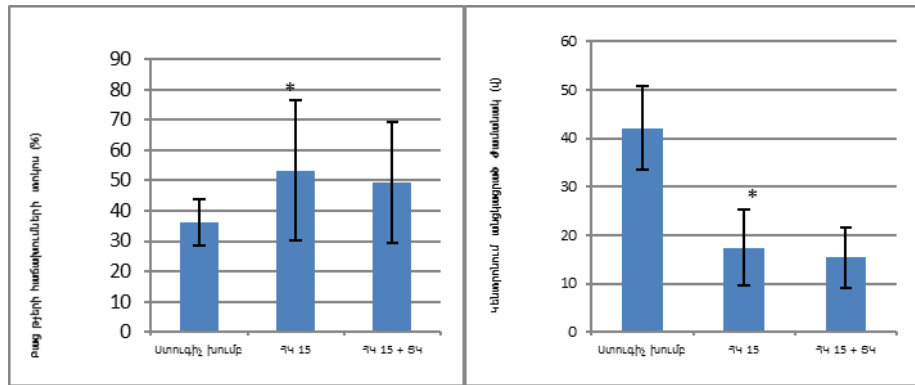
Կ ա տ ա ր վ ած ու ս ու մ ն ա ս ի ր ու թ յ ու ն ն եր ի ա ր դ յ ու ն ք ն եր ը ց ու յ ց ե ն տ վ ե լ , ո ր Ս Շ -ն պ ա յ մ ան ն եր ու մ ա ռ ն ե տ ն եր ի մ ո տ ն կ ա տ վ ու մ է տ ա գ ն ա պ ի գ ա ր գ ա ց ու մ , ո ր ն ա ր տ ա հ ա յ տ վ ու մ է Բ Խ Լ թ ե ս տ ու մ ն ր ա ն ց վ ա ր ք ը ք ն ու թ ա գ ր ո ղ ա յ ն պի ս ի ց ու ց ա ն ի շ ն եր ի ն վ ա գ ե ց մ ա մ ք , ի ն չ պի ս ի ք ե ն ք ա ց թ և եր ու մ ան ց կ աց ր ած ժ ամ ան ակ ը , ը ն դ հ ա ն ու ր մ ու տ ք եր ի թ ի վ ը և լ ա ք ի ր ի ն թ ո ս ի կ ե ն տր ո ն ու մ ան ց կ աց ր ած ժ ամ ան ակ ա հ ա տվ ած ը (ն կ ա ր 3.3.1.3.):

Այ ս պ ե ս , Ս Շ -ն 15-ր դ օ ր ը ք ա ց թ և եր ու մ ան ց կ աց ր ած ժ ամ ան ակ ը ն վ ա գ ու մ է 24.5%-ո վ (44.5±22.1-ի ց մ ի ն չ և 33.6±8), ը ն դ հ ա ն ու ր մ ու տ ք եր ի թ ի վ ը ` 50.7%-ո վ (6.9±2.7-ի ց մ ի ն չ և 3,4±0.9), լ ա ք ի ր ի ն թ ո ս ի կ ե ն տր ո ն ու մ ան ց կ աց ր ած ժ ամ ան ակ ա հ ա տվ ած ը ` 58,7%-ո վ (42.1±27.6-ի ց մ ի ն չ և 17.4±8.2): Ն ու յ ն տ ն ո ղ ու թ յ ա մ ք Ս Շ -ը մ ի ա ն գ ա մ ա յ ն ա յ լ

ազդեցություն է թողնում առնետների կողմից բաց թևերի հաճախումների վրա, որը ավելացել էր 47.7%-ով ( $36.1 \pm 9.7\%$ -ից մինչև  $53.34 \pm 7.5\%$ ):

Ցիտիկոլինի ներարկումը առնետներին սակավաշարժողական պայմաններում ցույց տվեց, որ վերջինս օժտված է բավականաչափ արտահայտված տագնապամարիչ ազդեցությամբ: ՍԾ-ն պայմաններում ցիտիկոլինի ներարկելուց հետո (15 օրերի ընթացքում ն/ո, օրը 2 անգամ՝  $12,5 \text{ մգ/կգ}$  դեղաչափով) ԲԽԼ-թեստում առնետների վարքը բնութագրող ցուցանիշները ՍԾ-ն համեմատ փոխվում են հետևյալ կերպ. բաց թևերում և կենտրոնում անցկացրած ժամանակը աճում է գրեթե 3 անգամ ( $33.6 \pm 8$ -ից մինչև  $94.9 \pm 52.5$  և  $17.4 \pm 8.2$ -ից մինչև  $47.7 \pm 73.6$  համապատասխանաբար): Պարզվեց, որ 34-ի 15 օրերի ընթացքում ցիտիկոլինի հանդեպ զգայուն է առնետների բաց թևերի հաճախումների տոկոսը, որը գրեթե չէր փոխվել: Իսկ ընդհանուր շարժողականությունը ցիտիկոլինի ազդեցությամբ նվազել է 29.4%-ով ( $3.4 \pm 0.9$ -ից մինչև  $2.4 \pm 0.9$ ), ինչը հավանաբար պայմանավորված է պատրաստուկի ընդհանուր հանգստացնող ազդեցությամբ:





**Նկար 3.3.1.3. Առ ն ե տ ն եր ի վ առ ք ը Բ ԽԼ -թ ե ս տ ու մ Ս Շ -ի ց 15 օր ան ց ,  $M \pm SE$**

Ն շ ու մ ն եր . Control-ս տ ու գ ի չ խ ու մ բ (n=23), HK 15-Ս Շ -ն 15-ր դ օ թ (n=5), HK 15+Cit - Ս Շ -ն 15-ր դ օ թ ց ի տ ի կ ո լ ի ն ի ն եր ա ր կ մ ա ն պ ա յ մ ա ն ն եր ու մ (n=7),

\*- $P < 0,05$ ` ս տ ու գ ի չ խ ու մ բ ի հ ա մ ե մ ա տ

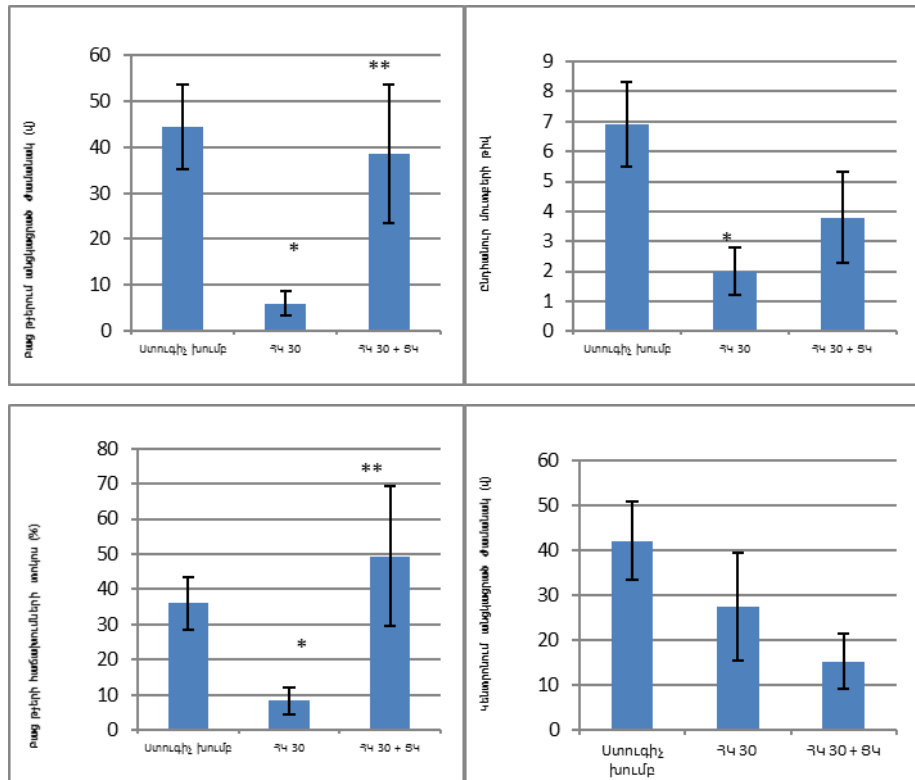
\*\* - $P < 0,05$ ` HK 15-ի հ ա մ ե մ ա տ

Յ ի պ ո կ ի ն ե գ ի ա յ ի տ ն ո ղ ու թ յ ու ն ը մ ի ն չ և 30 օր մ ե ծ ա ց ն ե լ ի ս Բ ԽԼ -թ ե ս տ ու մ առ ն ե տ ն եր ի վ առ ք ը բ ն ու թ ա գ թ ո ղ ց ու ց ա ն ի շ ն եր ի փ ո փ ո խ ու թ յ ու ն ն եր ը ս տ ու գ ի չ խ ու մ բ ի հ ա մ ե մ ա տ Է լ ա վ ե լ ի ե ն խ ո թ ա ն ու մ (ն կ . 3.3.1.4), ի ն չ ի մ ա ս ի ն վ կ ա յ ու մ ե ն հ ե տ ն յ ա լ ա թ յ ու ն թ ն եր ը . Բ ա ց թ լ եր ու մ ան ց կ ա ց թ ա ծ ժ ա մ ա ն ա կ ը ն վ ա գ ու մ Է 86,5%-ո վ (44.5±22.1-ի ց մ ի ն չ և 6±8.2), ը ն դ հ ա ն ու ը մ ու տ ք եր ի թ ի վ ը ` 71%-ո վ (6.9±2,7-ի ց մ ի ն չ և 2±1), Բ ա ց թ լ եր ի հ ա ճ ա խ ու մ ն եր ի տ ո կ ո ս ը ` 77%-ո վ (36.1±9.7%-ի ց մ ի ն չ և 8,3±16,65%), ի ս կ կ ե ն տր ո ն ու մ ան ց կ ա ց վ ա ծ ժ ա մ ա ն ա կ ա հ ա տ վ ա ծ ը ` 34.9%-ո վ (42.1±27.6-ի ց մ ի ն չ և 27.4±9.5):

Ց ի տ ի կ ո լ ի ն ի ն եր ա ր կ ու մ ը Ս Շ -ի 30 օր եր ի ը ն թ ա ց ք ու մ կ ա ն խ ու մ Է տ ա գ ն ա պ ի գ ա թ ա ց ու մ ը , ք ա ն ի ո թ ն պ ա ս տ ու մ Է վ եր ը ն շ վ ա ծ ց ու ց ա ն ի շ ն եր ի փ ո փ ո խ ու թ յ ա ն ը Ս Շ -ն հ ա մ ե մ ա տ հ ե տ ն յ ա լ կ եր պ . Բ ա ց թ լ եր ու մ ան ց կ ա ց թ ա ծ ժ ա մ ա ն ա կ ը ա ճ ու մ Է ա վ ե լ ի ք ա ն 6 ա ն գ ա մ (6±8.2-ի ց մ ի ն չ և 38.5±15), ը ն դ հ ա ն ու ը մ ու տ ք եր ի թ ի վ ը ` գ թ ե թ ե 2 ա ն գ ա մ (2±1-ի ց մ ի ն չ և 3.8±1.7), Բ ա ց թ լ եր ի հ ա ճ ա խ ու մ ն եր ի տ ո կ ո ս ը ` 6 ա ն գ ա մ (8,3±16.65%-ի ց մ ի ն չ և 49.45±9,7%), ի ս կ կ ե ն տր ո ն ու մ ան ց կ ա ց վ ա ծ



Ժամանակահատվածը նվազում է 44%-ով (27.4±9.5-ից մինչև 15.3±13,1):



**Նկար 3.3.1.4.** Առնետներին վարքը *F* ԽԼ-թեստում ՍԾ-ից 30 օր անց,  $M \pm SE$

Նշումներ. Control- ստուգիչ խումբ (n=23), HK 30- ՍԾ-ն 30-րդ օր (n=5), HK 30+Cit - ՍԾ-ն 30-րդ օրը ցիտիկոլինի ներարկման պայմաններում (n=6)

\*- $P < 0,05$ , ստուգիչ խմբի համեմատ

\*\*- $P < 0,05$ , HK 30-ի համեմատ

Այսպիսով, կատարված փորձերը վկայում են, որ ցիտիկոլինն օժտված է սուր և քրոնիկ իշեմիայի հետևանքով առնետներին մոտ զարգացող տագնապը կանխարգելելու ունակությամբ: Պատրաստուկի ՍԾ-մբ պայմանավորված խանգարումները շտկելու հատկության ուսումնասիրությունը ցույց տվեց, որ այն կանխում է շարժողական ակտիվության սահմանափակմամբ պայմանավորված տագնապի զարգացումը: Հաշվի առնելով պատրաստուկի որպես էնդոգեն բնույթի միացության անվտանգությունը, կատարված հետազոտությունը

հիմնավորում է վերջինիս կիրառումը  
սակավաշարժապրելակերպովանձանցկողմից:

**3.3.2. Ցիտիկոլիտի ազդեցությունը գլխուղեղի  
լոկալ և քրոնիկիչեմիայով հարուցված  
առնետներին շարժողական կոորդինացիայի  
խանգարումներին վրա**

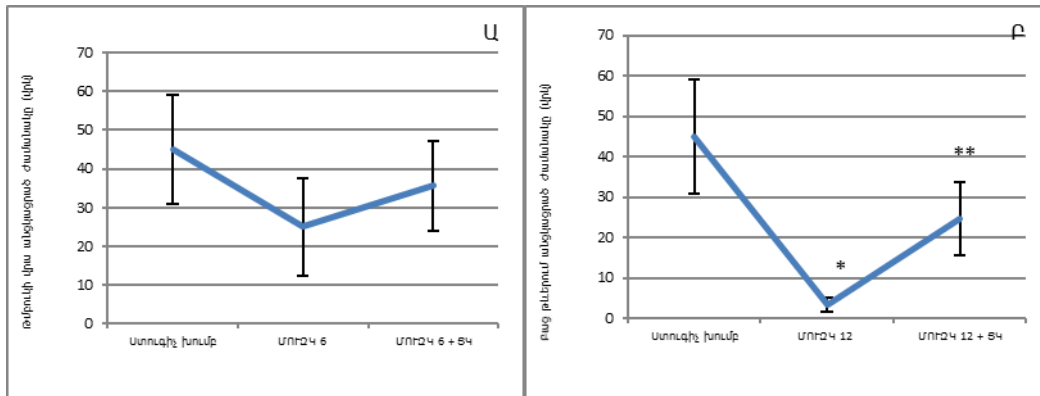
Կենդանիներին շարժողական կոորդինացիան  
իչեմիայի տարբերմոդելներում գնահատվել է «Rota-  
Rod Treadmill» («պտտվող ձող») թեստում՝ ըստ ձողի վրա  
վերջիններին պահվելու ժամանակահատվածի  
(վրկ)՝ մինչև կենդանիներին վայրընկնելը:

Շարժողական կոորդինացիայի  
խանգարումները նկարագրված են ինչպես լոկալ,  
այնպես էլ խրոնիկիչեմիայի պայմաններում (Ivanenko  
Y.P. et al., 2013; Bakumenko I.K. et al., 2014): Կրծողներին մոտմիջին  
ուղեղային զարկերակի միակողմանի  
օկլյուզիայով հարուցված կոորդինացուն  
խանգարումները ի տարբերություն ընդհանուր  
շարժողական ակտիվության, ոչ միայն  
պահպանվում են երկարատև (1-ից մինչև 3ամիս), այլև  
բնորոշվում են վատթարանալու միտումով (Chekhonin V.P.  
et al., 2003): Ուստի շարժողական կոորդինացիայի  
շտկումը տարբերդեղերի ազդեցությամբ կարելի է  
դիտարկել ևս ինչպես վերջիններս բարենպաստ  
ազդեցության ցուցանիշիչեմիկ խանգարումները  
վերացնելու ուղղությամբ:

Ինչպես վկայում են փորձերի այս շարքում  
ստացված տվյալները, միջին ուղեղային  
զարկերակի 6 օր տևողությամբ օկլյուզիան  
բերում է կոորդինացիայի խախտմանը (նկ. 3.3.2.1A),  
ինչը արտահայտվում է առնետներին թմբուկի վրա  
անցկացրած ժամանակի նվազեցմամբ 44,4%-ով  
ելակետային արժեքի համեմատ: Այսպես, եթե մինչև

վիրահատական միջամտությունը առնետների ձողի վրա պահվելու ժամանակը միջինում կազմում էր  $45 \pm 28$  վրկ ( $n=14$ ), ապա ՄՈՒՉԿ-ից 6օր հետո ուսումնասիրվող ցուցանիշը նվազել էր մինչև  $25 \pm 23,7$  վրկ ( $n=4$ ):

Օկլյունզիայի տևողությունը մինչև 12 օր մեծացման պայմաններում պարզվեց, որ ՄՈՒՉԿ-ը ենթարկված առնետների մոտգրանցվում է (ևկ.3.3.2.1B) շարժողական կոորդինացիայի էլավելի խորը արտահայտված տեղաշարժեր, ինչի մասին էվկայում պտտվող ձողի վրա առնետների անկացրած ժամանակի կրճատումը  $92,2\%$ -ով էլակետային արժեքի համեմատ՝ կազմելով  $3,5 \pm 1,9$  վրկ ( $n=4$ ):



**Նկար 3.3.2.1.** Առնետների շարժողական կոորդինացիայի փոփոխությունը ՄՈՒՉԿ-ից 6 և 12 օր անց և ցիտիկոլինի ազդեցությունը (12,5 մգ/կգ դեղաչափով, ն/ո),  $M \pm SE$

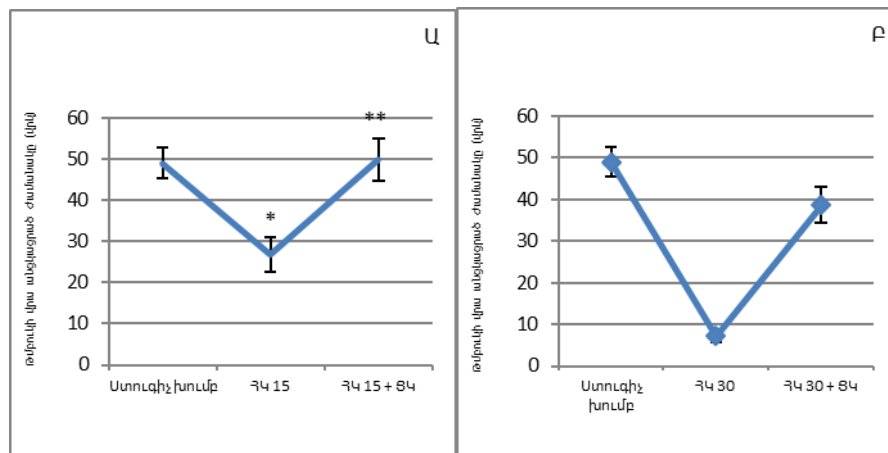
Նշումներ. Ա. Ը-մինչև ՄՈՒՉԿ-ը, MCAO- ՄՈՒՉԿ-ն 6-րդ օր, MCAO+Cit - ՄՈՒՉԿ-ն 6-րդ օրը ցիտիկոլինի ներարկման պայմաններում, B- Ը-մինչև ՄՈՒՉԿ-ը, MCAO- ՄՈՒՉԿ-ն 12-րդ օր, MCAO+Cit - ՄՈՒՉԿ-ն 12-րդ օրը ցիտիկոլինի ներարկման պայմաններում,

\*-  $P < 0,05$ , էլակետային արժեքի համեմատ

\*\* -  $P < 0,05$ : ՄՈՒՉԿ-ն 12-րդ օրվա հետ համեմատ

Ցիտիկոլինի կիրառումը կենդանիների շարժողական կոորդինացիան բարելավելու նպատակով ցույց տվեց, որ դեղամիջոցն օժտված է բավական արտահայտված ազդեցությամբ: Այսպես, օկլյունզիայի պայմաններում ցիտիկոլինի ներարկելուց հետո (6օրերի ընթացքում, ն/ո, օրը 2

անգամ) նկատվում է կենդանիների կոորդինացիայի բարելավում, ինչը արտահայտվում է թմբուկի վրա անցկացրած ժամանակի մեծացմամբ 42,4%-ով ՄՈՒՉԿ-ն համեմատ: Այսպես, եթե մինչև ՄՈՒՉԿ-ը կենդանիների ձողի վրա անցկացրած ժամանակը միջինում կազմում էր  $25 \pm 23,7$  վրկ, ապա օկլյուզիայից 6 օր անց ուսումնասիրվող ցուցանիշը աճել էր մինչև  $35,6 \pm 36,9$  վրկ (n=10): Ցիտիկոլինի շարունակական ներարկումները օկլյուզիայից հետո 12 օրերի ընթացքում նպաստում են կոորդինացիայի էլավելի արտահայտված բարելավմանը, ինչի մասին էվկայում կենդանիների թմբուկի վրա անցկացրած ժամանակի մոտ 7 անգամ մեծացումը: Այսպես, եթե 12 օր տևած իշեմիայի պայմաններում կենդանիների պտտվող թմբուկի վրա գտնվելու ժամանակը նվազել էր կազմելով  $3,5 \pm 1,9$  վրկ, ապա ցիտիկոլինի ներարկման արդյունքում այն աճել էր մինչև  $24,8 \pm 28,75$  վրկ (n=4):



**Նկար**

**3.3.2.2.** Առնետների կոորդինացիայի փոփոխությունը ՍՇ-ից 15 և 30 օր անց և ցիտիկոլինի ազդեցությամբ (12,5 մգ/կգ դեղաչափով, ն/ո),  $M \pm SE$  Նշումներ. A- Control- ստուգիչ խումբ (n=31), HK-15- ՍՇ-ն 15-րդ օր (n=7), HK-15+Cit - ՍՇ-ն 15-րդ օրը ցիտիկոլինի ներարկման պայմաններում (n=10), B- Control- ստուգիչ խումբ (n=31), HK- ՍՇ-ն 30-րդ օր (n=5), HK-Cit - ՍՇ-

և 30-րդ օր ցիտիկոլինի (12,5 մգ /կգ դեղաչափով, ն/ո) ներարկման պայմաններում (n=9)  
 \*- P<0,05՝ ստուգիչ խմբի հետ համեմատ  
 \*\*- P<0,05՝ HK-15-ի հետ համեմատ

ՍՇ-մբ պայմանավորված կոորդինացիոն խանգարումներին ուսումնասիրության ընթացքում տվեց բացահայտել, որ ցիտիկոլինի իշեմիկ խանգարումներով պայմանավորված հետևանքների շտկման ունակությունը ուղեղի քրոնիկ իշեմիզացման պայմաններում ավելի արտահայտված է (նկար 3.3.2.2A, 3.3.2.2B): Այսպես, եթե 15 և 30 օրեր տևողությամբ ՍՇ պայմաններում արձանագրվում է «Rota-Rod Treadmill» թեստում առնետների թմբուկի վրա պահվելու ժամանակի նվազեցում ստուգիչ խմբի համեմատ 45,4%-ով (49,2±19,7-ից մինչև 26,85±11,5) և 85,5%-ով (49,7±19,7-ից մինչև 7,2±3,4) համապատասխանաբար, ապա ցիտիկոլինի կիրառման դեպքում (օրը 2 անգամ 15 և 30 օրերի ընթացքում 12,5 մգ /կգ, ն/ո) նույն ցուցանիշները հաշվարկելիս պարզվեց որ վերջիններիս մեծությամբ գերազանցում են սակավաշարժությամբ պայմանավորված ցուցանիշները՝ համապատասխանաբար 1,5 (29,5±11,5-ից մինչև 49,7±15,5) և 5 անգամ (7,2±3,4-ից մինչև 38,66±12,9):

Ցիտիկոլինի լուկալ և քրոնիկ իշեմիզացված ուղեղի վրա ունեցած ազդեցությունների տարբերության վերաբերյալ ստացված տվյալները պարզ են դառնում մեր կողմից ստացված արդյունքներով մեկնաբանելու շնորհիվ, քանի որ ցիտիկոլինի ուղեղային հյուսվածքի կառուցվածքը պահպանելու արդյունավետությունը սակավաշարժության պայմաններում գերազանցում է պատրաստուկի նմանատիպ ազդեցությանը լուկալ իշեմիկ խանգարումներին պայմաններում:

**3.3.3. Ցիտիկոլիտի ազդեցությունը առնետների հիշողության և սուլցման գործընթացների վրա միջին ուղեղային զարկերակի կապման և սակավաշարժության պայմաններում**

Յետիշեմիկ փոփոխությունները կարևորագույնն է համարվում հիշողության և սուլցման գործընթացի խափանումը, որոնք կլիտիկայում կաթվածից հետո ամենահաճախ հանդիպող շեղումներն են (Al-Qazzaz N.K. et al., 2014): Այսպես, վիճակագրական տվյալները վկայում են, որ սուր իշեմիկ խանգարումներին հետո կախված տարբեր գործոններին 20%-80% հիվանդներին մոտ արձանագրվում են հիշողության և կոգնիտիվ խանգարումներ (Sun J.H. et al., 2014): Սա է պատճառը, որ ներկայումս կիրառվող դեղերի արդյունավետությունը բնութագրելու համար հեղինակները որպես կարևոր ցուցանիշ մատնանշում են կիրառվող միջոցի հիշողությունը վերականգնելու ունակությունը (Neuhaus A.A. et al., 2017):

Ցիտիկոլիտի դրական ազդեցությունը կոգնիտիվ գործընթացների վրա տարբեր ծագման ախտաբանական վիճակների դեպքում նկարագրված է միշարք հետազոտություններում (Jacotte-Simancas A. et al., 2015): Յիմք ընդունելով, որ ուղեղային արյան շրջանառության խանգարումների կարևոր պատճառ է հանդիսանում սակավաշարժ ապրելակերպը ու սուլմնասիրվեց ցիտիկոլիտի ազդեցությունը հիշողության և սուլցման գործընթացների վրա հիպոկիսեզիայի պայմաններում՝ համեմատելով դեղի նմանատիպ ազդեցության հետ ՄՈՒՉԿ մոդելում: Բացի այդ, տվյալ շարքի հետազոտությունները կընդլայնեն հիպոկիսեզիայի հետևանքով զարգացող վարքագծային

խանգարումները մասին ստացված փորձարարական արդյունքները, քանի որ նման ուսումնասիրությունը բացակայում է:

Կենդանիների կոգնիտիվ Ֆունկցիաների գնահատման առավել պարզ և լայն կիրառվող մեթոդներից է համարվում «պասիվ խուսափման պայմանական ռեֆլեքս» թեստը (Буреш Я. и соавт., 1991): Մեթոդը հիմնված է կրծողների ավելի մոլթ տարածքների մոլտք գործելու բնական նախասիրության վրա: Հիշողության ձևավորման ցուցանիշ է հանդիսանում լատենտ ժամանակը, որի ընթացքում կենդանիները «որոշում են կայացնում» մոլթ տարածք մոլտք գործելու մասին՝ պայմանական ռեֆլեքսը ձևավորվելուց հետո (Buccafusco J.J., 2001): Այս մեթոդի առավելություններն են ոչ միայն պարզությունը, ուսուցման արագությունը, արդյունքների վերարտադրելիությունը, այլևն ալ, որ մանիպուլյացիաների հաջորդականությունից կախված հնարավոր է ուսումնասիրել նյութերի ազդեցությունը տարբեր կոգնիտիվ ֆունկցիաների վրա՝ ուսուցման գործընթաց, հմտությունների ձեռք բերում, հիշողական հետքի պահպանում և այլն: Ավելին, ի տարբերություն ակտիվ խուսափման մեթոդներից, որոնց ընթացքում շարժողական ֆունկցիայի խանգարումները կարող են ազդել հետազոտության արդյունքների վրա, այս մեթոդում իշեմիայով հարուցված լոկոմոտոր ակտիվության խաթարումները էական ազդեցություն չեն թողնում կենդանիների մոլթ տարածք մոլտք գործելու վրա և չեն խեղաթյուրում փորձերի վերջնական արդյունքները (Hirakawa M. et al., 1998):

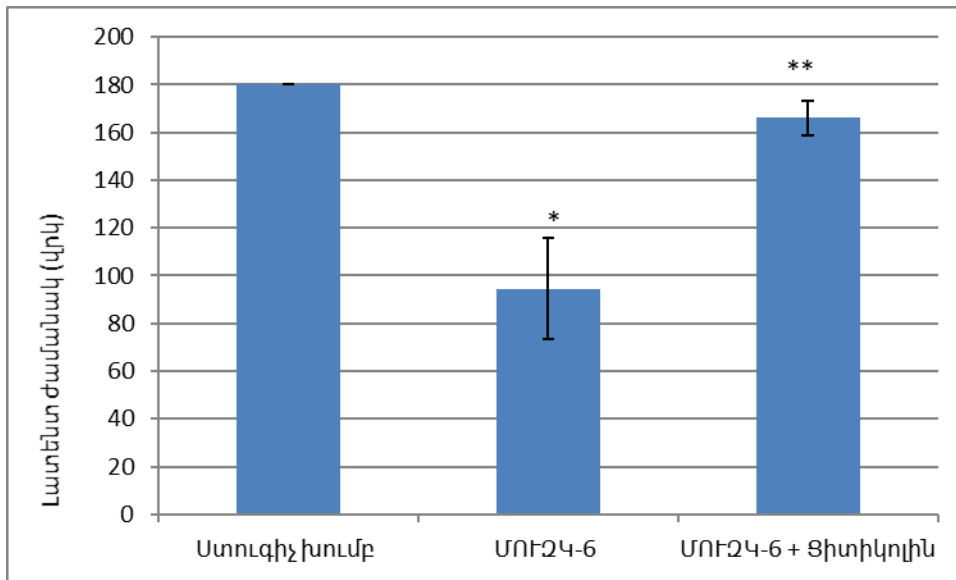
Ցիտիկոլինի ազդեցության ուսումնասիրությունը հիշողության և

նւսուցման գործընթացների վրա իշեմիկ խանգարումների պայմաններում ցույց տվեց, որ պատրաստուկն օժտված է հիշողության խանգարումները կանխելու ունակությամբ ինչպես ՄՈԼՁԿ-ն, այնպես էլ սակավաշարժության պայմաններում:

Փորձերի այս շարքում առնետների մոտ (n=28) նախօրոք ձևավորվել էր պասիվ խուսափման պայմանական ռեֆլեքս, որի ստուգումը իրականացվել էր ռեֆլեքսի ձևավորումից 24 ժամ անց: Ռեֆլեքսը համարվել էր ձևավորված, եթե կենդանիները ուսուցումից հետո 180 վրկ-ի ընթացքում մուտք չէին գործում մութ խցիկ և մնում էին լուսավորված հարթակի վրա: Փորձերում ընդգրկվել են միայն այն կենդանիները, որոնց մոտ ձևավորված էր ռեֆլեքսը: Հիշողական հետքի պահպանումը ստուգվել է ՄՈԼՁԿ-ից 6-րդ և 12-րդ օրերին և ՅԿ-ի 15-րդ ու 30-րդ օրերին չափելով լատենտ ժամանակը, որը կենդանիները անց են կացրել լուսավորված հարթակի վրամինչև մութ խցիկ մուտք գործելը:

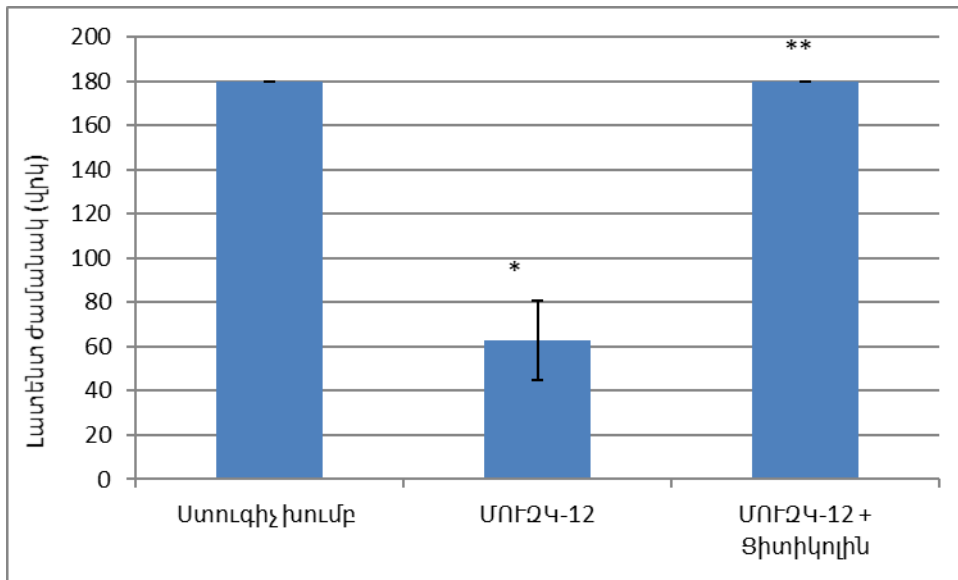
Լոկալ իշեմիայի պայմաններում կենդանիների հիշողությանը և կոգնիտիվ ֆունկցիան հետազոտելու նպատակով առնետները բաժանվել են երկու խմբի՝ փորձարարական և ստուգիչ: Փորձարարական խումբը (n=14) ՄՈԼՁԿ-ն պայմաններում 6 և 12-օրերի ընթացքում օրական 2 անգամ ստացել է ցիտիկոլին 12,5 մգ/կգ դեղաչափով, ն/ո, իսկ ստուգիչ խումբը՝ համարժեք ծավալով և հաճախականությամբ 0,9% նատրիումի քլորիդի լուծույթ:





**Նկար 3.3.3.1.** Առնետներին հիշողությունը ՊԽՊՌ թեստում ՄՈՒՉԿ-ից 6 օր անց և ցիտիկոլինի ազդեցությամբ (12,5 մգ/կգ դեղաչափով, ն/n),  $M \pm SE$ ,  
 \*-P<0,05`ստուգիչ խմբի հետ համեմատ  
 \*\*-P<0,05`ՄՈՒՉԿ-6-ի հետ համեմատ

Փորձերի արդյունքները ցույց տվեցին, որ ՄՈՒՉԿ-ով կենդանիների ստուգիչ խմբի մոտ ճոր դօրը (n=14) գրանցվել է դեպի մոլթիցիկ մոլտք գործելու և Լատենտ ժամանակի զգալի նվազեցում մինչև  $94,6 \pm 78,8$  վրկ (նկ. 3.3.3.1): Լոկալ իշեմիայի 12-րդ օրը (n=14) գրանցված փոփոխությունները էլ ավելի արտահայտված էին` Լատենտ ժամանակը նվազել էր մինչև  $62,8 \pm 67,4$  վրկ (նկ. 3.3.3.2): Ստացված արդյունքները համահունչ են գրականական տվյալների հետ, ըստ որի գլխուղեղի իշեմիկ վնասումը հանգեցնում է հիշողության պահպանման զգալի խանգարման, որն արտահայտվում է ՊԽՊՌ թեստում Լատենտ ժամանակի զգալի նվազեցումով (Романова Г. и Шакова Ф., 2006):



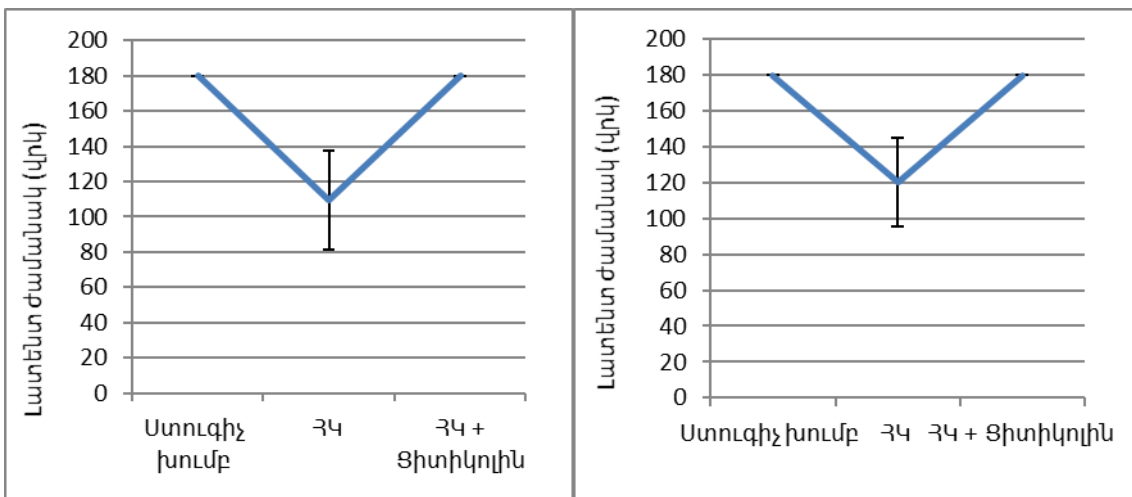
**Նկար 3.3.3.2.** Առնետների հիշողությունը ՊԽՊԹ թեստում ՄՈՒՉԿ-ից 12 օր անց և ցիտիկոլինի ազդեցությամբ (12,5 մգ/կգ դեղաչափով, ն/ո),  $M \pm SE$   
 \* $-P < 0,05$ ՝ ստուգիչ խմբի հետ համեմատ  
 \*\* $-P < 0,05$ ՝ ՄՈՒՉԿ-12-ի համեմատ

Փորձերի արդյունքների վիճակագրական մշակումը ցույց տվեցին, որ օկլյուզիայից հետո ցիտիկոլին ստացող առնետների փորձարարական խմբի մոտ նկատվել է դեպի մոլթ խցիկ մուտք գործելու լատենտ ժամանակի զգալի մեծացում համեմատ ստուգիչ խմբի՝ կազմելով վիրահատական միջամտություններից 6 օր անց  $166 \pm 27,9$  վրկ ( $n=14$ ): Պատրաստուկի ներարկումը մինչև 12 օր շարունակելու պայմաններում գրանցված արդյունքները ցույց տվեցին, որ ցիտիկոլին ստացող բոլոր կենդանիների մոտ ( $n=7$ ) ամբողջությամբ պահպանվել էր մշակված ռեֆլեքսը:

Այսպիսով, ստացված տվյալները հիմք են հանդիսանում պնդելու, որ ցիտիկոլինը կանխում է ոչ միայն հետկաթվածային շարժողական կոորդինացիայի խանգարումները, տափապի զարգացումը, այլև թողնում է բարենպաստ

ազդեցությունը հիշողության և ուսուցման գործընթացի վրա:

Սակավաշարժ ությամբ հարուցված հիշողության խաթարումները ՊԽՊՌ թեստում գրանցելիս պարզվեց, որ հիպոկիսեզիայի ենթարկված կենդանիների մոտ ( $n=34$ ) նկատվում է հիշողության որոշակի կորուստ: Այսպես, 34 15-րդ օրը ստուգիչ խմբի առնետների 40%-ի մոտ գրանցվել է հիշողության խաթարում, որոնց լուսավորված հարթակի վրա անց կացրած լատենտ ժամանակահատվածը նվազել է միջինում մինչև  $109,2 \pm 96,9$  վրկ ( $n=10$ ): 30 օր տևողությամբ հիպոկիսեզիայի ենթարկված առնետների ոչ բոլորի մոտ է նկատվել հիշողության կորուստ՝ հիշողությունը պահպանած կենդանիների թվի տոկոսային հարաբերակցությունը համանաման էր 15 օրյա հիպոկիսեզիայի պայմաններում դիտարկվող նույն ցուցանիշին: Հիշողության կորուստ գրանցված առնետների հարթակի վրա անց կացրած լատենտ ժամանակը նվազել էր մինչև  $120 \pm 82,4$  վրկ ( $n=10$ ) (նկ .3.3.3):



**Նկար 3.3.3.3.** ՊԽՊՌ թեստի արդյունքները 15 օր և 30 օր տևողությամբ 34-ի ենթարկված կենդանիների ստուգիչ խմբում և ցիտիկոլինի (12,5 մգ/կգ դեղաչափով, ն/n) ներարկման պայմաններում,  $M \pm SE$

Թե՛ 15 օր (n=8), և թե՛ 30 օր (n=6) տևողությամբ սակավաշարժուն լիարժեք պայմաններում ցիտիկոլինի կիրառման արդյունքում կենդանիների մոտ դիտվել է հիշողության լիարժեք պահպանում՝ կենդանիները ամբողջ դիտարկման ժամանակահատվածի ընթացքում գտնվել են լուսավորված հարթակի վրա՝ խոլեստիլոլ մոլտք գործել դեպի մոլթխցիկ :

Ստացված փորձերի արդյունքները վկայում են, որ ցիտիկոլինի արդյունավետությամբ շարժողական սահմանափակմամբ հարուցված քրոնիկ իշեմիայի պայմաններում բավական արտահայտված է, ինչը մատնանշում է, որ դեղի կարևոր կիրառման ոլորտ կարող է հանդիսանալ այսօր մեծ վտանգ ներկայացնող սակավաշարժ ապրելակերպով պայմանավորված տեղաշարժերի շտկումը :

### **3.4. Ցիտիկոլի նի ազդեցությունը Լիպոֆոսֆոլիսի քանակական տեղաշարժի վրա հիպոկի նեգիայով հարուցված քրոնիկ իշեմիայի պայմաններում**

Գլխուղեղի հյուսվածքի իշեմիկ վնասման կարևորագույն ախտաբանական մեխանիզմներն են հանդիսանում օքսիդատիվ սթրեսի զարգացումը, որը խթանում է թթվածնի ակտիվ ձևի առաջացումը՝ հանգեցնելով նյարդային բջիջների վնասմանը (Anders B., 2017): Այդ իսկ պատճառով, ներկայումս նյարդապաշտպան միջոցների գնակատման համար կարևոր ցուցանիշ է հանդիսանում դրանց հակաօքսիդանտային հատկությունները (Shirley R. et al., 2014; Cai L. et al., 2017): Սրա օգտին է խոսում նաև այն փաստը, որ կլինիկայում կաթվածի բուժման համար հակաօքսիդանտներին ցուցված արդյունքները բավական հուսալի են (Androfagina O.V. et al., 2015; Stakhovskaya L.V. et al., 2017):

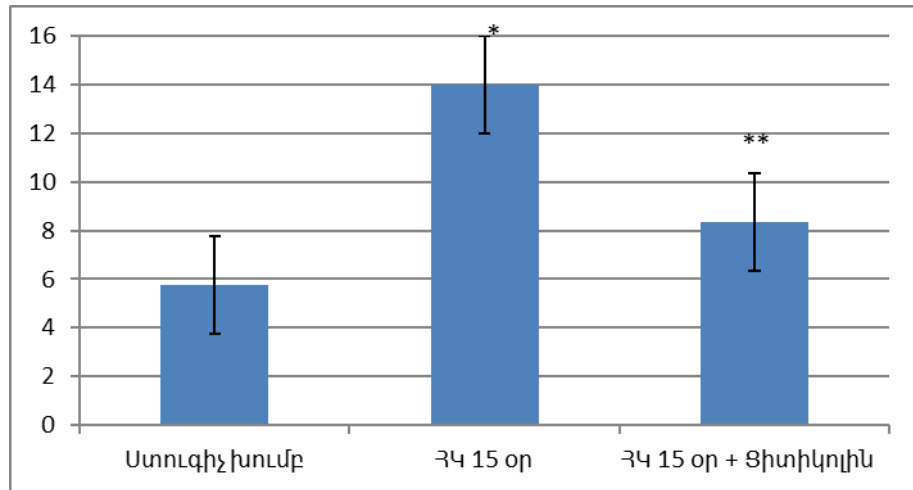
Ինչպես հայտնի է, օքսիդատիվ սթրեսի վերջնական արգասիքներն են հանդիսանում Լիպոֆոսֆոլիսը, որը վերջին տարիներին ակտիվորեն ուսումնասիրվում է հետազոտողների կողմից (Teussink M.M. et al., 2017): Լիպոֆոսֆոլիսը հադիսանալով ծերացման պիգմենտ, որը տարիքի հետ հիմնականում կուտակվում է նյրոցիտներում և կարդիոմիոցիտներում (Terman A. and Brunk U.T., 1998), դիտարկվում է ոչ միայն որպես ծերացման գործընթացի ազդանշան, այլ նաև իշեմիկ տեղաշարժերի մարկեր, քանի որ միշտ էլ հետազոտությունները հաստատել են, որ այն ինքնին կարող է կուտակվել թթվածնի պակասի պայմաններում՝ հանդես գալով որպես վնասող գործոն (Mirzoyan N.R. et al., 2015):

Ելնելով վերոնշյալից և այն փաստից, որ հիպոկի նեգիայի պայմաններում ուղեղային

հյուսվածքում գրանցվում են քրոնիկ իշեմիզացմանը բնորոշ նյութափոխանակային տեղաշարժեր, հետազոտության ներքին հաջորդ շարքում առնետների ուղեղային հյուսվածքում ուսումնասիրվել է ցիտիկոլիսի ազդեցությանը լիպոֆոսֆոլիսի քանակական տեղաշարժերի վրա՝ սակավաշարժության հարուցված քրոնիկ իշեմիայի պայմաններում:

Նշված հետազոտության համար հիմք հանդիսացան նաև գրականության մեջ առկա տվյալները ցիտիկոլիսի հակաօքսիդանտային հատկության ներքին վերաբերյալ, համաձայն որոնց պատրաստում են ուղեղային հյուսվածքում ֆոսֆոլիպիդների սինթեզի խթանմանը, թթվածնի ակտիվ ձևերի քանակի նվազեցմանը, կայունացնում է բջջաթաղանթը, կանխում է ՖԼԱ2-ի ատիվացումը և նվազեցնում է ԱԹ-ի ու ԱՃԹ-ի ձերբագատումը, ինչպես նաև կարգավորում է գլուտաթիոնի սինթեզը, վերականգնում է ֆոսֆատիդիլխոլիսի, սֆինգոմիելինի և կարդիոլիպիների քանակները, նվազեցնում է մալոնային դիալդեհիդի քանակությունը (Adibhatla R.M. and Hatcher J.F., 2003; Salehpour F. et al., 2013; Qian K. et al., 2014):

Հետազոտությանը իրականացնելու նպատակով կենդանիները բաժանվել են երեք խմբերի՝ ստուգիչ ( $n=4$ ), հիպոկիսեզիայի ենթարկված կենդանիներ, որոնք 34-ի պայմաններում ցիտիկոլիսի դեղաչափով և նման հաճախականությամբ ստացել են 0,9% նատրիումի քլորիդի լուծույթ և կենդանիներ, որոնք հիպոկիսեզիայի պայմաններում 15 և 30-օրերի ընթացքում օրական 2 անգամ ն/ո ճանապարհով ստացել են ցիտիկոլիս՝ 12,5մգ/կգ դեղաչափով:

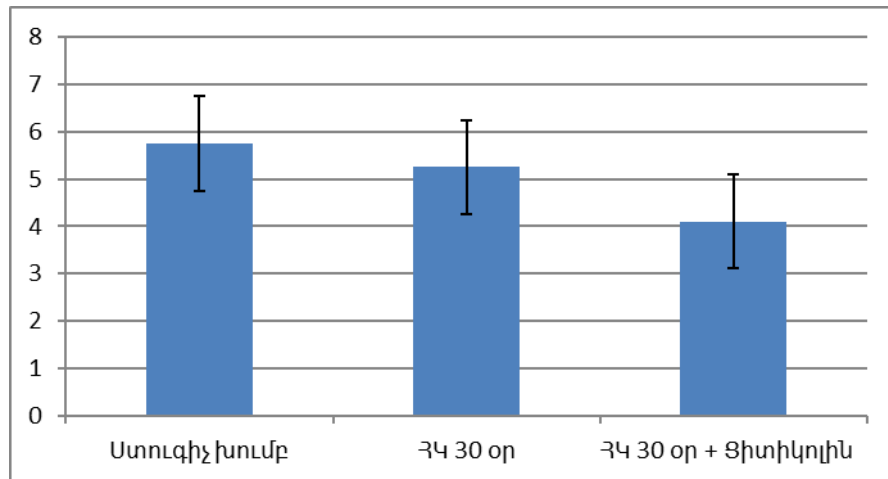


**Նկար 3.4.** *Լիպոֆոսֆոլիպոսոմային քանակակազմի փոփոխությունները (արտահայտված \$ հմ) 15 օրյա ՀԿ պայմաններում և ցիտիկոլինի ազդեցությունը (12,5 մգ/կգ դեղաչափով, ն/ո), M±SD*  
 \* - P < 0,05՝ ստուգիչ խմբի համեմատ  
 \*\* - P < 0,05՝ ՀԿ 15 օրվա համեմատ

Կատարված փորձերի արդյունքները ցույց տվեցին, որ սակավաշարժությունը նպաստում է ուղեղային հյուսվածքում Լիպոֆոսֆոլիպոսոմային կուտակմանը: Այսպես 15 օր տևողությամբ սակավաշարժության պայմաններում գտնված առնետների ուղեղային հյուսվածքում նկատվում է Լիպոֆոսֆոլիպոսոմային քանակի բարձրացում՝ ավելի քան 2,4 անգամ (n=6) (ստուգիչ խմբի համեմատ, որի արժեքը արտահայտված \$ լյունոբեսցիայի ինտենսիվության հարաբերական միավորով (\$ հմ) աճել է 5.75±0.94-ից մինչև 14.0±3.9 (նկ .3.4.1):

Ցիտիկոլինի ներարկումը 15 օր տևողությամբ շարժողական սահմանափակման պայմաններում գտնվող կենդանիների կանխում է Լիպոֆոսֆոլիպոսոմային կուտակումը 40,5%-ով (n=6) (14.0±3.9 \$ հմ -ից մինչև 8,33±1 \$ հմ) ի համեմատ նույն տևողությամբ ՀԿ ենթարկված առնետների խմբի տվյալների:

Այն դեպքում, երբ բրոնխի իշեմիայի ժամանակահատվածը մինչև 30 օր մեծացնելիս Լիպոֆոսֆոլիպոսոմային կուտակումը էապես չէր փոխվել (նկ .3.4.2):



**Նկար 3.4.2.** *Լիպոֆոսֆոլիպիդների քանակական փոփոխությունները (արտահայտված \$ հմ) 30 օրյա ՀԿ պայմաններում և ցիտիկոլինի ազդեցությունում (12,5 մգ/կգ դեղաչափով, ն/ո),  $M \pm SD$*

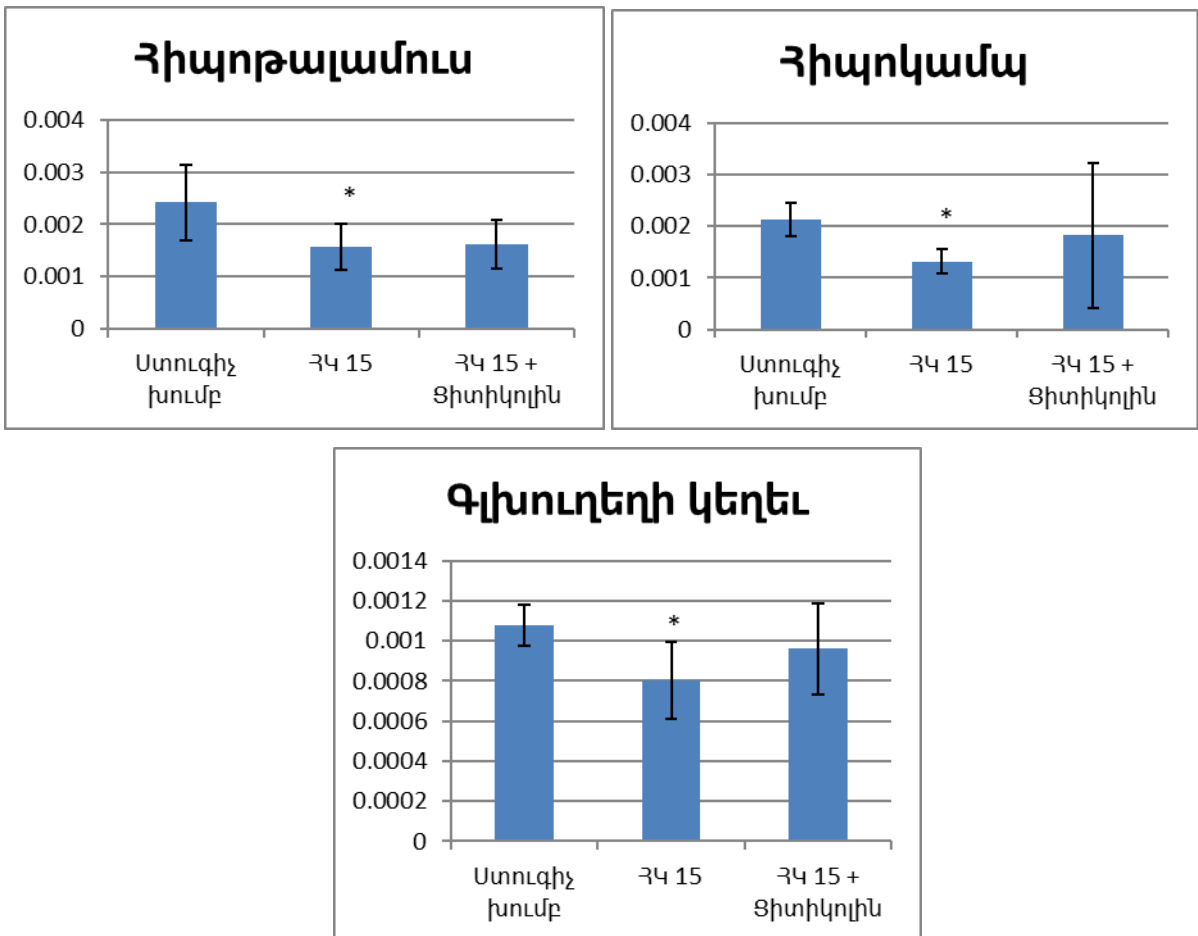
Սակավաշարժուն թյան տևողությունը մինչև 30 օր մեծացնելիս Լիպոֆոսֆոլիպիդների քանակական պարունակության գայտուն տեղաշարժերի րականացված փորձերում չգրանցվեցին: Ուսումնասիրվող մարկերի քանակությունը մի փոքր նվազել էր կազմելով  $5,25 \pm 0,93$  \$ հմ ( $n=4$ ): Նշված պայմաններում ցիտիկոլինի ներարկումը նպաստում էր Լիպոֆոսֆոլիպիդների մակարդակի իջեցմանը մինչև  $4,1 \pm 1,1$  \$ հմ ( $n=6$ ):

Այսպիսով, կատարված հետազոտությունները ցույց տվեցին, որ ուղեղի բրոնխիալ շեմիազանց պայմաններում ցիտիկոլինի նյարդապաշտպան ազդեցության հավանական մեխանիզմներից մեկը կարող է հանդիսանալ պատրաստուկի Լիպոֆոսֆոլիպիդ կուտակումը կանխելու ունակությունը:

**3.5. Սակավաշարժուն թյան պայմաններում ուղեղային հյուսվածքում ԳԱԿԹ-ի քանակական տեղաշարժերը ցիտիկոլինի ազդեցությունում**



Գրականական ակնարկում բերված այսօր շատ հետազոտողների կողմից ընդունված և կլինիկայում փորձարկված ԳԱԿԹ համակարգի ակտիվությունը խթանող դեղերի նյարդապաշտպան ադդեցությունը հիմք հանդիսացավ ուսումնասիրելու ցիտիկոլինի ադդեցությամբ ԳԱԿԹ-ի քանակական տեղաշարժերը: Նշված հետազոտությունը իրականացնելու համար կարևորվեց այն ապացուցված փաստը, որ ցիտիկոլինի նյարդապաշտպան ադդեցության մեխանիզմներից է գլուտամատային էքսայտոտոքսիկականության ընկճումը (Hurtado O et al., 2005):



**Նկար 3.5.1.** ԳԱԿԹ-ի քանակական փոփոխությունները (արտահայտված մկգ/մլ-ով) 15 օրյա ՉԿ պայմաններում և ցիտիկոլինի

ագ դ ե ց ու թ յ ամբ (12,5 մ գ /կ գ դ ե դ ա չ ա փ ո վ , ն /n),  
M±SD

\*-P<0,05՝ ս տ ու ւ գ ի չ խ մ բ ի հ ե տ հ ամ ե մ ա տ

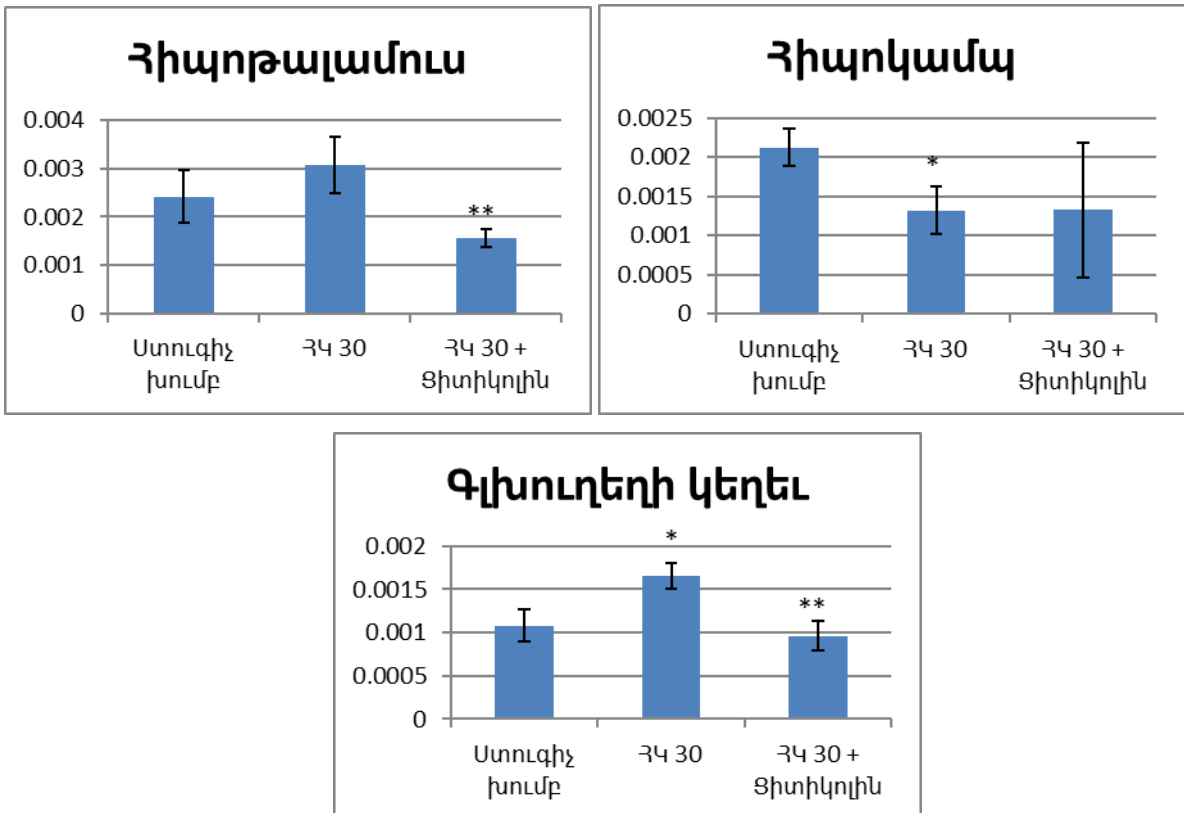
Գ Ա Կ Թ-ի ք ա ն ա կ ա կ ա ն պ ա թ ու ւ ն ա կ ու թ յ ա ն  
փ ո փ ո խ ու թ յ ու ն ն ե թ ը ու ս ու մ ն ա ս ի թ վ ե լ ե ն  
հ ի պ ո կ ի ն ե գ ի ա յ ո վ պ ա յ մ ա ն ա վ ո թ վ ա ծ ու ղ ե դ ի  
ի շ ե մ ի կ տ ե ղ ա շ ա թ ժ ե թ ի պ ա յ մ ա ն ն ե թ ու մ ՝  
հ ի մ ն վ ե լ ո վ ա կ ա դ ե մ ի կ ո ս Վ . Յ ա կ ո բ յ ա ն ի  
ղ ե կ ա վ ա թ ու թ յ ամբ ն ա խ կ ի ն ու մ կ ա տ ա թ վ ա ծ  
հ ե տ ա գ ո տ ու թ յ ու ն ն ե թ ի վ թ ա , ո թ ո ն ք վ կ ա յ ու մ ե ն , ո թ  
ու ղ ե դ ա յ ի ն ա թ յ ու ն ա հ ո ս ք ի խ ա ն գ ա թ մ ա ն  
պ ա յ մ ա ն ն ե թ ու մ ու ղ ե դ ա յ ի ն հ յ ու ս վ ա ծ ք ու մ ն  
գ ա թ կ ե թ ա կ ն ե թ ի պ ա տ ի հ յ ու ս վ ա ծ ք ն ե թ ու մ  
գ թ ա ն ց վ ու մ է Գ Ա Կ Թ-ի ք ա ն ա կ ա կ ա ն  
պ ա թ ու ւ ն ա կ ու թ յ ա ն մ ե ծ ա ց ու մ ՝ հ ա ն գ ե ց ն ե լ ո վ  
կ ո լ ա տ ե թ ա լ ա թ յ ու ն ա հ ե ս ք ի խ թ ա ն մ ա ն ը , ո թ ը  
կ ո մ պ ե ն ս ա ց ն ու մ է ու ղ ե դ ա յ ի ն հ ե մ ո դ ի ն ա մ ի կ ա յ ի  
խ ա ն գ ա թ ու մ ն ե թ ը (Мирзоян С.А. и Акопян В.П., 1967):

Գ Ա Կ Թ-ի ք ա ն ա կ ա կ ա ն պ ա թ ու ւ ն ա կ ու թ յ ու ն ը  
ո թ ո շ վ ե լ է ու ղ ե դ ի հ ե տ ն յ ա լ կ ա ռ ու յ ց ն ե թ ու մ ՝  
հ ի պ ո թ ա լ ա մ ու ս , հ ի պ ո կ ա մ պ , կ ե ղ ն :  
Յ ե տ ա գ ո տ ու թ յ ու ն ն ե թ ի ա թ յ ու ն ք ն ե թ ը ց ու յ ց  
տ վ ե ց ի ն , ո թ Գ Ա Կ Թ-ի ք ա ն ա կ ու թ յ ու ն ը ու ղ ե դ ա յ ի  
հ յ ու ս վ ա ծ ք ու մ հ ի պ ո կ ի ն ե գ ի ա յ ի պ ա յ մ ա ն ն ե թ ու մ  
մ ի ա տ ե ս ա կ չ է փ ո փ ո խ վ ու մ ՝ կ ա խ վ ա ծ գ լ խ ու ղ ե դ ի  
կ ա ռ ու յ ց ն ե թ ի ց : 15 օ թ տ ն ո ղ ու թ յ ամբ Յ Կ-ի  
հ ե տ ն ա ն ք ո վ գ թ ա ն ց վ ե լ է Գ Ա Կ Թ-ի ք ա ն ա կ ու թ յ ա ն  
ն վ ա գ ե ց ու մ ու ղ ե դ ի թ ո լ ո թ ն շ վ ա ծ կ ա ռ ու յ ց ն ե թ ու մ  
(n=9):

Ի ն չ պ ե ս վ կ ա յ ու մ ե ն վ ի ճ ա կ ա գ թ ա կ ա ն մ շ ա կ մ ա ն  
ա թ յ ու ն ք ն ե թ ը ա ռ ա վ ե լ ա թ տ ա հ ա յ տ վ ա ծ է  
հ ի թ ա լ ա մ ու ս ի ն հ ի պ ո կ ա մ պ ի Գ Ա Կ Թ-ս ի ն թ ե գ ո ղ  
հ ա մ ա կ ա թ գ ը , ո թ տ ե ղ ու ս ու մ ն ա ս ի թ վ ո ղ ն յ ա թ դ ա փ ո -  
խ ա դ թ ի չ ի ք ա ն ա կ ը ն վ ա գ ե լ է թ մ ի ն չ ն 34,85% (0,002416  
մ կ գ /մ լ -ի ց մ ի ն չ ն 0,001574 մ կ գ /մ լ ) ն 37,71% (0,002124 մ կ գ /մ լ -

ից մինչև 0,001323 մկգ/մլ) համապատասխանաբար : Գլխուղեղի կեղևում գրանցվել է ԳԱԿԹ-ի քանակական պարունակության իջեցում մինչև 25,78% (0,001082 մկգ/մլ -ից մինչև 0,000803 մկգ/մլ) (նկ. 3.5.1): Նշված փոփոխությունները բերված են ստուգիչ խմբի համեմատ (n=5): Ցիտիկոլինի 15 օրյա տևողությամբ ներարկման դեպքում հիպոկիսեդիայի պայմաններում գրանցվեց (n=11), դեղի սակավաշարժությունը պայմանավորված ԳԱԿԹ-ի նվազեցումը կանխելու ունակությունը: Հիպոկամպում և գլխուղեղի կեղևում հիպոկիսեդիայի պայմաններում նկատվող ԳԱԿԹ-ի պարունակության անկումը ցիտիկոլինը կանխում է 37,19%-ով (0,001323 մկգ/մլ -ից մինչև 0,001815 մկգ/մլ) և 19,67%-ով (0,000803 մկգ/մլ -ից մինչև 0,000961 մկգ/մլ):

Ինչ վերաբերում է հիպոթալամում արձանագրված ԳԱԿԹ-ի քանակական փոփոխություններին, ապա այստեղ պատրաստուկի ազդեցությամբ իշեմիկ փոփոխություններին առանձնակի տարբերություններ չեն նկատվեցին:



**Նկար 3.5.2.** ԳԱԿԹ-ի քանակական փոփոխությունը (արտահայտված մկգ/մլ-ով) 30 օրյա ՅԿ պայմաններում և ցիտիկոլինի ազդեցությունը (12,5 մկգ/կգ դեղաչափով, ն/ո),  $M \pm SD$

\*- $P < 0,05$ ՝ ստուգիչ խմբի հետ համեմատ

\*\* - $P < 0,05$ ՝ ՅԿ 30-ի հետ համեմատ

Սակավաշարժուն ժամանակահատվածը մինչև 30 օր մեծացնելիս ԳԱԿԹ-ի քանակական փոփոխությունները նույնպես փոխվում է նկատվում է ուսումնասիրվող ամինաթթվի քանակական աճ (n=5)՝ հիպոթալամոսում և գլխուղեղի կեղևում համապատասխանաբար 26,82%-ով (0,002416 մկգ/մլ-ից մինչև 0,003064 մկգ/մլ) և 52,49%-ով (0,001082 մկգ/մլ-ից մինչև 0,00165 մկգ/մլ) ստուգիչ խմբի համեմատ (n=5) (նկ. 3.5.2.): Իսկ հիպոկամպում գրանցվել է ԳԱԿԹ-ի քանակության նվազում մինչև 38% (0,002124 մկգ/մլ-ից մինչև 0,001316 մկգ/մլ) կենդանիների նույն խմբի համեմատ:

30 օրյա հիպոկիսեզիայի պայմաններում ցիտիկոլինի ամենօրյա ներարկումը օրական երկու անգամ (12,5 մկգ/կգ դեղաչափով) (n=13) հիպոթալամոսում և գլխուղեղի կեղևում էլ ավելի է իջեցնում ԳԱԿԹ-ի մակարդակը նվազեցնելով այն մինչև 48,89% (0,003064 մկգ/մլ-ից մինչև 0,001566 մկգ/մլ) և 41,69% (0,00165 մկգ/մլ-ից մինչև 0,000962 մկգ/մլ) համապատասխանաբար համեմատ նույն տևողությունը ՍՇ ենթարկված կենդանիների խմբի տվյալների: Հիպոկամպում սակավաշարժուն պայմանավորված ԳԱԿԹ-ի քանակական անկման վրա ցիտիկոլինը ունի ազդեցություն և չցուցաբերեց:

## ԱՄՓՈՓՈՒՄ

Ժամանակակից բժշկություն մեջ իր ուրույն տեղն ունի առողջ մարդու \$արմակուղի գիան՝ որպես կարևոր ուղղություն նվիրված նոր տեխնոլոգիաների զարգացման հետևանքով սակավաշարժ ապրելակերպի արդյունքում առաջացող խանգարումների կանխմանը (Bruns D.R. and Walker L.A., 2018): Հայտնի է, որ բացի հենաշարժական համակարգի խաթարումներից սակավաշարժությունը կարևոր ռիսկի գործոն է հանդիսանում նաև ուղեղի արյան շրջանառության խանգարումների և կաթվածի զարգացման համար, որոնց կանխումը էլ ավելի կարևորվում է, եթե հաշվի առնել, որ ինսուլինի բուժման և դրա հետևանքների վերացման նպատակով այսօր կլինիկայում կիրառվող դեղաբանական միջոցների կիրառումը գրեթե չի պսակվում հաջողությամբ (Seung-Hoon L., 2017; Karsy M. et al., 2017):

Ակադեմիկոս Հակոբյանի ղեկավարությամբ փորձարարական պայմաններում կատարված ուսումնասիրությունները բացահայտել են, որ սակավաշարժության պայմաններում զարգանում են փոփոխություններ, որոնք բնորոշ են քրոնիկ իշեմիկացմանը (Hakobyan V.P. and Melkonyan K.V., 2002): Հետևաբար սակավաշարժությամբ պայմանավորված տեղաշարժերը կանխելու և շտկելու համար կարևորվում են այնպիսի միջոցներ, որոնք օժտված են ուղեղային արյան շրջանառությունը խթանելու, նյութափոխանակային տեղաշարժերը շտկելու և իշեմիկ խանգարումների հետևանքով զարգացող հոգեկարգաբանական հետևանքները վերացնելու ունակությամբ: Ընդ որում, այս նպատակների համար առավել կարևորվում են

Է ն դ ո գ Ե ն ծ ա գ մ ա ն մ ի ա գ ո ւ թ յ ո ւ ն ն Ե ր ը , և հ ա տ կ ա պ Ե ս ա յ ն պ ի ս ի ն ն Ե ր ը , ո ր ո ն ք հ ա մ Ե մ ա տ ա ք ա ր ա ն վ տ ա ն գ Ե ն և օ ժ տ վ ա ծ Ե ն հ ա կ ա օ ք ս ի դ ա ն տ ա յ ի ն ա գ դ Ե ց ո ւ թ յ ա մ ք , Է ն Ե ր գ Ե տ ի կ փ ո խ ա ն ա կ ո ւ թ յ ո ւ ն ը ք ա ր Ե Լ ա վ ո դ ո ւ ն ա կ ո ւ թ յ ա մ ք , ն յ ա ր դ ա ռ Ե գ Ե ն Ե ր ա տ ի վ հ ա տ կ ո ւ թ յ ա մ ք :

Ա յ ս ա մ Ե ն ը հ ի մ ք հ ա ն դ ի ս ա ց ա վ ո ւ ս ո ւ մ ն ա ս ի ր Ե Լ ո ւ ց ի տ ի կ ո Լ ի ն ը (Յ Դ Ֆ -խ ո Լ ի ն ) ` ո ր պ Ե ս ս ա կ ա վ ա շ ա ր ժ ո ւ թ յ ա մ ք պ ա յ մ ա ն ա վ ո ր վ ա ծ ո ւ դ Ե դ ի ի շ Ե մ ի կ խ ա ն գ ա ր ո ւ մ ն Ե ր ի շ տ կ մ ա ն պ ո տ Ե ն ց ի ա Լ մ ի ջ ո ց : Ն մ ա ն ը ն տ ր ո ւ թ յ ո ւ ն ը պ ա յ մ ա ն ա վ ո ր վ ա ծ Ե ր դ Ե դ ի Ֆ ա ր մ ա կ ո դ ի ն ա մ ի կ ա կ ա ն և Ֆ ա ր մ ա կ ո կ ի ն Ե տ ի կ ա կ ա ն

ա ռ ա ն ձ ն ա հ ա տ կ ո ւ թ յ ո ւ ն ն Ե ր ո վ : Չ ա ն դ ի ս ա ն ա Լ ո վ խ ո Լ ի ն ի և ց ի տ ի դ ի ն ի Ե թ Ե ր ` Յ Դ Ֆ -խ ո Լ ի ն ը , ա ն կ ա խ ն Ե ր մ ո ւ ծ մ ա ն ո ւ դ ո ւ ց հ ի դ ր ո Լ ի գ ի ա ր դ յ ո ւ ն ք ո ւ մ տ ր ո հ վ ո ւ մ Ե ց ի տ ի դ ի ն ի և խ ո Լ ի ն ի , ո ր ո ն ք հ Ե շ տ ո ւ թ յ ա մ ք թ ա փ ա ն ց ո ւ մ Ե ն հ Ե մ ա տ ո Ե ն ց Ե Ֆ ա Լ ի կ պ ա տ ն Ե շ ը և Ե Լ ա ն յ ո ւ թ Ե ն հ ա ն դ ի ս ա ն ո ւ մ ա ց Ե տ ի Լ խ ո Լ ի ն ի և Ֆ ո ս Ֆ ո Լ ի պ ի դ ն Ե ր ի ս ի ն թ Ե գ ի հ ա մ ա ր (Krupinski J. et al., 2012): Ի ն չ պ Ե ս փ ո ր ձ ա ր ա ր ա կ ա ն հ Ե տ ա գ ո տ ո ւ թ յ ո ւ ն ն Ե ր ո վ , ա յ ն պ Ե ս Ե Լ կ Լ ի ն ի կ ա կ ա ն ո ւ ս ո ւ մ ն ա ս ի ր ո ւ թ յ ո ւ ն ն Ե ր ո վ հ ա ս տ ա տ ա վ ա ծ Ե , ո ր ց ի տ ի կ ո Լ ի ն ը Լ ո կ ա Լ ի շ Ե մ ի կ խ ա ն գ ա ր ո ւ մ ն Ե ր ի պ ա յ մ ա ն ն Ե ր ո ւ մ ց ո ւ ց ա ք Ե ր ո ւ մ Ե ն յ ա ր դ ա պ ա շ տ պ ա ն , ն յ ա ր դ ա մ ո դ ո Լ Լ յ ա տ ո ր , ն յ ա ր դ ա ռ Ե գ Ե ն Ե ր ա տ ի վ հ ա տ կ ո ւ թ յ ո ւ ն ն Ե ր (Adibhatla R.M. and Hatcher J.F., 2005; Jacotte-Simancas A. et al., 2015):

Ց ի տ ի կ ո Լ ի ն ի ա գ դ Ե ց ո ւ թ յ ա ն ո ւ ս ո ւ մ ն ա ս ի ր մ ա ն հ ա մ ա ր փ ո ր ձ ա ր ա ր ա կ ա ն ս ա կ ա վ ա շ ա ր ժ ո ւ թ յ ա ն պ ա յ մ ա ն ն Ե ր ո ւ մ գ ն ա հ ա տ վ Ե ց դ ր ա ա գ դ Ե ց ո ւ թ յ ո ւ ն ը հ ի պ ո կ ի ն Ե գ ի ա յ ո վ հ ա ր ո ւ ց վ ա ծ ո ւ դ Ե դ ա յ ի ն ա ր յ ա ն շ ր ջ ա ն ա ռ ո ւ թ յ ա ն , մ Ե տ ա ք ո Լ ի գ մ ի և վ ա ր ք ա գ ծ ա յ ի ն շ Ե դ ո ւ մ ն Ե ր ի վ ր ա ` հ ա մ Ե մ ա տ Ե Լ ո վ ն մ ա ն ա տ ի պ

փոփոխությունները հետևողական իշխման խանգարումները դեպքում:

Կատարված փորձերը վկայում են, որ ցիտիկոլինը օժտված է տեղային ուղեղային արյունահոսքը խթանելու հատկությամբ, ինչը հաստատվել է ինչպես նորմալում, այնպես էլ ուղեղի իշխման խանգարումները պայմաններում՝ հարուցված ընդհանուր քնային զարկերակի կապումով և տարբեր տևողությամբ ՍԾ փորձարարական մոդելում:

Այսպես, պատրաստուկի միանվագ և/ն երարկումը 12,5 մգ/կգ դեղաչափով ուղեկցվում է ուղեղի կեղևի տեղային արյունահոսքի աճով, որն իր առավելագույն արժեքին է հասնում դեղի ներմուծումից 60 րոպե անց՝ գերազանցելով սկզբնական արժեքը 18,9%-ով: Ընդ որում, պատրաստուկը ավելի արտահայտված է խթանում ուղեղի արյան մատակարարումը վերջինիս խաթարման պայմաններում: Այս մասին են վկայում թե՛ սակավաշարժ ությամբ, թե՛ ընդհանուր քնային զարկերակի կապմամբ հարուցված իշխման խանգարումները պայմաններում ստացված արդյունքները: Պարզվեց, որ ցիտիկոլինի ներարկումը 15 օրյա հիպոկիսեզիայի ենթարկված կենդանիներին (օրական երկու անգամ) նպաստում է ուղեղային արյունահոսքի խթանմանը, որի առավելագույն արժեքը գրանցվում է 60-րդ րոպեին (28,4%-ով աճելով ելակետային արժեքի համեմատ)՝ պահպանվելով նշված մակարդակի վրա ավելի քան 90 րոպեներ ընթացքում: Սակավաշարժ ության տևողությունը մինչև 30 օր մեծացնելիս ցիտիկոլինի ազդեցությամբ գրանցված արյան հոսքի արժեքը պատրաստուկի ներմուծումից 70 րոպե անց գերազանցում է ելակետային ցուցանիշը

36,2%-ով՝ մնալով անփոփոխ ավելի քան 2 ժամվա ընթացքում:

Ուղեղային արյունահոսքի ուսումնասիրությունները ուղեղի արյան շրջանառության սուր խանգարումների պայմաններում՝ մակածված աջ ընդհանուր քնային զարկերակի կապումով փաստեցին, որ ցիտոկոլինը այս պարագայում ևս բարելավում է կենդանիների տեղային ՈւԱԾ-ը: Ընդ որում, եթե նորմալ պայմաններում դեղի ներմուծումը ուղեկցվում է ուղեղային արյան մատակարարման աճով ընդամենը 18,9%-ով, ապա աջ քնային զարկերակի կապումով պայմանավորված արյան հոսքի մոտ 20%-ով նվազեցման պայմաններում ցիտոկոլինը ներարկումից արդեն իսկ 5 րոպե հետո սկսում է խթանել ուղեղային արյան հոսքը, որի արժեքը ազդեցության 80-րդ րեպեին հասնում և գերազանցում է ՈւԱԾ-ի ելակետային արժեքը 21,1%-ով: Չարկ է նշել, որ ցիտոկոլինի նշված ազդեցությունները չեն ուղեկցվում առնետների համակարգային ճնշման և սրտի կծկման հաճախականության որևէ զգալի փոփոխություններով:

Ցիտոկոլինի սուր և քրոնիկ իշեմիզացման պայմաններում ուղեղային արյան շրջանառությունը խթանելու մեր կողմից հայտնաբերված հատկությունը հիմք հանդիսացավ ուսումնասիրելու պատրաստուկի արդյունավետությունը սակավաշարժության և լոկալ իշեմիկ խանգարումների դեպքում զարգացող ուղեղային հյուսվածքի կառուցվածքային փոփոխությունների վրա:

Կատարված փորձերը պարզաբանեցին, որ և՛ ՄՈՒՉԿ-ով հարուցված գլխուղեղի լոկալ իշեմիայի, և՛ հիպոկիսեզիայով պայմանավորված



ուղեղային հյուսվածքի քրոնիկ իշեմիզացման պայմաններում ուսումնասիրվող պատրաստուկի կիրառումը մեղմում է նշված մոդելներին բնորոշ մորֆոլոգիական տեղաշարժերը, ընդ որում գրանցվող փոփոխություններին արտահայտված ությունը կախված է իշեմիկ խանգարումների տևողությունից:

Այսպես, 15 օր տևողությամբ սակավաշարժ ության պայմաններում կենդանիների գլխուղեղի մորֆոլոգիական հետազոտությունը ցույց տվեց, որ գլխուղեղի տարբեր հատվածների հյուսվածքաբանական կտրվածքներում նկատվում է նեյրոցիտների պերիկարինի ապաճում, էոզինոֆիլիա, կենտրոնական քրոմատոլիզի օջախներ աքսոնալ ռեակցիայով, միկրոգլիայի պրոլիֆերացիա, դենտրիտային էլուստների խտություն արտահայտված նվազեցում, մազանոթների դատարկում, թելիկների դեմիելինիզացում: 30 օրյա հիպոկիսեզիայի պայմաններում նկատվում է վերոնշյալ փոփոխությունների խորացում, ներառյալ նեյրոցիտների շարունակվող դեգեներատիվ փոփոխությունների \$ոնի վրա՝ քանոտիկ օլիգոդենտրոլիզ և թելիկների շարունակվող դեմիելինիզացում:

Ցիտիկոլիսի կիրառումը նշված մոդելի պայմաններում ցույց տվեց, որ դեղն օժտված է արտահայտված նյարդապաշտպան ազդեցությամբ: Պատրաստուկի ներարկումը 15 օրյա հիպոկիսեզիայի ենթարկված կենդանիներին սակավաշարժ ության անբողջ ընթացքում օրական երկու անգամ հաշվարկված դեղաչափով ուղեկցվում է թեև հիպոկամպի և թալամուսի նեյրոցիտների բազոֆիլիանով՝ սատելիտոզի ախտանշաններով, սակայն եզակի ատրոֆիայի

ենթարկված նեյրոցիտների առկայությունը՝  
գրանուլոցիտոզային դեգեներացիայի  
ախտանշաններով: Ներկման ժամանակ  
հայտնաբերվել են պահպանված խոռոչամբ  
դենտրիտային ելուստներ՝ առանց թելիկների  
դեմիելինիզացիայի նշանների և մազանոթների  
արտահայտված պրոլիֆերացիայի: Պատրաստուկի  
ներմուծումը շարունակելով մինչև 30 օր հիպոկի-  
նեզիայի պայմաններում, պարզվեց, որ գրանցվում  
են 15 օրերի ընթացքում դեղի կիրառման  
արդյունքում գրանցված համանման  
փոփոխություններ՝ ինչը մատնանշում է, որ  
ցիտիկիլինը բարելավում է նաև ուղեղային  
հյուսվածքի կառուցվածքային ավելի խորը  
արտահայտված տեղաշարժերը:

Ցիտիկոլինի ուղեղային հյուսվածքը իշեմիկ  
խանգարումներից պաշտպանելու ունակությունը  
հաստատվեց նաև ևրկալ իշեմիայի  
պայմաններում՝ հարուցված միջին ուղեղային  
զարկերակի կապումով: Այսպես, ՄՈՒՉԿ-ից 6 օր անց  
ևրկալ իշեմիան իպսիլատերալ կիսագնդի կեղևի *CPU*,  
*GP* հատվածներում ուղեկցվում է ատրոֆիկ  
փոփոխություններով և նեյրոնների պիկնոզի,  
ապոպտոզի նշաններով: Վերոնշյալ հատվածի  
ենթակեղևային մասում դիտարկվել են դիստրոֆիկ  
փոփոխություններ, առանձին բջիջների նեկրոզ և  
նեկրոբիոզ: 6 օր ցիտիկոլին ստացած կենդանիների  
փորձարարական խմբում գրանցվել է գլխուղեղի  
հյուսվածքային կառուցվածքի նշված  
տեղաշարժերի համեմատական վերականգնում:  
Կենդանիների իպսիլատերալ կիսագնդի ենթա-  
կեղևային հատվածում թեև առկա է գլխալ  
բջիջների պրոլիֆերացիա, սակայն նկատվել է  
ուղեղի մազանոթների սիմետրիկ հիպերեմիա և  
իպսիլատերալ կեղևի պիկնոզ:

12 օր տևողությամբ օկլյուզիայի պայմաններում, երբ ի պատասխան իշեմիայի իպսիլատերալ կիսագնդում նկատվում է գլխուղեղի կեղևի նեկրոզ Par1 և Cg1 դաշտերում, \$րոնտալ ամիգդալոիդային հատվածում՝ հեմոսիդերոզ, CPU և CP արտաքին պատիճում գլիալ կոպիտ սպիների ձևավորում, ինչպես նաև արտահայտված երակային անոթային դիստոնիա, ցիտիկոլիսի կիրառումը ուղեկցվում է ձախ կիսագնդի CPU, GP հատվածներում արտահայտված գլիոզոզ և անոթների պրոլիֆերացիանով՝ առանց կոպիտ սպիացման և անոթային խանգարումների, ինչպես նաև ձախ կիսագնդի Par1 և Cg1 դաշտերի նեյրոնների վնասման:

Ցիտիկոլիսի իշեմիկ խանգարումները կանխելու ունակությամբ հաստատեցին դեղի կողմից քրոնիկ և լոկալ իշեմիկ խանգարումներով պայմանավորված կոգնիտիվ, վարքագծային, շարժողական, կոորդինացիոն և այլ տեղաշարժերը շտկելու հատկությունը:

Կենդանիների վարքագծային ուսումնասիրությունները կատարվել են շարժողական ակտիվությամբ համեմատաբար մոտ կենդանիների կիրառմամբ՝ հաշվի առնելով, որ տարբեր շարժողական ակտիվություն ունեցող կենդանիները հոլզային-սթրեսային ազդակների հանդեպ ցուցաբերում են տարբեր պատասխան ռեակցիա: Փորձերի իրականացման նպատակով «Բաց դաշտ» թեստի օգնությամբ ընտրվել են բարձր և միջին շարժողական ակտիվությամբ առնետները, որոնց ընդհանուր շարժողական ակտիվությունը 15-ից բարձր էր (Seredenin SB et al., 2002):

Վարքագծային ռեակցիաների ուսումնասիրությունը փորձարարական կենդանիների մոտ ցուցաբերվեց, որ 15 և 30 օր տևողությամբ

ՍԾ-ն պայմաններում առնետներին մոտակատվում է տագնապի զարգացում, որը արտահայտվում է ԲԽԼ թեստում նրանց վարքը բնութագրող վերոնշյալ ցուցանիշների փոփոխությամբ: ՍԾ-ն տևողությամբ մեծացմանը զուգընթաց այս ցուցանիշների փոփոխությունը էլ ավելի էր արտահայտվում:

Կենդանիներին ցիտիկոլինի 12,5մգ/կգ դեղաչափով ն/ո, օրը 2անգամյա ներարկումը 15օրյա սակավաշարժության պայմաններում բերում է ԲԽԼ-թեստում առնետների վարքը բնութագրող ցուցանիշների հետևյալ փոփոխությունների. բաց թւերում կենտրոնում կենդանիներին անցկացրած ժամանակը աճել էր գրեթե 3անգամ, իսկ ընդհանուր շարժողական ակտիվությունը նվազել է 29.4%-ով, ինչը հավանաբար պայմանավորված է պատրաստուկի ընդհանուր հանգստացնող ազդեցությամբ:

Ցիտիկոլինի ներարկումը ՍԾ-ն 30 օերի ընթացքում ուղեկցվում է էլ ավելի արտահայտված տագնապամարիչ ազդեցությամբ. բաց թւերում անցկացրած ժամանակը և բաց թւերի հաճախումների տոկոսը աճում են ավելի քան 6անգամ, ընդհանուր մուտքերի թիվը՝ գրեթե 2անգամ, իսկ կենտրոնում անցկացված ժամանակահատվածը նվազում է 44%-ով:

Կենդանիների վարքագծային ռեակցիաների ուսումնասիրությունները հաստատեցին, որ ցիտիկոլինը կանխում է տագնապի զարգացումը նաև լոկալ իշեմիկ խանգարումների պայմաններում: ՄՈԻ 24-ը զուգահեռ ցիտիկոլինի 12,5մգ/կգ դեղաչափով ն/ո, օրը 2 անգամյա ներարկումը հանգեցնում է ԲԽԼ-ում կենդանիների վարքը բնութագրող բոլոր հիմնական ցուցանիշների բարելավմանը, ընդ որում առավել արտահայտված էր դեղի ազդեցությունը կենդանիներին կենտրոնում անցկացված ժամանակահատվածի և բաց թւերի հաճախումների տոկոսի վրա ինչպես 6,

այնպես էլ 12 օր տևողությամբ օկլյուզիայի պայմաններում:

Համեմատելով ցիտիկոլինի տագնապը կանխելու հատկությունը քրոնիկ և լոկալ իշեմիայի պայմաններում, կարելի է եզրակացնել, որ դիտարկված տարբերությունները կրում են, ոչ միայն քանակական այլ նաև որակական բնույթ: Այսպես, եթե սակավաշարժության պայմաններում պատրաստուկի ազդեցությունը ավելի արտահայտված է «բոլն» անքսիոլիտիկ ցուցանիշի անդիսացող բացթևերում անցկացրած ժամանակի և բացթևեր մուտքերի տոկոսի վրա, ապա լոկալ իշեմիայի պայմաններում ցիտիկոլինը անհամեմատ ավելի ընդգծված բարելավում է հետազոտական ակտիվությունը, մեծացնելով կենդանիների կենտրոնում անցկացրած ժամանակը:

Ցիտիկոլինի ազդեցության ուսումնասիրումը իշեմիկ խանգարումներով պայմանավորված շարժողական կոորդինացիայի տեղաշարժերի վրա ցույց տվեց, որ պատրաստուկի ներմուծումը նպաստում է ինչպես միջին ուղեղային զարկերակի օկլյուզիայով, այնպես էլ ՅԿ-ով պայմանավորված շարժողական հավասարակշռության խանգարումների բավական արտահայտնած կանխմանը: «Rota-Rod Treadmill» («պտտվող ձող») թեստի պայմաններում արդյունքները վկայում են, որ ստացված ցիտիկոլինի իշեմիկ խանգարումներով պայմանավորված հետևանքների շտկման ունակությունը ուղեղի քրոնիկ իշեմիզացման պայմաններում մոտերկու անգամ ավելի արտահայտված է:

Կարևորելով հիշողության կորուստը և ուսուցման գործընթացի թուլացումը որպես իշեմիկ տեղաշարժերի հետևանք, հետազոտվել է նաև ցիտիկոլինի ազդեցությունը

հիպոկիսեզիայի և ՄՈՒԶԿ-ն ենթարկված կենդանիների նշված ցուցանիշների վրա: ՊԽՊՌ թեստում գնահատված կենդանիների հիշողությունը բնութագրող մոթխցիկ մտնելու ժամանակը ցույց տվեց, որ միջին ուղեղային զարկերակի օկլյուզիայի պայմաններում վիրահատությունից հետո 6 օր դեղ ստացած կենդանիների մոտ ավելի քան 90%-ով, իսկ 12 օր ներարկված կենդանիների մոտ՝ ամբողջովին վերականգնվում է հիշողությունը: Սակավաշարժուն թյան հետևանքով նկատվող հիշողության կորուստը թե՛ 15, թե՛ 30 օր հիպոկիսեզիայի պայմաններում ցիտիկոլին ստացող առնետների մոտ կանխվել էր ամբողջությամբ:

Յաշվի առնելով ԳԱԿԹ-ի դերը հիշողության և ուսուցման գործընթացների վրա, ինչպես նաև իշեմիկ խանգարումների ժամանակ նկատվող ԳԱԿԹ/գլուտամատ հավասարակշռության տեղաշարժը ի օգուտ գլուտամատի, չափազանց կարևոր համարվեց ցիտիկոլինի ազդեցությամբ ԳԱԿԹ-ի քանակական փոփոխությունների գնահատումը գլխուղեղի արյան շրջանառության խանգարումների պայմաններում: Իրականացված փորձերը վկայեցին, որ ուսումնասիրվող նյարդափոխադրիչ ամինաթթվի սակավաշարժունությամբ պայմանավորված տեղաշարժերի վրա ցիտիկոլինի ազդեցությունը ուղեղի տարբեր հատվածներում միատեսակ չէ: Այսպես հիպոկիսեզիայի պայմաններում 15 օր ցիտիկոլին ստացող կենդանիների ուղեղային հյուսվածքում նկատվում է ԳԱԿԹ-ի քանակի բարձրացում նույն պայմաններում դեղ չստացող կենդանիների խմբի համեմատ ուղեղի կեղևում 19,67%-ով (0,000803 մկգ/մլ-ից մինչև 0,000961 մկգ/մլ) և

հիպոկամպում 37,19%-ով (0,001323 մկգ/մլ -ից մինչև 0,001815 մկգ/մլ), մինչդեռ հիպոթալամում որևէ փոփոխություններ չեն արձանագրվում: Ուղեղի տարբեր կառուցվածքների ոչ միանշանակ պատասխանը ցիտիկոլինի հանդեպ ԳԱԿԹ-ի քանակական պարունակության առումով նկատվում է նաև ուղեղի ներարկումը մինչև 30 օր մեծացնելիս:

Ցիտիկոլինի իշեմիզացված ուղեղը պաշտպանելու հատկությունը ապացուցող ցուցանիշ հանդիսացավ նաև նրա նյարդային հյուսվածքում օքսիդատիվ գործընթացները ընկճելու հատկությունը: Ուղեղի իշեմիկ խանգարումների պայմաններում ցույց է տրված ազատ ռադիկալների քանակությունը նվազեցնելու և սուպերօքսիդ դիսմուտազի ակտիվությունը ընկճելու ցիտիկոլինի ունակությունը: Ուստի ուսումնասիրվեց լիպիդների գերօքսիդացման արդյունք հանդիսացող լիպոֆոսֆոլինի քանակությունը, ինչի փոփոխությունները իշեմիկ խանգարումների ժամանակ ցույց են տվել միշտ քիտազոտողներ: Պարզվեց, որ ցիտիկոլինը առնետների ուղեղային հյուսվածքում նվազեցնում է սակավաշարժությունը հարուցված լիպոֆոսֆոլինի հավելյալ կուտակումը 40,5%-ով՝ 15 օրյա 34 պայմաններում: 30 օր շարժողական ակտիվության սահմանափակման պայմաններում կենդանիների ուղեղային հյուսվածքում նկատվում է լիպոֆոսֆոլինի քանակի նվազեցում 8,7%-ով՝ առանց ուղեղի կիրառման, ինչը ավելի արտահայտված է ցիտիկոլինի 30 օր տևողության ներարկման պայմաններում:

## ԵՁՐԱԿԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ

1. Բացահայտվել է ցիտիկոլինի արյան մատակարարումը քարելավելու հատկությունը՝ սակավաշարժությունը հարուցված գլխուղեղի քրոնիկ իշեմիայի պայմաններում
2. Ապացուցվել է ցիտիկոլինի սուր և քրոնիկ իշեմիկ խանգարումների ժամանակ ուղեղային հյուսվածքի կառուցվածքային տեղաշարժերը մեղմելու ունակությունը՝ միջին ուղեղային զարկերակի կպման և հիպոկիսեզիայի մոդելներում:
3. Փորձարարական սակավաշարժության պայմաններում բացահայտվել է առնետների հիշողության և ուսուցման գործընթացները քարելավելու, տագնապի զարգացումը և շարժողական հավասարակշռության խախտումը կանխելու ցիտիկոլինի ունակությունը:
4. Պարզաբանվել է ցիտիկոլինի ուղեղային հյուսվածքում՝ հիպոկամպում և կեղևում, ԳԱԿԹ-ի քանակի նվազեցումը 150 րտևողությամբ հիպոկիսեզիայի պայմաններում կանխելու ունակությունը:
5. Բացահայտվել է սակավաշարժությամբ հարուցված քրոնիկ իշեմիայի պայմաններում ցիտիկոլինի առնետների ուղեղային հյուսվածքում լիպոֆոսֆոլիպոլիտիկոլիտի հավելյալ կուտակումը նվազեցնելու հատկությունը:
6. Ստացված արդյունքները հիմք են հանդիսանում առաջարկելու ցիտիկոլինը՝ որպես ուղեղային հյուսվածքի քրոնիկ իշեմիզացման պայմաններում զարգացող հեմոդինամիկական, նյութափոխանակային և վարքային տեղաշարժերի համուղղման համար, էնդոգեն ծագման ապացուցված անվտանգությամբ արդյունավետ միջոց:



7.

## ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ

1. Abdolmaleki A., Moghimi A., Ghayour M.B., Rassouli M.B. Evaluation of neuroprotective, anticonvulsant, sedative and anxiolytic activity of citicoline in rats // *Eur. J. Pharmacol.*, 2016, Oct. 15, 789: p. 275-279.
2. Adibhatla R.M., Hatcher J.F. Citicoline decreases phospholipase A2 stimulation and hydroxyl radical generation in transient cerebral ischemia // *J. Neurosci. Res.*, 2003, 73: p. 308–315.
3. Adibhatla R.M., Hatcher J.F. Cytidine 50-diphosphocholine (CDPcholine) in stroke and other CNS disorders // *Neurochem Res.*, 2005, 30:15–23.
4. Adibhatla R.M., Hatcher J.F., Dempsey R.J. Effect of citicoline on phospholipids and glutathione levels in transient cerebral ischemia // *Stroke*, 2001, 32:2376–2381.
5. Adibhatla R.M., Hatcher J.F., Tureyen K. CDP-choline liposomes provide significant reduction in infarction over free CDP-choline in stroke // *Brain Res.*, 2005, 1058:193–7.
6. Agut J., Font E., Sacrista ´n A., Ortiz J.A. Dissimilar effects in acute toxicity studies of CDP-choline and choline // *Arzneimittelforschung.*, 1983, 33:1016–8.
7. Albers G.W., Atkinson R.P., Kelley R.E., Rosenbaum D.M. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of the N-methyl-D-aspartate antagonist dextrorphan in patients with acute stroke. Dextrorphan Study Group // *Stroke*, 1995, Feb. 26(2):254-8.
8. Albers G.W., Clark W.M., Atkinson R.P., Madden K., Data J.L., Whitehouse M.J. Dose escalation study of the NMDA glycine-site antagonist licostinel in acute ischemic stroke // *Stroke*, 1999, 30(3):508–513.
9. Albers G.W., Goldstein L.B., Hall D., Lesko L.M. Aptiganel Acute Stroke Investigators. Aptiganel hydrochloride in acute ischemic stroke: a randomized controlled trial // *JAMA*, 2001, Dec. 5: 286(21):2673-82.
10. Al-Qazzaz N.K., Ali S.H., Ahmad S.A., Islam Sh. and Mohamad K. Cognitive impairment and memory dysfunction after a stroke diagnosis: a post-stroke memory assessment // *Neuropsychiatr Dis Treat.*, 2014, 10:1677–1691.
11. Altenh fer S., Radermacher K.A., Kleikers P.W., Wingler K., Schmidt H.H. Evolution of NADPH Oxidase Inhibitors: Selectivity and Mechanisms for Target Engagement // *Antioxid. Redox. Signal.*, 2015, Aug. 10, 23(5):406-27.
12. Anders B. Targeting Oxidative Stress in Stroke // *Neuroprotective Therapy for Stroke and Ischemic Disease.*, 2017, p. 203-250.

13. Androfigina O.V., Kuznetsova T.V., Svetkina A.A. Mexidol in the Rehabilitation of Patients in the Acute Ischemic Stroke // *Zh. Nevrol. Psikiatr. Im. S.S. Korsakova* 115, 2015, (12 Pt 2), p. 77-79.
14. Freese J., Klement R.J., Ruiz-Núñez B., Schwarz S., Lötzerich H. The sedentary revolution: Have we lost our metabolic flexibility? // *Version 2. F1000Res.*, 2017, Oct 2 [revised 2018 Feb 2];6:1787.
15. Arrigoni E., Averet N., Cohadon F. Effects of CDP-choline on phospholipase A2 and cholinephosphotransferase activities following a cryogenic brain injury in the rabbit // *Biochem Pharmacol.*, 1987, 36: p. 3697-3700.
16. Aşçı S., Demirci S., Aşçı H., Kumbul D.D., Onaran I. Neuroprotective Effects of Pregabalin on Cerebral Ischemia and Reperfusion // *Balkan Med J.*, 2016, Mar; 33(2):p. 221-227.
17. Babb S.M., Appelmans K.E., Renshaw P.F. et al, Differential effect of CDP-choline on brain cytosolic choline levels in younger and older subjects as measured by proton magnetic resonance spectroscopy // *Psychopharmacology (Berl.)*, 1996, 127: p. 88-94.
18. Bakumenko I.K., Son A.S., Stoyanov A.N., Vast'yanov R.S. Vestibular Dysfunctions and Mental/Autonomic Disorders Related to Cerebral Ischemia against the Background of Cervical Osteochondrosis: Pathogenetically Oriented Correction // *Neurophysiology*. June, 2014, Volume 46, Issue 3, p. 274-277.
19. Bogdanov P., Sampedro J., Solà-Adell C., Simó-Servat O., Russo C. et al. Effects of Liposomal Formulation of Citicoline in Experimental Diabetes-Induced Retinal Neurodegeneration // *Int J Mol Sci.*, 2018, Aug; 19(8):2458.
20. Bruns D.R. and Walker L.A. Exercise and Pharmacology as Medicine For CVD: From Bench to Bedside and Back // *Exerc. Sport. Sci. Rev.*, 2018, Volume 46, Issue 1, p. 2-3.
21. Buccafusco J.J. *Methods of behavioral analysis in neuroscience* // CRC Press LLC, 2001, p. 329.
22. Bueno D.R., Marucci Mde F., Codogno J.S., Roediger Mde A. The costs of physical inactivity in the world: a general review // *Cien Saude Colet.*, 2016, Apr: 21(4): 1001-10.
23. Cacabelos R., Caamaño J., Gómez M.J., Fernández-Novoa L., Franco-Maside A., Alvarez X.A., Therapeutic effects of CDP-choline in Alzheimer's disease. Cognition, brain mapping, cerebrovascular hemodynamics, and immune factors // *Ann NY Acad Sci.m.*, 1996, Jan 17, 777: p. 399-403.
24. Cai L., Stevenson J., Geng X., Peng C., Ji X. et al. Combining Normobaric Oxygen with Ethanol or Hypothermia Prevents Brain Damage from Thromboembolic Stroke via PKC-Akt-NOX Modulation // *Mol Neurobiol.*, 2017, Mar; 54(2): p. 1263-1277.
25. Canazza A., Minati L., Boffano C., Parati E. and Binks S. Experimental Models of Brain Ischemia: A Review of Techniques, Magnetic Resonance Imaging, and Investigational Cell-Based Therapies // *Front Neurol.*, 2014, 5:19.

26. Carbone F., Teixeira P.C., Braunersreuther V., Mach F., Vuilleumier N., Montecucco F. Pathophysiology and Treatments of Oxidative Injury in Ischemic Stroke: Focus on the Phagocytic NADPH Oxidase 2 // *Antioxid Redox Signal.*, 2015, 10;23(5):460-89.
27. Castro I., Waclawovsky G., Marcadenti A. Nutrition and physical activity on hypertension: implication of current evidence and guidelines // *Curr Hypertens Rev.*, 2015, 11(2):91-9.
28. Chekhonin V.P., Lebedev S.V., Petrov S.V., Blinov D.V., Lazarenko I.P., et al. Monitoring of neurological deficit and disturbances in higher nervous activity in rats with focal cerebral ischemia // *Bull. Exp. Biol. Med.*, 2003, Jun: 135(6):537-40.
29. Chelini A., Brogi S., Paolino M., Di Capua A., Cappelli A. et al. Synthesis and Biological Evaluation of Novel Neuroprotective Pyridazine Derivatives as Excitatory Amino Acid Transporter 2 (EAAT2) Activators // *J. Med. Chem.*, 2017, Jun: 22; 60(12): 5216-5221.
30. Chen X., Chen H., Xu M., Shen J. Targeting reactive nitrogen species: a promising therapeutic strategy for cerebral ischemia-reperfusion injury // *Acta Pharmacol Sin.*, 2013, Jan; 34(1): p. 67-77.
31. Chen Z., Mou R., Feng D., Wang Z., Chen G. The role of nitric oxide in stroke // *Med Gas Res.*, 2017, Jul-Sep; 7(3): p. 194-203.
32. Cho H.J. and Kim Y.J. Efficacy and safety of oral citicoline in acute ischemic stroke: drug surveillance study in 4,191 cases // *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, 2009, Apr: 31(3):171-6.
33. Clark W.M. Efficacy of citicoline as an acute stroke treatment // *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 2009, 10(5):839-46.
34. Clemens J.S. Ischemic stroke: experimental models and reality // *Acta Neuropathol.*, 2017, 133(2): p. 245-261.
35. Comi A.M., Traa B.S., Mulholland J.D., Kadam Sh.D., and Johnston M.V. Gabapentin Neuroprotection and Seizure Suppression in Immature Mouse Brain Ischemia // *Pediatr Res.*, 2008, Jul; 64(1): p. 81-85.
36. Coralie B., David V., Olivier W. The Neuropeptide PACAP, a Potent Disease Modifier Candidate for Brain Stroke Treatment // *Pituitary Adenylate Cyclase Activating Polypeptide - PACAP*, 2016, vol.11, P. 583-606.
37. Costa C., Leone G., Saulle E., Pisani F., Bernardi G., Calabresi P. Coactivation of GABA(A) and GABA(B) receptor results in neuroprotection during in vitro ischemia // *Stroke*, 2004, 35: p. 596-600.
38. Cox J.F. 3rd. ACP Journal Club. Review: Exercise reduces mortality compared with drugs in stroke but not in CHD, HF, or prediabetes // *Ann Intern Med.*, 2014, Apr. 15: 160(8): JC3.
39. Csallany A.S. and Ayaz K.L. Quantitative determination of organic solvent soluble lipofuscin pigment in tissues // *Lipids.*, 1987, vol.11, № 5, p. 412-417.

40. D'Orlando K.J. and Sandage B.W. Jr. Citicoline (CDP-choline): mechanisms of action and effects in ischemic brain injury // *Neurol. Res.*, 1995, 17:p. 281–284.
41. Danne O. and Mo ¨ ckel M. Choline in acute coronary syndrome: an emerging biomarker with implications for the integrated assessment of plaque vulnerability // *Expert Rev Mol Diagn.*, 2010, 10:p. 159–71.
42. Daugherty A., Rateri D., Hong L. Balakrishnan A. Measuring blood pressure in mice using volume pressure recording, a Tail-cuff method // *JOVE Journal of Visualized Experiments*, 2009, May. 15; (27).
43. Dávalos A., Castillo J., Alvarez-Sabín J., Secades J.J., Mercadal J., López S. et al. Oral citicoline in acute ischemic stroke: an individual patient data pooling analysis of clinical trials // *Stroke*, 2002, Dec;33(12):2850-7.
44. Dawson J., Quinn T.J., Harrow C., Lees K.R., Walters M.R. The effect of allopurinol on the cerebral vasculature of patients with subcortical stroke; a randomized trial // *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2009, 68:p. 662–668.
45. de la Cruz J.P., Villalobos M.A., Cuerda M.A., Guerrero A., Gonzalez-Correa J.A., Sanchez De La C.F. Effects of S-adenosyl-L-methionine on lipid peroxidation and glutathione levels in rat brain slices exposed to re-oxygenation after oxygen-glucose deprivation // *Neurosci Lett.*, 2002, 318:p. 103–107.
46. Diener H.C., Cortens M., Ford G., Grotta J., Hacke W., Kaste M., Koudstaal P.J., Wessel T. Lubeluzole in acute ischemic stroke treatment: A double-blind study with an 8-hour inclusion window comparing a 10-mg daily dose of lubeluzole with placebo // *Stroke*, 2000, 31(11):2543-51.
47. Dinsdale J.R., Griffiths G.K., Rowlands C. et al. Pharmacokinetics of 14 C CDP-choline // *Arzneimittelforschung*, 1983, 33:1066-1070.
48. Donnan G.A., Fisher M., Macleod M., Davis S.M. *Stroke* // *Lancet*, 2008, 10: 371(9624):1612-23.
49. Dyker A.G., Edwards K.R., Fayad P.B., Hormes J.T., Lees K.R. Safety and tolerability study of aptiganel hydrochloride in patients with an acute ischemic stroke // *Stroke*, 1999, 30(10):2038-42.
50. EFSA Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP). Scientific opinion on safety and efficacy of choline chloride as a feed additive for all animal species // *EFSA J.*, 2011, 9:2353.
51. Elting J.W., Sulter G.A., Kaste M., Lees K.R., Diener H.C. et al. AMPA antagonist ZK200775 in patients with acute ischemic stroke: possible glial cell toxicity detected by monitoring of S-100B serum levels // *Stroke*, 2002, 33:2813–2818.
52. Eyigor O., Coskun C., Cavun S., Savci V. Intravenous CDP-choline activates neurons in supraoptic and paraventricular nuclei and induces hormone secretion // *Brain Res. Bull.*, 2012, 10; 87(2-3):286-94.

53. Fantini S., Sassaroli A., Tgavalekos K.T. and Kornbluth J. Cerebral blood flow and autoregulation: current measurement techniques and prospects for noninvasive optical methods // *Neurophotonics*, 2016, Jul; 3(3):031411.
54. Feng M. and DiPietro K. Non-invasive blood pressure measurement in mice // *Methods in Molecular Biology*, 2009, vol. 573, P. 45-55.
55. Fernandez L.R. Efficacy and safety of oral CDP-choline. Drug surveillance study in 2817 cases // *Arzneimittelforschung*, 1983, 33: 1073-1080.
56. Feyissa D.D., Aher Y.D., Engidawork E., Höger H., Lubec G. and Korz V. Individual Differences in Male Rats in a Behavioral Test Battery: A Multivariate Statistical Approach // *Front Behav Neurosci.*, 2017, 11:26.
57. Fischer A.H., Jacobson K.A., Rose J., Zeller R. Hematoxylin and eosin staining of tissue and cell sections // *CSH Protoc.*, 2008, pdb.prot 4986.
58. Flatcher B.L., Dillard B.L. Tappel A.L. Measurement of lipid peroxidation products in biological systems and tissues // *Analytical biochemistry*, 1973, vol. 52, №1, p. 1-9.
59. Fogelholm M. Physical activity, fitness and fatness: relations to mortality, morbidity and disease risk factors. A systematic review // *Obes. Rev.*, 2010, 11(3):202-21.
60. Fontana A.C., de Oliveira Belebony R., Wojewodzic M.W., Ferreira Dos Santos W., Coutinho-Netto J. et al. Enhancing glutamate transport: mechanism of action of Parawixin1, a neuroprotective compound from *Parawixia bistriata* spider venom // *Mol Pharmacol*, 2007, 72:p. 1228–1237.
61. Food Safety Authority of Ireland. Safety assessment of citicoline, 2012.
62. Fu Y., Zhang N., Ren L., Yan Y., Sun N. et al. Impact of an immune modulator fingolimod on acute ischemic stroke // *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, Dec 23; 111(51):18315-20.
63. Fujio T., Maruyama A. Enzymatic production of pyrimidine nucleotides using *Corynebacterium ammoniagenes* cells and recombinant *Escherichia coli* cells: enzymatic production of CDP-choline from orotic acid and choline chloride // (Part I) *Biosci Biotechnol Biochem*, 1997, 61(6):956-9.
64. Gandolfo C., Sandercock P., Conti M. Lubeluzole for acute ischaemic stroke // *Cochrane Database Syst Rev.*, 2002, (1): CD001924.
65. George C.P., Goldberg M.P., Choi D.W., Steinberg G.K. Dextromethorphan reduces neocortical ischemic neuronal damage in vivo // *Brain Res.*, 1988, 9: 440(2): 375-9.
66. Giménez R. and Aguilar J. Cytidine (5') diphosphocholine-induced decrease in cerebral platelet activating factor is due to inactivation of its synthesizing enzyme cholinephosphotransferase in aged rats // *Neurosci. Lett.*, 2001, 23;299(3):209-12.
67. Glunde K. and Serkova N.J. Therapeutic targets and biomarkers identified in cancer choline phospholipid metabolism // *Pharmacogenomics.*, 2006, 7:1109–23.

68. González K., Fuentes J., Márquez J.L. Physical Inactivity, Sedentary Behavior and Chronic Diseases // *Korean J Fam Med.*, 2017, 38(3):p. 111–115.
69. Grau T., Romero A., Sacristan A., Ortiz J.A. CDP-choline: acute toxicity study // *Arzneimittelforschung.*, 1983, 33:p. 1033-1034.
70. Grieb P. Neuroprotective properties of citicoline: facts, doubts and unresolved issues // *CNS Drugs.*, 2014, V. 28, № 3, p. 185-193.
71. Grupke S., Hall J., Dobbs M., Bix G.J., Fraser J.F. Understanding history, and not repeating it. Neuroprotection for acute ischemic stroke: from review to preview // *Clin Neurol Neurosurg.*, 2015, 129:1-9.
72. Gusev E.I., Skvortsova V.I., Dambinova S.A., Raevskiy K.S., Alekseev A.A., Bashkatova V.G. et al. Neuroprotective effects of glycine for therapy of acute ischaemic stroke // *Cerebrovasc Dis.*, 2000, 10(1):49–60.
73. Hakobyan V.P. Hypokinesia and Cerebral Blood Flow // Monograph. Athens Nat. & Kapodistrian University, Greece., 2002.
74. Hakopian V.P., Kocharyan A.G., Manukyan A.H. Cerebral and peripheral blood flow at the hypokinesia conditions // *Fundamental and clinical pharmacology – Budapest, Hungary.*, 2<sup>nd</sup> European congress of pharmacology. Drugs against disease to improve quality of life: gateway to the 21<sup>st</sup> Century through EPHAR symposia., 1999, Vol.13 (suppl 1).-P.W70.
75. Hakopian V.P., Melkonian K.V., Yedigiarova L.V., Kocharian A.G. Some changes of cerebral blood flow and metabolism in conditions of hypokinesia // *11-th Iranian Congr. of Physiol. and Pharmacol. - Tabriz University of Med. Science.*, 1993, p. 19.
76. Heart Disease and Stroke Statistics—2017 Update. A Report From the American Heart Association.
77. Higashi Y. Edaravone for the treatment of acute cerebral infarction: Role of endothelium-derived nitric oxide and oxidative stress // *Exp. Opin. Pharmacother.*, 2009, 10:323–331.
78. Hilton C., Trigg R., Minniti A. Improving the psychological evaluation of exercise referral: Psychometric properties of the Exercise Referral Quality of Life Scale // *Health Psychol Open.*, 2015, 7; 2(2):2055102915590317.
79. Hiu T., Farzampour Z., Paz J.T., Wang E.H., Badgely C., Olson A., Micheva K.D. Enhanced phasic GABA inhibition during the repair phase of stroke: a novel therapeutic target // *Brain*, 2016, Feb; 139(Pt 2):468-80.
80. Horn J., de Haan R.J., Vermeulen M., Limburg M. Very Early Nimodipine Use in Stroke (VENUS): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Stroke*, 2001, 32:461–465.
81. Hu G., Tuomilehto J., Silventoinen K., Barengo N.C., Peltonen M., Jousilahti P. The effects of physical activity and body mass index on cardiovascular, cancer and all-cause mortality among 47 212 middle-aged Finnish men and women // *Int J Obes (Lond).*, 2005, 29(8):p. 894-902.

82. Hu Y., Zhan Q., Zhang H., Liu X., Huang L., Li H. and Yuan Q. Increased Susceptibility to Ischemic Brain Injury in Neuroplastin 65-Deficient Mice Likely via Glutamate Excitotoxicity // *Front Cell Neurosci.*, 2017, 11:110.
83. Humphreys B.R., McLeod L., Ruseski J.E. Physical activity and health outcomes: evidence from Canada // *Health Econ.*, 2014, 23(1):p. 33-54.
84. Hurtado O., Hernández-Jiménez M., Zarruk J.G., Cuartero M.I., Ballesteros I. et al. Citicoline (CDP-choline) increases Sirtuin1 expression concomitant to neuroprotection in experimental stroke // *J. Neurochem.*, 2013, 126:p. 819–826.
85. Hurtado O., Moro M.A., Cardenas A. et al. Neuroprotection afforded by prior citicoline administration in experimental brain ischemia: Effects on glutamate transport. *Neurobiol Dis.*, 2005, 18:p. 336–345.
86. Hurtado O., Pradillo J.M., Fernandez-Lopez D. et al. Delayed postischemic administration of CDP-choline increases EAAT2 association to lipid rafts and affords neuroprotection in experimental stroke // *Neurobiol Dis.*, 2008, 29:p. 123–131.
87. Igloffstein J. and Laas R. Cerebral infarction due to carotid occlusion and carbon monoxide exposure. II. Influence of preganglionic cervical sympathectomy // *J. Neurol. Neurosurg Psychiatry.*, 1983, 46(8):768-73.
88. Imai H., Masayasu H., Dewar D., Graham D.I., Macrae I.M. Ebsele protects both gray and white matter in a rodent model of focal cerebral ischemia // *Stroke*, 2001, 32:p. 2149–2154.
89. Iulia C., Ruxandra T., Costin L.B., Liliana-Mary V. Citicoline - a neuroprotector with proven effects on glaucomatous disease // *Rom J Ophthalmol.*, 2017, Jul-Sep; 61(3):152-158.
90. Ivanenko Y.P., Cappellini G., Solopova I.A., Grishin A.A., Maclellan M.J., Poppele R.E., Lacquaniti F. Plasticity and modular control of locomotor patterns in neurological disorders with motor deficits // *Front Comput Neurosci.*, 2013, 10; 7:123.
91. Jacotte-Simancas A., Costa-Miserachs D., Coll-Andreu M., Torras-Garcia M., Borlongan C.V., Portell-Cortés I. Effects of voluntary physical exercise, citicoline, and combined treatment on object recognition memory, neurogenesis, and neuroprotection after traumatic brain injury in rats // *J. Neurotrauma.*, 2015, 15; 32(10):739-51.
92. Jochem J., Savci V., Filiz N., Rybus-Kalinowska B., Fogel W.A., Yalcin M. Involvement of the histaminergic system in cytidine 5'-diphosphocholine-induced reversal of critical haemorrhagic hypotension in rats // *J. Physiol Pharmacol.*, 2010, 61(1):37-43.
93. Kang X., Xiao J., Huang X., Gu Z. Optimization of dansyl derivatization and chromatographic conditions in the determination of neuroactive amino acids of biological samples // *Clin Chim Acta.*, 2006, 366(1-2):352-6.

94. Karsy M., Brock A., Guan J., Taussky P., Kalani M.Y., Park M.S. Neurosurg Focus. Neuroprotective strategies and the underlying molecular basis of cerebrovascular stroke // *Neurosurg Focus.*, 2017, Apr; 42(4):E3.
95. Kennedy E.P. and Weiss S.B. Cytidine Diphosphate Choline: A New Intermediate in Lecithin Biosynthesis // *J. Am. Chem. Soc.*, 1955, 77(1), p. 250-251.
96. Kennedy E.P. and Weiss S.B. The function of cytidine coenzymes in the biosynthesis of phospholipids // *J. Biol Chem.*, 1956, Sep; 222(1):p. 193-214.
97. Kennedy E.P. The biological synthesis of phospholipids // *Can. J. Biochem Physiol.*, 1956, Mar; 34(2):334-48.
98. Kim J., Tanabe K., Yokoyama N., Zempo H., Kuno S. Objectively measured light-intensity lifestyle activity and sedentary time are independently associated with metabolic syndrome: a cross-sectional study of Japanese adults // *Int. J. Behav Nutr Phys Act.*, 2013, Mar 4; 10:30.
99. Kim J.H., Choi B.Y., Kho A.R., Lee S.H., Jeong J.H. et al., Acetylcholine precursor, citicoline (cytidine 5'-diphosphocholine), reduces hypoglycaemia-induced neuronal death in rats // *J. Neuroendocrinol.*, 2018, Jan; 30(1).
100. Kimberly W.T., Wang Y., Pham L., Furie K.L., Gerszten R.E. Metabolite Profiling Identifies a Branched Chain Amino Acid Signature in Acute Cardioembolic Stroke // *Stroke.*, 2013, 44:p. 1389-1395.
101. Kluver H. and Barrera E. A method for the combined staining of cells and fibers in the nervous system // *J. Neuropathol Exp Neurol.*, 1953, 12(4):p. 400-403.
102. Knapp S., Wurtman R.J. Enhancement of free fatty acid incorporation into phospholipids by choline plus cytidine // *Brain Res.*, 1999, 822:p. 52-59.
103. Kruk J. Physical activity in the prevention of the most frequent chronic diseases: an analysis of the recent evidence // *Asian Pac J Cancer Prev.*, 2007, 8(3):325-38.
104. Krupinski J., Abudawood M., Matou-Nasri S. et al. Citicoline induces angiogenesis improving survival of vascular/human brain microvessel endothelial cells through pathways involving ERK1/2 and insulin receptor substrate-1 // *Vasc. Cell.*, 2012, V. 4, № 20.
105. Kubota Y., Umegaki K., Kagota S., Tanaka N., Nakamura K., Kunitomo M., Shinozuka K. Evaluation of blood pressure measured by tail-cuff methods (without heating) in spontaneously rats // *Biological & pharmaceutical bulletin*, 2006, vol. 29, №8, P. 1756-1758.
106. Kurtz Th.W., Griffin K.A., Bidani A.K., Davisson R.L., Hall J.E. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals part 2: Blood pressure measurement in experimental animals // *AHA Hypertension*, 2005, vol. 45, №2, p. 299-310.
107. Lai T.W., Zhang S., Wang Y.T. Excitotoxicity and stroke: identifying novel targets for neuroprotection // *Prog Neurobiol.*, 2014, 115:157-88.



108. Lapchak P.A. A critical assessment of edaravone acute ischemic stroke efficacy trials: Is edaravone an effective neuroprotective therapy // *Exp. Opin. Pharmacother.*, 2010, 11:p. 1753–1763.
109. Lee J.E., Giovannucci E., Fuchs C.S., Willett W.C., Zeisel S.H., Cho E. Choline and betaine intake and the risk of colorectal cancer in men // *Cancer Epidemiol Biomark Prev.*, 2010, 19:884–7.
110. Lees K.R., Asplund K., Carolei A., Davis S.M., Diener H.C., Kaste M. et al. Glycine antagonist (gavestinel) in neuroprotection (GAIN International) in patients with acute stroke: a randomised controlled trial // *Lancet*, 2000, 355:p. 1949–1954.
111. Lesage A.S., Peeters L., Leysen J.E. Lubeluzole, a novel long-term neuroprotectant, inhibits the glutamate-activated nitric oxide synthase pathway // *J. Pharmacol Exp. Ther.*, 1996, 279(2):759–66.
112. Ley G.D., Nshmyumuremyi J.B., Leusen I. Hemispheric blood flow in the rat after unilateral common carotid occlusion: evolution with time // *Journal of the AHA Stroke*, 1985, vol. 16 (1):p. 69-73.
113. Li J., Wang D., Tao W., Dong W., Zhang J., Yang J. and Liu M., Early consciousness disorder in acute ischemic stroke: incidence, risk factors and outcome // *BMC Neurol.*, 2016, 16:140.
114. Liu J., Zhang J., Wang L. Gamma aminobutyric acid (GABA) receptor agonists for acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018.
115. Lodder J., van Raak L., Hilton A., Hardy E., Kessels A. Diazepam to improve acute stroke outcome: results of the early GABA-Ergic activation study in stroke trial. A randomized double-blind placebo-controlled trial // *Cerebrovasc Dis*, 2006, 21(1-2):p. 120–127.
116. Lyden P., Shuaib A., Ng K., Levin K., Atkinson R.P., Rajput A., Wechsler L. et al. Clomethiazole Acute Stroke Study in ischemic stroke (CLASS-I): final results // *Stroke*, 2002, Jan;33(1):122-8.
117. Manaka S. and Sano K. Fuchinoue T., Sekino H. Mechanism of action CDP-choline in parkinsonism // *Experientia.*, 1974, 30:179–80.
118. Manning N.W., Campbell B.C., Oxley T.J., Chapot R. Acute ischemic stroke: time, penumbra, and reperfusion // *Stroke*, 2014, 45(2):640-4.
119. Margail I., Plotkine M., Lerouet D. Antioxidant strategies in the treatment of stroke // *Free Radic. Biol. Med.*, 2005, 39:p. 429–443.
120. Maria P. Neurotransmitter and neurohormone receptors on microglia, dissertation, Charité Universitätsmedizin. Dissertation, 2014, 112 pages.
121. Marshall J.W., Cross A.J., Ridley R.M. Functional benefit from clomethiazole treatment after focal cerebral ischemia in a nonhuman primate species // *Exp Neurol*, 1999, 156:p. 121–129.
122. Martynov M.Y. and Gusev E.I. Current knowledge on the neuroprotective and neuroregenerative properties of citicoline in acute ischemic stroke // *J. Exp. Pharmacol.*, 2015, Oct 1; 7:p. 17-28.
123. Matthew N.B., Catherine A.D., Heather E.B. Pathophysiology, Medical Management, and Acute Rehabilitation of Stroke Survivors, 2016, Pages 14-15

124. Melkonyan K.V., Hakopian V.P. Possible pharmacological correction of hemodynamic changes in brain in hypokinesia // 4<sup>th</sup> Intern. Conf. on Endothelin. Abstract Book.-London., 1995, -p.113.
125. Meloni B.P., Zhu H., Knuckey N.W. Is magnesium neuroprotective following global and focal cerebral ischaemia? A review of published studies // *Magnes Res*, 2006, 19:123–137.
126. Mendelow A.D., Graham D.I., McCulloch J., Mohamed A.A. The distribution of ischaemic damage and cerebral blood flow after unilateral carotid occlusion and hypotension in the rat // *Stroke*, 1984, Jul-Aug; 15(4):704-10.
127. Mir C., Clotet J., Aledo R. et al. CDP-choline prevents glutamate-mediated cell death in cerebellar granule neurons // *J Mol Neurosci.*, 2003, 20:53–60.
128. Mirzoyan N.R., Bagdasaryan N.A., Alikhanyan C.B., Meliksetyan V.S., Bagdasaryan M.G., Kukhtarova A.M. The influence of mexidol and 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine hemisuccinate on lipofuscine content in rat brain under local permanent ischemia conditions // *Eksp Klin Farmakol.*, 2015, 78(8):3-6.
129. Montgomery K.C. The relation between fear induced by novel stimulation and exploratory behaviour // *J.Comp.Physiol.*, 1958, Vol. 48., p. 254-260.
130. Mousavi S.A., Saadatnia M., Khorvash F., Hoseini T. Sariaslani P. Evaluation of the neuroprotective effect of dextromethorphan in the acute phase of ischaemic stroke // *Arch Med Sci.*, 2011, Jun; 7(3):465-9.
131. Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S., Arnett D.K., Blaha M.J., Cushman M. et al. Heart disease and stroke statistics—2016 update: a report from the American Heart Association // *Circulation*, 2016, 133:e38–e360.
132. Muir K.W., Holzapfel L., Lees K.R. Phase II clinical trial of sipatrigine (619C89) by continuous infusion in acute stroke // *Cerebrovasc Dis*, 2000, 10(6):431–436.
133. Muir K.W., Lees K.R., Ford I., Davis S. Magnesium for acute stroke (Intra-venous Magnesium Efficacy in Stroke trial): randomized controlled trial // *Lancet*, 2004, 363(9407):439–45.
134. Naci H. and Ioannidis J.P. Comparative effectiveness of exercise and drug interventions on mortality outcomes: metaepidemiological study // *Br J Sports Med.*, 2015, Nov; 49(21):1414-22.
135. Neuhaus A.A., Couch Y., Hadley G., Buchan A.M. Neuroprotection in stroke: the importance of collaboration and reproducibility // *Brain.*, 2017, Aug 1;140(8):2079-2092.
136. Nikolaev M.V., Magazanik L.G., Tikhonov D.B. Influence of external magnesium ions on the NMDA receptor channel block by different types of organic cations // *Neuropharmacology*, 2012, Apr; 62(5-6):2078-85.
137. O'Donovan S.M., Sullivan C.R. and McCullumsmith R.E. The role of glutamate transporters in the pathophysiology of neuropsychiatric disorders // *NPJ Schizophr*, 2017, 3: 32.

138. Okafor O.N., Farrington K., Gorog D.A. Allopurinol as a therapeutic option in cardiovascular disease // *Pharmacol Ther.*, 2017, Apr; 172:139-150.
139. Oshitari T., Fujimoto N., Adachi-Usami E. Citicoline has a protective effect on damaged retinal ganglion cells in mouse culture retina. *Neuroreport.*, 2002, 13:2109–11.
140. Overgaard K. The effects of citicoline on acute ischemic stroke: a review // *J. Stroke Cerebrovasc Dis.*, 2014, Aug;23(7):1764-9.
141. Parisi V., Centofanti M., Ziccardi L., Tanga L., Michelessi M., Roberti G., Manni G. Treatment with citicoline eye drops enhances retinal function and neural conduction along the visual pathways in open angle glaucoma // *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.*, 2015, 253(8):1327-40.
142. Park C.K. and Hall E.D. Dose-response analysis of the effect of 21-aminosteroid tirilazad mesylate (U-74006F) upon neurological outcome and ischemic brain damage in permanent focal cerebral ischemia // *Brain Res.*, 1994, 645, 157-163.
143. Patel R.A.G. and McMullen P.W. Neuroprotection in the Treatment of Acute Ischemic Stroke // *Prog. Cardiovasc. Dis.*, 2017, 59(6):p. 542-548.
144. Paul A.L. and John H.Z. *Neuroprotective Therapy for Stroke and Ischemic Disease*, 2017, 795 pages.
145. Pellow S., Chopin P., File S.E, M.Briley. Validation of open: closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat // *Journal of Neuroscience Methods.*, 1985, Vol. 14., p. 149-167.
146. Petrônio M.S., Zeraik M.L., Fonseca L.M., Ximenes V.F. Apocynin: chemical and biophysical properties of a NADPH oxidase inhibitor // *Molecules*, 2013, Mar 1; 18(3):2821-39.
147. Pulsinelli W.A. Fosphenytoin Phase 3: Multicenter study to evaluate the safety of intravenous fosphenytoin in patients with acute ischemic stroke, 2008, <http://www.strokecenter.org/trials/>
148. Quillinan N., Herson P.S., Traystman R.J. *Neuropathophysiology of Brain Injury* // *Anesthesiol Clin.*, 2016, Sep;34(3):453-64.
149. Qureshi I. et al. Citicoline: A Novel Therapeutic Agent with Neuroprotective, Neuromodulatory, and Neuroregenerative Properties // *Jou. Natural Medicine.*, 2010, 2(6).
150. Rajah G.B., Ding Y. Experimental neuroprotection in ischemic stroke: a concise review // *Neurosurgical Focus*, 2017, 42(4):E2.
151. Ramos-Cabrer P., Agulla J., Argibay B., Pe´rez-Mato M., Castillo J. Serial MRI study of the enhanced therapeutic effects of liposome encapsulated citicoline in cerebral ischemia // *Int J Pharm.*, 2011, 405:228–33.
152. Rao A.M., Hatcher J.F., Dempsey R.J. Lipid alterations in transient forebrain ischemia: possible new mechanisms of CDP-choline neuroprotection // *J. Neurochem.*, 2000, 75:2528–2535.

153. Rauf S., Soejono S.K., Partadiredja G. Effects of treadmill exercise training on cerebellar estrogen and estrogen receptors, serum estrogen, and motor coordination performance of ovariectomized rats // *Iran J Basic Med Sci.*, 2015, 18(6):p. 587–592.
154. Rebar A.L., Stanton R., Geard D., Short C., Duncan M.J., Vandelanotte C. A meta-meta-analysis of the effect of physical activity on depression and anxiety in non-clinical adult populations // *Health Psychol Rev.*, 2015, 9(3):366-78.
155. Reddy K., Fletcher B., Tappel Ad. Tappel A. Measurement and spectral characteristics of fluorescent pigments in tissues of rats as a function of dietary polysaturated fats and vitamin E // *The journal of nutrition*, 1973, vol. 103, p. 908-915.
156. Salehpour F., Shokouhi G., Shakeri M., Shimia M., Mahdkhah A., Baradaran A et al. Neuroprotective Effects of Citicoline in Diffuse Axonal Injuries // *Adv Biosci Clin Med.*, 2013, 1(1):16-9.
157. Saltarelli M.W., Hsu J.J.C., Bednar M.M. Randomized double-blind, placebo-controlled study to evaluate the safety and efficacy of CP-101,606 (traxoprodil), an NR2B-selective N-methyl D-aspartate receptor antagonist, in subjects with acute ischemic stroke // *Stroke*, 2004, 35(1):241-241.
158. Sarkar A.K., Ghosh D., Haldar D., Sarkar P., Gupta B., Dastidar S.G., Pal T.K. A rapid LC-ESI-MS/MS method for the quantitation of choline, an active metabolite of citicoline: application to in vivo pharmacokinetic and bioequivalence study in Indian healthy male volunteers // *J Pharm Biomed Anal.*, 2012, 71:144–7.
159. Schauss A.G., Somfai-Relle S., Financsek I., Glavits R., Parent S.C., et al. Single- and repeated-dose oral toxicity studies of citicoline free-base (choline cytidine 5' -pyrophosphate) in Sprague-Dawley rats // *Int J Toxicol.*, 2009, 28:479–87.
160. Scheller D.K., De Ryck M., Kolb J., Szathmary S., van Reempts J., et al. Lubeluzole blocks increases in extracellular glutamate and taurine in the peri- infarct zone in rats // *Eur J Pharmacol*, 1997, 338(3):243–51.
161. Secades J.J. Citicoline: pharmacological and clinical review // *Rev Neurol.*, 2016, Dec 23;63(S03):S1-S73.
162. Secades J.J. Probably role of citicoline in stroke rehabilitation: review of the literature // *Rev Neurol.*, 2012, Feb 1;54(3):173-9.
163. Sena E., Wheble P., Sandercock P., Macleod M. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of tirilazad in experimental stroke // *Stroke.*, 2007, Feb;38(2):388-94.
164. Seredenin S.B., Blednov Y.A. Biological basis of individual sensitivity to psychotropic drugs. S.B.Seredenin, Longo V., Gaviraghi G. (eds.) // *Graffham press. Edinburg. UK.*, 1994, p. 25-38.

165. Seredenin S.B., Voronina T.A., Neznamov G.G., Blednov I.A., Badyshov B.A., Viglinskaja I.V., Kozlovskaja M.M. et al. The pharmacogenetic concept of the anxi-selective effect // *Vestn Ross Akad Med Nauk.*, 1998, (11):3-9.
166. Seung-Hoon Lee, *Stroke Revisited // Diagnosis and Treatment of Ischemic Stroke*, 2017.
167. Shirley R., Ord E.N., Work L.M. Oxidative Stress and the Use of Antioxidants in Stroke // *Antioxidants (Basel)*., 2014, 3(3):472-501.
168. Shuaib A., Waqar T., Ijaz M.S., Kanthan R., Wishart T., Howlett W. Neuroprotection with felbamate: a 7- and 28-day study in transient forebrain ischemia in gerbils // *Brain Research.*, 1996b., Vol. 727, p. 65-70.
169. Solovieva E.Y., Farrahova K.I., Karneev A.N., Chipova D.T. Phospholipids metabolism disorders in acute stroke // *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.*, 2016, 116(1):104-12.
170. Stakhovskaya L.V., Shamalov N.A., Khasanova D.R., Melnikova E.V., Agafiina A.S. et al. Results of a randomized double blind multicenter placebo-controlled, in parallel groups trial of the efficacy and safety of prolonged sequential therapy with mexidol in the acute and early recovery stages of hemispheric ischemic stroke (EPICA) // *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.*, 2017, 117(3. Vyp. 2):55-65.
171. Sun J.H., Tan L., Yu J.T. Post-stroke cognitive impairment: epidemiology, mechanisms and management // *Ann Transl Med.*, 2014, Aug; 2(8):80.
172. Sun M.S., Jin H., Sun X., Huang S., Zhang F.L., Guo Z.N., Yang Y. Free Radical Damage in Ischemia-Reperfusion Injury: An Obstacle in Acute Ischemic Stroke after Revascularization Therapy // *Oxid Med Cell Longev.*, 2018, 3804979.
173. Sutherland B.A., Rabie T., Buchan A.M. Laser Doppler flowmetry to measure changes in cerebral blood flow // *Methods Mol Biol.*, 2014, 1135:237-48.
174. Takahashi K., Foster J.B., Lin C.L. Glutamate transporter EAAT2: regulation, function, and potential as a therapeutic target for neurological and psychiatric disease // *Cell Mol Life Sci.*, 2015, Sep; 72(18):3489-506.
175. Takahashi M., Kohara A., Shishikura J., Kawasaki-Yatsugi S., Ni J.W. et al. YM872: a selective, potent and highly water-soluble  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid receptor antagonist // *CNS Drug Rev*, 2002, 8:337-352.
176. Tamura A., Graham I.D., McCulloch J., Teasdale G.M. Focal cerebral ischemia in the rat: 1. Description of technique and early neuropathological consequences following middle cerebral artery occlusion // *Jornal of cerebral blood flow and metabolism.*, 1981, vol. 1, p. 53-60.
177. Tanaka Y., Minematsu K., Hirano T., Hayashida K., Yamaguchi T. Effects of CDP-choline on dynamic changes in LCBF and cognitive function in demented subjects an H2150-PET study // *Rinsho Shinkeigaku.*, 1994, Sep; 34(9):877-81.

178. Tayebati S.K. and Amenta F. Choline-containing phospholipids: relevance to brain functional pathways // *Clin Chem Lab Med.*, 2013, 51(3):513-21.
179. Terman A. and Brunk U.T. Lipofuscin: mechanisms of formation and increase with age // *APMIS*, 1998, 106(2):265-76.
180. Teussink M.M., Lambertus S., de Mul F.F., Rozanowska M.B., Hoyng C.B. et al. Lipofuscin-associated photo-oxidative stress during fundus autofluorescence imaging // *PLoS One*, 2017, 12(2):e0172635.
181. Tolvanen T., Yli-Kerttula T., Ujula T., Autio A., Lehtikainen P., Minn H., Roivainen A. Biodistribution and radiation dosimetry of [(11)C] choline: a comparison between rat and human data // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.*, 2010, 37:874–83.
182. Tu H., Xu C., Zhang W., Liu Q., Rondard P., Pin J.P., Liu J. GABAB receptor activation protects neurons from apoptosis via IGF-1 receptor transactivation // *J Neurosci*, 2010, Jan 13; 30(2):749-59.
183. Tymianski M. Novel approaches to neuroprotection trials in acute ischemic stroke // *Stroke*, 2013, 44(10):2942-50.
184. Ugidos I.F., Pérez-Rodríguez D. and Fernández-López A. A role for lipids as agents to alleviate stroke damage: the neuroprotective effect of 2-hydroxy arachidonic acid // *Neural Regen Res.*, 2017, Aug; 12(8):p. 1273–1275.
185. Valero-Elizondo J., Salami J.A., Osondu C.U., Ogunmoroti O., Arrieta A. et al. Economic Impact of Moderate-Vigorous Physical Activity Among Those With and Without Established Cardiovascular Disease: 2012 Medical Expenditure Panel Survey // *J. Am Heart Assoc.*, 2016, 7;5(9). pii: e003614.
186. Watanabe T., Tanaka M., Watanabe K., Takamatsu Y., Tobe A. Research and development of the free radical scavenger edaravone as a neuroprotectant // *Yakugaku Zasshi*, 2004, 124:99–111.
187. Weiss G.B. Metabolism and actions of CDP-choline as an endogenous compound and administered exogenously as citicoline // *Life Sci.*, 1995, 56:637–60.
188. Wignall N.D. and Brown E.Sh. Citicoline in Addictive Disorders: A Review of the Literature // *Am J Drug Alcohol Abuse*, 2014, Jul; 40(4): 262–268.
189. Wright F., Wu S., Chun H.Y., Mead G. Factors Associated with Poststroke Anxiety: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Stroke Res Treat.*, 2017, 7 pages.
190. Wurtman R.J., Regan M., Ulus I., Yu L. Effect of oral CDP- choline on plasma choline and uridine levels in humans // *Biochem Pharmacol.*, 2000, 60:989-92.
191. Xu X., Gammon M.D., Zeisel S.H., Lee Y.L., Wetmur J.G. et al. Choline metabolism and risk of breast cancer in a population-based study // *FASEB J.*, 2008, 22:2045–52.

192. Yamaguchi T., Sano K., Takakura K., Saito I., Shinohara Y., Asano T., Yasuhara H. Ebselen in acute ischemic stroke: A placebo-controlled, double-blind clinical trial. Ebselen study group // *Stroke*, 1998, 29, 12–17.
193. Yan L.L., Li C., Chen J., Luo R., Bettger J., Zhu Y., et al. Stroke. In: Prabhakaran D., Anand S., Gaziano T.A., Mbanya J.C., Wu Y., Nugent R. editor(s). *Disease Control Priorities* (openknowledge.worldbank.org/handle/10986/28875). 3rd Edition. Vol. 5, Washington (DC): World Bank, 2017, 157-76.
194. Zazueta C., Buelna-Chontal M., Macías-López A., Román-Anguiano N.G., González-Pacheco H., Buelna-Chontal M., Macías-López A., Román-Anguiano N.G., González-Pacheco H. et al. CDP-choline protects liver from ischemia/reperfusion injury preserving mitochondrial function and reducing oxidative stress // *Liver Transpl.*, 2018, Apr 20.
195. Zhou C., Li C., Yu H.M., Zhang F., Han D., Zhang G.Y. Neuroprotection of gamma-aminobutyric acid receptor agonists via enhancing neuronal nitric oxide synthase (Ser847) phosphorylation through increased neuronal nitric oxide synthase and PSD95 interaction and inhibited protein phosphatase activity in cerebral ischemia // *J Neurosci Res.*, 2008, 86(13):2973-83.
196. Zoltán B., Rodica B., Anca M. et al. *Common Carotid Artery Occlusion: A Case Series*. Volume, 2013, 8 pages.
197. Акопян В.П. Гипокинезия и мозговое кровообращение // М.: Медицина., 1999, С. 120-142.
198. Акопян В.П. Участие системы ГАМК в адаптационной перестройке мозгового кровообращения в условиях гипокинезии // *Журн. exper. и клин. фармак.*, 2003, Т.66, № 3., С. 4-8.
199. Акопян В.П., Балян Л.С., Аветисян Н.А. Влияние гипокинезии на развитие тревожно-депрессивного состояния и на центральные ГАМК-А-рецепторные комплексы головного мозга крыс // *Экспер. и клин. фармак.*, 2006, Т. 69, № 2., С. 10-13.
200. Акопян В.П., Канаян А.С., Мелконян К.В. и соавт. Некоторые аспекты метаболических и морфологических изменений головного мозга в условиях гипокинезии и их фармакологическая коррекция // *Фармакол. И токсикол.*, 1999, Т.5., С. 8-11.
201. Акопян В.П., Мелконян К.В., Геворкян Г.А. Профилактика и фармакологическая коррекция развивающихся изменений в биоэнергетическом статусе головного мозга в условиях гипокинезии // 1 национальный конгресс по профилактической медицине. Тезисы докладов. – Санкт-Петербург., 1994, С. 3-4.
202. Александрин В.В., Кожура В.Л., Новодержкина И.С. Асимметрия объемного кровотока в сонных артериях крыс, Структурно-функциональные и нейрохимические закономерности асимметрии и пластичности мозга // материалы Всероссийской конференции с международным участием, Москва, 2006, С. 15-17.

203. Ашрафян К.Б. Участие оксида азота в развитии нарушений кровоснабжения мозга и нейроповеденческих изменений в условиях гипокинезии // Автореф. Диц. Доктора фарм. Наук. Ереван., 2006, С. -50.
204. Байков А.В. Некоторые особенности влияния винпоцетина, нифедипина и циннаризина на мозговое кровообращение в условиях гипокинезии // Автореф. дис. кандидата мед. наук. Ереван., 2003, - С. 24.
205. Баласанян М.Г. Изучение роли оксида азота в механизмах нейропротекторного и анксиолитического действия афобазола в сравнительном аспекте // Автореф. дис. докт. фарм. наук. Ереван., 2003, -С. 30.
206. Балян Л.С., Канаян А.С. Изменение гемодинамики мозга, сердца, брыжейки при реадaptации после гипокинезии под влиянием даларгина и пирацетама // Медицинская Наука Армении, 2002, -Т. XLII, № 1. - С. 14-19.
207. Букаева И.А. Об изменениях смешанных мышц при гипокинезии // В кн.: Экспериментальные исследования гипокинезии, измененной газовой среды, ускорений, перегрузок и других факторов. - М., 1968, - С. 9-11.
208. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон П. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения // перв. с англ. Живописцева Е.Н., Москва "Высшая школа", 1991, - С. 399.
209. Едигарова Л.В., Манукян А.А., Соцкий О.П., Кочарян А.Ж. Фосфолипидный статус и антиоксидантная активность ГАМК в условиях гипокинезии // Первый Российский конгресс по патофизиологии с международным участием. Патофизиология органов и систем. Типовые патологические процессы. Москва., 1996, - С. 224.
210. Коваленко Е.А., Гуровский Н.Н. Гипокинезия // Москва, 1980, - С. 47
211. Кочарян А.Ж. О регуляции мозгового кровообращения в условиях гипокинезии // Автореф. Дис. Канд. Наук. Ереван, 1994, - С. 27.
212. Лапин И.П. Модели тревоги на мышах: оценка в эксперименте и критика методики // Экспериментальная и клиническая фармакология, 2000, том 63 № 3, - С. 58-62.
213. Лобзин В.С., Михайленко А.А., Панов А.Г. Клиническая нейрофизиология и патология гипокинезии // Л.: Медицина, 1979, - С. 216.
214. Манукян А.А. Гипокинетический стресс и система ГАМК // Автореф. дис. докт. мед. наук. Ереван, 2004.
215. Манукян А.А. Система антиоксидантной защиты при поздней гипокинезии // Медицинская Наука Армении. 2003, -Т. XLIII, № 1, -С. 17-21.
216. Мелконян К.В. Некоторые особенности гемодинамических, метаболических и морфологических изменений в головном мозге в условиях гипокинезии и под влиянием ГАМК-ергических веществ // Автореф. дис. канд. наук. Ереван, 1993, - С. 28.



217. Мелконян К.В., Геворкян Г.А., Манукян А.А. Изменения внутриклеточного кальция в головном мозге в условиях гипокинезии // Международный журнал по иммунореабилитации.-Москва, 1997, Май. -Т4, - С. 224.
218. Мирзоян Р.С., Канаян А.С., Топчян А.В., Баласанян М.Г. Блияние нимодипина на локальное ишемическое поражение мозга // Вестник РАМН, 1998, N11-С. 46-51.
219. Мирзоян С.А., Акопян В.П. Влияние ГАМК на мозговое кровообращение и кислородное напряжение в мозгу // Фармакол. и токсикол., 1967, -Т.5. -С. 572.
220. Мирзоян С.А., Нейрохимический контроль мозгового кровообращения // Фармакология и токсикология, 1983, - N4, -С. 5-13.
221. Погосян В.А. Количественные сдвиги катехоламинов и серотонина в различных структурах мозга и его сосудах в условиях гипокинезии и под влиянием хоотропов // Автореф. Диц. Доктора мед. Наук. Ереван, 2011, - С 51.
222. Романова Г.А. и Шакова Ф.М. Дизрегуляция когнитивных функций при локальной ишемии префронтальной коры головного мозга крыс // Нейронауки, 2006, том 3, № 5, - С. 10-16.
223. Степанян З.В. Влияние норадреналина, серотонина и дофамина на мозговой кровоток в условиях гипокинезии // Автореф. дис. канд. мед. наук. Ереван, 2000, – С. 18.
224. Тигранян П.А. Гормонально-метаболический статус организма при экстремальных воздействиях // Москва, 1990, - С. 186.
225. Топчян А.В. Фармакологическая коррекция кровоснабжения и функционального состояния мозга при его локальном ишемическом поражении // Дис. доктора мед. наук. Москва, 1998, – С. 90-98.
226. Федоров И.В. Обмен веществ при гиподинамии // М.: Наука, 1982, С. 17-25.