

**ԵՐԵՎԱՆԻ ՄԽԻԹԱՐ ՀԵՐԱՅՈՒ ԱՆՎԱՆ ՊԵՏԱԿԱՆ
ԲԺՇԿԱԿԱՆ ՀԱՄԱԼ ՍԱՐԱՆ**

ԳՐԻԳՈՐՅԱՆ ՏԱԹԵՎԻԿ ՍԱՄՎԵԼԻ

**ՍԱԿԱՎԱՇԱՐԺՈՒԹՅԱՄԲ ԵՎ ՈՒՂԵՂԻ ԻՇԵՄԻԿ
ԽԱՆԳԱՐՈՒՄՆԵՐՈՎ ՊԱՅՄԱՆԱԿՈՐՎԱԾ
ՀԵՄՈԴԻՆԱՄԻԿ ԵՎ ՎԱՐՔԱԳԾԱՅԻՆ ՏԵՂԱՇԱՐԺԵՐԻ
ՇՏԿՈՒՄԸ ՑԻՏԻԿՈԼԻՆՈՎ**

**ԺԴ.00.14 - «Դեղաբանություն» մասնագիտությունը ամբ
Դեղագործական գիտությունը ունենրի թեկնածուի
գիտական աստիճանի հայցման ատենախոսությունը ան**

ՍԵՂՄԱԳԻՐ

ԵՐԵՎԱՆ 2019

**ЕРЕВАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ М. ГЕРАЦИ**

ГРИГОРЯН ТАТЕВИК САМВЕЛОВНА

**ЦИТИКОЛИН В КОРРЕКЦИИ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ И ПОВЕДЕНЧЕСКИХ ПОСЛЕДСТВИЙ
ГИПОКИНЕЗИИ И ИШЕМИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ МОЗГА**

АВТОРЕФЕРАТ

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

ЕРЕВАН 2019

Ատենախոսությունը անթման հաստատվել է Երևանի
Մխիթար Հերացու անվան պետական բժշկական
համալսարանում:

Գիտական ղեկավար՝

դեղագործական
գիտությունը ունենրի

**Պաշտոնական
ընդդիմախոսներ՝**

դոկտոր, պրոֆեսոր Մ.Գ.
Բալասանյան
բժշկական
գիտությունների
դոկտոր,
պրոֆեսոր Է.Ս.Սեկոյան
բժշկական
գիտությունների
դոկտոր,

**Առաջատար
կազմակերպիչներ՝**

պրոֆեսոր Յ.Մ.Մանվելյան
ՀՀ ԱՆ ակադեմիկոս Է.
Գաբրիելյանի անվ.
դեղերի և բժշկական
տեխնոլոգիաների
փորձագիտական կենտրոն

Պաշտպանությունը կայանալու է 2019թ. մայիսի 30-
ին ժամը 15⁰⁰-ին Երևանի Մ.Յերացու անվան պետական
բժշկական համալսարանի գործող ԲՈԿ-ի 026
«Տեսական բժշկություն» մասնագիտական
խորհրդի նիստում (ՀՀ, 0025, ք. Երևան, Կորյունի 2):
Ատենախոսությունը կարելի է ծանոթանալ Երևանի
Մ. Յերացու անվան պետական բժշկական
համալսարանի գրադարանում:
Սեղմագիրն առաքվել է 2019թ. ապրիլի 17-ին:

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

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

Научный руководитель: доктор фармацевтических наук,
профессор М.Г. Баласанян

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук,
профессор Э.С. Секоян
доктор медицинских наук,
профессор О.М. Манвелян

Ведущая организация: Научный центр экспертизы лекарств и
медицинских технологий им. академика Э.
Габриеляна МЗ РА

Защита диссертации состоится 30 мая 2019г. в 15⁰⁰ на заседании специализированного совета
026 «Теоретическая медицина» ВАК РА при Ереванском государственном медицинском
университете имени М. Гераци (РА, 0025, г. Ереван, ул. Корюна 2).

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

Автореферат разослан 17 апреля 2019г.

Ученый секретарь
специализированного совета доктор биологических наук,
профессор А.С. Тер-Маркосян

ԱՇԽԱՏԱՆՔԻ ԸՆԴՀԱՆՈՒՐ ԲՆՈՒԹԱԳԻՐԸ

Թեմայի արդիականությունը: Հայտնի է, որ ուղեղի արյան շրջանառության խանգարումներին և կաթվածի զարգացման համար, որն այսօր հանդիսանում է երկրագնդի բնակչության մահացության երկրորդ և հաշմանդամության առաջին պատճառը (A Report From the American Heart Association 2019), կարևորագույն ռիսկի գործոն է հանդիսանում սակավաշարժ ապրելակերպը:

Վերջին մոտ 30 տարիներին ընթացքում ակադեմիկոս Վ.Պ. Հակոբյանի գլխավորությամբ \$արմակոլոգիայի ամբիոնում կատարված հետազոտությունները՝ ներառյալ ուղեղի արյան շրջանառության (Акопян В.П., 1999), կառուցվածքային (Баян А.С., 2002), NO-ուինթագայի (Ашрафян К.В., 2006), կալցիոլմի փոխանակության (Мелконян К.В., 2007), ազատ ռադիկալների (ԱՌ) (Манукян А.А., 2003), ներոնակտիվ ամինաթթուների փոփոխությունները (Погосян В.А., 2009), հայտնաբերել են, որ հիպոկիսեզիայի (ՀԿ) պայմաններում ուղեղային հյուսվածքում գրանցվում են քրոնիկ իշեմիզացմանը բնորոշ պաթոմորֆոլոգիական, ֆիզիոլոգիական և նյութափոխանակային տեղաշարժեր:

Այսօր շատ ինտենսիվ զարգացող առողջ մարդու \$արմակոլոգիայի բնագավառում առանձնակի ուշադրություն է գրավում սակավաշարժ ապրելակերպով պայմանավորված տեղաշարժերի՝ այդ թվում ուղեղային արյան շրջանառության խանգարումներին և դրանց հետևանքների դեղաբանական համոլոլոլմը (Sale A. et al., 2014; Freese J. et al., 2017): Ընդ որում, առավել հետաքրքրություն են ներկայացնում այն միացությունները, որոնք իրենց կառուցվածքով մոտ են էնդոգեն նյութերին և նպաստում են սակավաշարժության (ՍՇ) պայմաններում զարգացող փոփոխությունների շտկմանը՝ ազդելով որպես հակաօքսիդանտային, նյութափոխանակությունը կարգավորող և արյունահոսքը բարելավող միջոցներ՝ գուրկարտահայտված կողմնակի ազդեցություններից (Բաղդասարյան Ն.Ա., 2015): Նշված միացություններին կիրառումը հատկապես արժևորվում է՝ հաշվի առնելով իշեմիկ խանգարումների զարգացման մեխանիզմներին ժամանակակից պատկերա-

ց ու մ ն եր ի վր ա առ աջ ար կ վ ած պ ո տ ե ն ց ի ալ -կ ախյ ալ Ca²⁺-ակ ան ան ց ու ղ ի ն եր ի պ ա շ ար ի չ ն եր ի , գ լ ու տ ա -մ ա տ ա յ ի ն «Է ք ս ա յ տ ո տ ք ս ի կ ու թ յ ու ն ը » ը ն կ ճ ո ղ ն եր ի , Գ Ա Կ Թ-ի (գ ա մ մ ա-ա մ ի ն ա կ ար ա գ ա թ թ ու) ա գ ո ն ի ս տ ն եր 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 գ 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 եր ի ց ու ց ա ք եր ա ծ ո չ ք ա վ ար ար կ լ ի ն ի կ ա կ ան ար դ յ ու ն ա վ ե տ ու թ յ ու ն ը (Patel R.A.G. and McMullen P.W., 2017):

Ի ն չ պ ե ս վ կ ա յ ու մ ե ն կ լ ի ն ի կ ա կ ան փ ո ռ ճ ար կ ու մ ն եր ի ար դ յ ու ն ք ն եր ը հ ա մ ե մ ա տ ա ք ար ար դ յ ու ն ա վ ե տ ե ն Գ Ա Կ Թ-ի ա գ ո ն ի ս տ ն եր 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 եր ո վ օ ժ տ վ ա ծ մ ի ա ց ու թ յ ու ն ն եր ը (ГанцгоPH E.B. и соовт., 2013): Սր ա ն ց թ վ ի ն է պ ա տ կ ան ու մ ց ի տ ի կ ու լ ի ն ը , ո ռ ը մ ի շ ար ք ե վ ռ ո պ ա կ ան եր կ ռ ն եր ու մ հ ա մ ար վ ու մ է եր կ ռ ո ղ ա յ ի ն ն ե յ ռ ո պ ռ ո տ ե կ ց ի ա յ ի հ ի մ ն ա կ ան մ ի ջ ո ց ը (Martynov M.Y. and Gusev E.I., 2015):

Ե լ ն ե լ ո վ վ եր ը ն շ վ ա ծ ի ց , ս ա կ ա վ ա շ ար ժ ու թ յ ա մ ք պ ա յ մ ա ն ա վ ո ղ ո վ ա ծ ու ղ ե -ղ ա յ ի ն ար յ ա ն շ ը ջ ա ն առ ու թ յ ա ն խ ա ն գ ար ու մ ն եր ի և դ ռ ա ն ի ց ք խ ո ղ տ ե ղ ա շ ար ժ եր ի դ ե ղ ա ք ա ն ա կ ան հ ա մ ու ղ ղ մ ա ն ն պ ա տ ա կ ո վ մ եր ը ն տ ռ ու թ յ ու ն ը կ ա ն գ ա մ ա վ ց ի տ ի կ ու լ ի ն ի (ց ի տ ի դ ի ն -5-դ ի \$ ո ս \$ ո խ ու լ ի ն ` Տ Դ Ֆ -խ ու լ ի ն) վր ա : Յ ա ն դ ի ս ա ն ա լ ո վ ք ն ա կ ան է ն դ ո գ ե ն ն ու կ լ ե ո գ ի դ ` ա յ ն օ ղ ո գ ա ն ի գ մ ու մ վ եր ա ծ վ ու մ է ց ի տ ի դ ի ն ի և խ ու լ ի ն ի ` խ թ ա ն ե լ ո վ \$ ո ս \$ ա տ ի դ ի լ խ ու լ ի ն ի (Gibellini F. and Smith T.K., 2010) և ա ց ե տ ի լ խ ու լ ի ն ի ս ի ն թ ե գ ը (Tayebati S.K. and Amenta F., 2013): Ց ի տ ի կ ու լ ի ն ը օ ժ տ վ ա ծ է ն յ ար դ ա պ ա շ տ պ ա ն , հ ա կ ա օ ք ս ի դ ա ն տ ա յ ի ն , ք ջ ջ ի է ն եր գ ե տ ի կ փ ո խ ա ն ա -կ ու թ յ ու ն ը խ թ ա ն ո ղ , ն ո ո տ ռ ո պ հ ա տ -կ ու թ յ ու ն ն եր ո վ (Overgaard K., 2014), ո ռ ո ն ք կ ար ո ղ ե ն ու ղ ղ վ ա ծ լ ի ն ե լ ս ա կ ա վ ա շ ար ժ ու թ յ ա ն պ ա յ մ ա ն ն եր ու մ ու ղ ե ղ ի ք ռ ո ն ի կ ի շ ե մ ի գ ա ց մ ա մ ք հ ար ու ց վ ա ծ փ ո փ ո խ ու թ յ ու ն ն եր ի շ տ կ մ ա ն ը :

Յ ե տ ա գ ո տ ու թ յ ա ն ն պ ա տ ա կ ը և խ ն դ ի ռ ն եր ը :

Յ ե տ ա գ ո տ ու թ յ ա ն ն պ ա տ ա կ ն է ու ս ու մ ն ա ս ի ռ ե լ ց ի տ ի կ ու լ ի ն ի ա գ դ ե ց ու թ յ ու ն ը Ս Շ- ո վ պ ա յ մ ա ն ա վ ո ղ ո վ ա ծ հ ե մ ո դ ի ն ա մ ի կ և վ ար ք ա գ ծ ա յ ի ն տ ե ղ ա շ ար ժ եր ի վր ա ` հ ա մ ե մ ա տ ե լ ո վ ու ղ ե ղ ի լ ո կ ա լ ի շ ե մ ի կ խ ա ն գ ար ու մ ն եր ո վ հ ար ու ց վ ա ծ ն մ ա ն ա տ ի պ փ ո փ ո խ ու թ յ ու ն ն եր ի հ ե տ : Ա շ խ ա տ ա ն ք ի ն պ ա տ ա կ ը ի ռ ա կ ան ա ց ն ե լ ու հ ա մ ար առ ն ե տ ն եր ի մ ո տ

ն Լ ս ո Լ մ ն ա ս ի ր վ Ե Լ Ե ց ի տ ի կ ո Լ ի ն ի
ազ դ Ե ց ո Լ թ յ ո Լ ն ք .

- գ Լ խ ո Լ ղ Ե ղ ի տ Ե ղ ա յ ի ն ա յ յ ա ն շ ը ջ ա ն ա մ ո Լ թ յ ա ն
վ ր ա՝ ս ա կ ա վ ա շ ա ր ժ ո Լ թ յ ա ն և ք ն դ հ ա ն ո Լ ր
ք ն ա յ ի ն գ ա ր կ Ե ր ա կ ի (Ը Ք Ձ) մ ի ա կ ո ղ մ ա ն ի կ ա պ մ ա ն
պ ա յ մ ա ն ն Ե ր ո Լ մ ,
- հ ա մ ա կ ա ր գ ա յ ի ն գ ա ր կ Ե ր ա կ ա յ ի ն ճ ն շ մ ա ն և ս ր տ ի
կ ծ կ մ ա ն հ ա ճ ա խ ա կ ա ն ո Լ թ յ ա ն վ ր ա ,
- հ ի շ ո ղ ո Լ թ յ ա ն և ո Լ ս ո Լ ց մ ա ն գ ո ր ծ ք ն թ ա ց ի ,
շ ա ր ժ ո ղ ա կ ա ն կ ո ո ր դ ի ն ա ց ի ա յ ի
փ ո փ ո խ ո Լ թ յ ո Լ ն ն Ե ր ի և ի շ Ե մ ի կ
փ ո փ ո խ ո Լ թ յ ո Լ ն ն Ե ր ո վ պ ա յ մ ա ն ա վ ո ր վ ա ծ տ ա գ ն ա -
պ ի գ ա ր գ ա ց մ ա ն վ ր ա ,
- հ ի պ ո կ ի ն Ե գ ի ա յ ո վ մ ա կ ա ծ վ ա ծ Լ ի պ ո Ֆ ո Լ ս ց ի ն ի
ք ա ն ա կ ա կ ա ն տ Ե ղ ա շ ա ր ժ Ե ր ի վ ր ա ,
- ս ա կ ա վ ա շ ա ր ժ ո Լ թ յ ա մ Բ պ ա յ մ ա ն ա վ ո ր վ ա ծ Գ Ա Կ Թ-ի
ք ա ն ա կ ա կ ա ն տ Ե ղ ա շ ա ր ժ Ե ր ի վ ր ա ,
- գ Լ խ ո Լ ղ Ե ղ ի հ յ ո Լ ս վ ա ծ ք ի մ ո ր Ֆ ո Լ ո գ ի ա կ ա ն
փ ո փ ո խ ո Լ թ յ ո Լ ն ն Ե ր ի վ ր ա :

Ա շ խ ա տ ա ն ք ի գ ի տ ա կ ա ն ն ո ր ո Լ յ թ ք :

Յ ա յ տ ն ա ք Ե ր վ Ե Լ Ե , ո ր ց ի տ ի կ ո Լ ի ն ք կ ա ն խ ո Լ մ Ե
ս ա կ ա վ ա շ ա ր ժ ո Լ թ յ ա մ Բ պ ա յ մ ա ն ա վ ո ր վ ա ծ .

- կ Ե ն դ ա ն ի ն Ե ր ի հ ի շ ո ղ ո Լ թ յ ա ն և ո Լ ս ո Լ ց մ ա ն
գ ո ր ծ ք ն թ ա ց ն Ե ր ի խ ա ն գ ա ր ո Լ մ ն Ե ր ք , տ ա գ ն ա պ ի
գ ա ր գ ա ց ո Լ մ ք , շ ա ր ժ ո ղ ա կ ա ն կ ո ո ր դ ի ն ա ց ի ա յ ի
խ ա թ ա ր ո Լ մ ք , ի ն չ պ Ե ս ն ա ն Բ ա ր Ե Լ ա վ ո Լ մ
գ Լ խ ո Լ ղ Ե ղ ի տ Ե ղ ա յ ի ն ա յ յ ո Լ ն ա հ ո ս ք ք ,
- ո Լ ղ Ե ղ ա յ ի ն հ յ ո Լ ս վ ա ծ ք ո Լ մ Լ ի պ ո Ֆ ո Լ ս ց ի ն ի
ք ա ն ա կ ա կ ա ն ա ճ ք ,
- Գ Ա Կ Թ-ի պ ա ր ո Լ ն ա կ ո Լ թ յ ա ն ք ա ն ա կ ա կ ա ն
տ Ե ղ ա շ ա ր ժ Ե ր ք ,
- ո Լ ղ Ե ղ ա յ ի ն հ յ ո Լ ս վ ա ծ ք ի կ ա մ ո Լ ց վ ա ծ ք ք
պ ա հ պ ա ն Ե Լ ո Լ ո Լ ն ա կ ո Լ թ յ ո Լ ն ք հ ի պ ո կ ի ն Ե -
գ ի ա յ ի պ ա յ մ ա ն ն Ե ր ո Լ մ :

Բ ա ց ա հ ա յ տ վ Ե Լ Ե , ո ր ց ի տ ի կ ո Լ ի ն ի ո Լ ղ Ե ղ ա յ ի ն
հ յ ո Լ ս վ ա ծ ք ի ա յ յ ո Լ ն ա մ ա տ ա կ ա ր ա ր ո Լ մ ք ,
ն յ ո Լ թ ա փ ո խ ա ն ա կ ո Լ թ յ ո Լ ն ք և կ ա մ ո Լ ց վ ա ծ ք ք
շ տ կ Ե Լ ո Լ ո Լ ն ա կ ո Լ թ յ ո Լ ն ք ա վ Ե Լ ի ց ա յ տ ո Լ ն Ե ն
ա ր տ ա հ ա յ տ վ ա ծ Ս ծ-ո վ պ ա յ մ ա ն ա վ ո ր վ ա ծ ո Լ ղ Ե ղ ի
ք ր ո ն ի կ ի շ Ե մ ի գ ա ց մ ա ն պ ա յ մ ա ն ն Ե ր ո Լ մ՝ հ ա մ Ե մ ա տ
պ ա տ ր ա ս տ ո Լ կ ի ն մ ա ն ա տ ի պ ազ դ Ե ց ո Լ թ յ ա ն ք ս ո Լ ր
ի շ Ե մ ի ա յ ի դ Ե պ ք ո Լ մ :

Ա շ խ ա տ ա ն ք ի գ ի տ ա գ ո ծ ն ա կ ա ն

ն շ ա ն ա կ ո Լ թ յ ո Լ ն ք : Ս տ ա ց վ ա ծ ա ր դ յ ո Լ ն ք ն Ե ր ք ն ո ր
հ Ե ա ն կ ա ր ն Ե ր Ե ն Բ ա ց ո Լ մ ց ի տ ի կ ո Լ ի ն ի կ ի ր ա մ մ ա ն

համար՝ ուղղված սակավաշարժ ապրելակերպով պայմանավորված այնպիսի տեղաշարժերի շտկմանը, ինչպիսիք են ուղեղային արյան շրջանառության խանգարումները, տագնապի զարգացումը, շարժողական կոորդինացիայի խափանումները, հիշողության և ուսուցման գործընթացների վատթարացումը, ուղեղային հյուսվածքի կառուցվածքային փոփոխությունները:

Ատենախոսություն

Նախնական

փորձաքննություն:

Յետազոտության

արդյունքները և դրանց վերլուծությունը ներկայացվել է երիտասարդ գիտնականների մասնակցությամբ նյարդաբանության համաշխարհային գիտաժողովին (World Conference Neurology, Vienna, 2013), V գիտաժողովնակական «PhysioMedi» գիտաժողովին (V научно-практическая конференция «PhysioMedi», Санкт-Петербург, 2013), համալսարանական «Տարեկան հաշվետու գիտաժողովին նվիրված ԵՊԲՀ-ի գիտահետազոտական կենտրոնի կազմավորման 50-ամյակին» գիտաժողովին (Երևան, 2014), նյարդագիտության 8-րդ միջազգային գիտահավաքին (8th international symposium on neuroscience, Magdeburg, Germany, 2014): Ատենախոսության փորձաքննությունը կայացել է Մ. Յետացու անվան ԵՊԲՀ-ի տեսական բժշկություն փորձագիտական հանձնաժողովինիստին և հաստատվել՝ գիտակոորդինացիոն խորհրդի նիստի ընթացքում (արձանագրությունը թիվ 4, 04.10.2018թ):

Հրատարակումներ:

Իրականացված

ուսումնասիրությունները արդյունքները արտացոլված են 8 հրատարակված գիտական աշխատանքում՝ տեղական և արտասահմանյան գիտաբժշկական պարբերականներում, գիտաժողովների նյութերում:

Ատենախոսության կառուցվածքը և ծավալը:

Ատենախոսությունը ներկայացված է հայերենով, 132 էջ նյութի ընդհանուր ծավալով: Ատենախոսությունը բաղկացած է հետևյալ հիմնական բաժիններից՝ ներածություն, գրականության ակնարկ, հետազոտության նյութ և մեթոդներ, հետազոտության արդյունքներ և դրանք քննարկում, ամփոփում, եզրակացություններ, օգտագործված գրականությունը (226 հղում): Հավաքագրված

տվյալները և ստացված արդյունքները
լուսաբանված են 40նկարով և 3աղյուսակով:

ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ՆՅՈՒԹԸ ԵՎ ՄԵԹՈԴՆԵՐԸ

Հետազոտության նպատակը և դրանից բխող խնդիրներին և ուժումը իրականացվել են վալիդացված մեթոդների կիրառմամբ, որոնց հիման վրա գնահատվել է ցիտիկոլինի ազդեցությունը առնետների ուղեղային արյան շրջանառության, իշեմիայի հետևանքով զարգացող վարքագծային, կառուցվածքային և նյութափոխանակային տեղաշարժերի վրա: Այդ նպատակով իրականացվել են .

- **գլխուղեղի տեղային իշեմիայի մոդելավորում`** առնետների ձախ միջին ուղեղային զարկերակի կապումով (ՄՈւԶԿ) (Tamura A. et al., 1981; Топчян А.В., 1998)` քլորալ հիդրատային անզգայացման պայմաններում (400մգ/կգ, ն/ո),
- **փորձարարական սակավաշարժողական մոդելավորում`** կենդանիների շարժողական ակտիվությունը սահմանափակմամբ (15 և 30 օր տևողությամբ)` համաձայն Ի.Վ.Ֆյոդորովի (Федоров И.В., 1982) նկարագրած մոտեցման ,
- **գլխուղեղի արյան շրջանառության սուր խանգարման մոդելավորում`** աջ ԸԲԶ-ի կապումով (Rice J.E. et al., 1981)` նեմբուտալային անզգայացման պայմաններում (40-50մգ/կգ, ն/ո),
- **առնետների գլխուղեղի կեղևի տեղային արյան շրջանառության ուսումնասիրում`** ոչ ինվազիվ և ազեր-դոպլերային հոսքաչափություն մեթոդով (Oberg P.A. et al., 1984), որը իրականացվել է BLF-21 (Transonic Systems Inc., USA) դոպլերային հոսքաչափի N տեսակի ասեղածև գրանցիչով ,
- **առնետների համակարգային զարկերակային ճնշման գրանցում`** «tail-cuff» ոչ ինվազիվ մեթոդով (Feng M. and DiPietro K., 2009)` ճնշաչափի օգնությամբ գրանցելով առնետի պոչային զարկերակում սիստոլիկ, դիաստոլիկ, միջին զարկերակային ճնշումները և սրտի կծկումների հաճախականությունը ,
- **առնետների բաժանում ըստ ընդհանուր շարժողական ակտիվության`** «բաց դաշտ» թեստի կիրառմամբ (Seredenin S.B. et al., 1986),

- **առնետների վարքի ուսումնասիրությունը`**
«Բարձրացված խաչածև և ևաբիրինթոս» (Բելլ) թեստում (Pellow S. et al., 1985),
- **առնետներ հիշողության գնահատում`** «Պասիվ խոստանափման պայմանական ռեֆլեքս» (ՊԽՊԲ) թեստի օգնությամբ (Буреш Я. и соавт, 1991),
- **առնետների շարժողական հավասարակշռություն ուսումնասիրում`**
«Ատտվոդ ձող» թեստում` «Rota-Rod Treadmill» 7700 (Ugo Basile, Italy) սարքավորման կիրառմամբ (Rauf S. et al., 2015),
- **ուղեղային հյուսվածքում ևիպոֆոսֆորացման քանակական որոշում`** ֆլյուորացափայլան եղանակով (Csallany A.S. and Ayaz K.L., 1987),
- **գլխուղեղի տարբեր կառուցվածքներում ԳԱԿԹ-ի պարունակություն որոշում`** բարձր արդյունավետություն հեղուկային քրոմատագրման (ԲԱՐԶ) եղանակով (Kang X. Et al., 2006),
- **առնետների ուղեղային հյուսվածքի մորֆոլոգիական հետազոտություն`**
հեմատոքսիլին-էնոգին և «luxol fast blue» (L) ներկման մեթոդով` ըստ Կլյուվեր-Բարրերայի մորֆոֆիկացիայի (Kluver H. and Barrera E., 1953):

Փորձերի համար օգտագործվել են ընդհանուր թվով 302 ոչ ցեղական, սպիտակ արու առնետ 170-250 գ զանգվածով: Կենդանիները պահվել են ևաբորատոր վիվարիումի վերահսկվող սենյակային շերմաստիճանի և խոնավության, 12/12 լույս-մութ ռեժիմ պայմաններում` ջրի և սննդի անսահմանափակ հասանելիությամբ: Առնետները խնամքը և բուրդը միջամտությունները իրականացվել են ըստ «The PHS Guide for the Care and Use of laboratory Animals» (2011) ուղեցույցի` համաձայն ԵՊԲՀ-ի էթիկայի հանձնաժողովի պահանջների:

Հետազոտության համար ցիտիկոլինը կիրառվել է ներորոգայնային 12,5 մգ/կգ դեղաչափով: Զրոնիկ փորձերում պատրաստուկը ներմուծվել է օրական երկու անգամ, իսկ սուր փորձերում` միանվագ նույն դեղաչափով: Ստուգիչ խումբի առնետները ստացել են համարժեք ծավալով ֆիզիոլոգիկ թուրք:

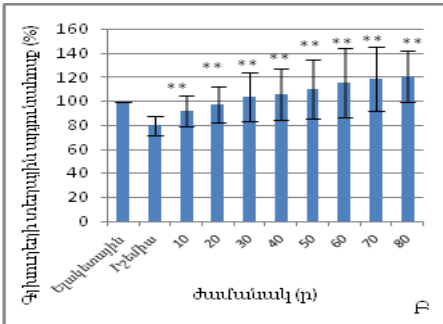
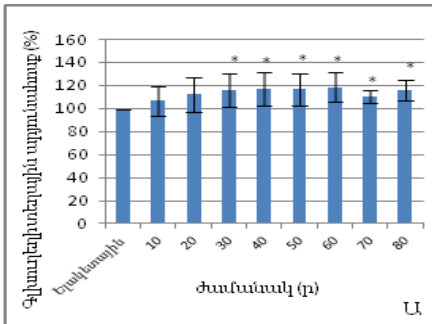
Կատարված հետազոտության արդյունքները ներկայացված են խմբային միջին արժեքի ± ստանդարտ շեղման (M±SD) կամ սխալի (SE) տեսքով` կախված հետազոտության մեջ կիրառվող թեստից: Կոլմոգորով-Սմիրնովի թեստով առանձին

խմբերից ստացված տվյալների բաշխման նորմալ ությունը ստուգելուց հետո կիրառվել են համապատասխան պարամետրիկ թեստեր՝ գնահատվել է Ստյուդենտի անկախ ընտրանքների համար t - թեստի երկկողմանի տարբերակը, իսկ կրկնակի չափումների դեպքում՝ Ստյուդենտի զույգ 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-Ուիլթնիի կամ Ուիլկոքսոնի ոչ պարամետրիկ թեստերը: Բոլոր դեպքերում հետազոտվող ցուցանիշների տարբերությունը գնահատվել է որպես վիճակագրորեն նշանակալի օտիպիսխալի (α) հավանականության 0,05-ից փոքրի դեպքում ($p < 0,05$):

ՀԵՏԱԶՈՏՈՒ ԹՅԱՆ ԱՐԴՅՈՒՆՔՆԵՐԸ ԵՎ ԴՐԱՆՑ ՔՆՆԱՐԿՈՒՄԸ

1. Ցիտիկոլի նի ազդեցությունը առնետներին ուղեղային արյան շրջանառության վրա՝ միջին ուղեղային զարկերակի կապման և սակավաշարժության պայմաններում

Ինչպես վկայում են կատարված փորձերի արդյունքները, ցիտիկոլինը օժտված է ուղեղային արյան շրջանառությունը խթանելու հատկությամբ՝ հատկապես իշեմիայի պայմաններում: Այսպես, պատրաստուկի միանվագ ներարկումը ինտակտ առնետներին 12,5 մգ/կգ դեղաչափով, ն/ո հանգեցնում է ուղեղային արյունահոսքի մեծացմանը 18,9%-ով ($n=7, p<0,05$) (նկ. 1Ա):



Նկար 1. Ցիտիկոլի նի ազդեցությունը գլխուղեղի կեղևի տեղային

արյունահոսքի վրա՝ Ա - ինտակտ խմբում ($n=7, M \pm SD, F$ - աջ ՇՁ-ի օկլյունզիայի

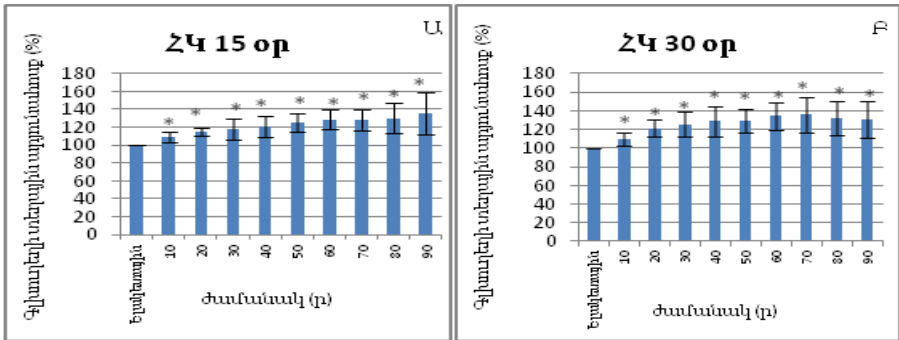
պայմաններում, ($n=13, M \pm SD$:

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

**- $p<0,05$ ՝ իշեմիայի համեմատ

Ընդհանուր քննարկումը ցուցաբերում է զարկերակի միակողմանի կապմամբ հարուցված ուղեղային արյան շրջանառության խանգարումների պայմաններում, երբ օկլյունզիայից 30 րանց գրանցվում է ուղեղի կեղևի արյունամատակարարման նվազում 20%-ով, ցիտիկոլինի ներմուծումը նույն դեղաչափով արդեն իսկ 5 րոպե անց ուղեկցվում է ուղեղի տեղային արյունահոսքի աճով, որը իր ամպլեկագոյն արժեքին է հասնում ներմուծման 80-րդ րոպեին՝ գերազանցելով իշեմիայի պայմաններում նվազած արյունահոսքը 41,1%±21,5 (նկ. 1Բ):

Ցիտիկոլիների ուսումնասիրումը ուղեղի կեղևի տեղային արյան շրջանառության վրա վերջինիս քրոնիկ իշեմիզացման պայմաններում՝ հարուցված 15 և 30 օր տևող ՍՇ-ով բացահայտեց, որ նշված պայմաններում ցիտիկոլիների ներարկումը հանգեցնում է կենդանիների ուղեղի տեղային արյունահոսքի խթանման. 15-օրյա հիպոկիսեզիայի պայմաններում միևնույն 28,4%-ով, (Ակ. 2Ա), իսկ 30-օրյա պայմաններում միևնույն 36,2%-ով (Ակ. 2Բ):



Նկար 2. Ցիտիկոլիների ազդեցությունը զլխուղեղի կեղևի տեղային արյունահոսքի վրա՝ Ա-15-օրյա (n=11), ԸԲ-30-օրյա (n=12) հիպոկիսեզիայի պայմաններում, $M \pm SD$

*-p<0,05՝ ելակետային արժեքի համեմատ

Ստացված արդյունքները վկայում են, որ ցիտիկոլիների ազդեցությունը ՍՇ 30-օրյա օրը, երբ ուղեղային արյան շրջանառության խափանումները ավելի խորն են, ավելի արտահայտված է համեմատ պատրաստուկի նմանատիպ ազդեցությանը ՍՇ 15-օրյա օրը:

Առնետների սիստոլիկ, դիաստոլիկ և միջին զարկերակային ճնշման վրա ցիտիկոլիների ազդեցության ուսումնասիրումը վկայեց, որ ցիտիկոլիների ներմուծումը ուղեկցվում է թե՛ սիստոլիկ, թե՛ դիաստոլիկ ճնշումների աննշան իջեցմամբ, որը մեկ ժամվա ընթացքում վերականգնվում է: Չգալի տատանումների չի ենթարկվում նաև սրտի կծկումների հաճախականությունը:

Ամփոփելով փորձերի արդյունքում ստացված տվյալները՝ կարելի է եզրահանգել, որ ցիտիկոլին-5-դիֆոսֆոխոլինը (ցիտիկոլինը) բարելավում է

ն Լ ղ Ե ղ ի տ Ե ղ ա յ ի ն ա թ յ ա ն շ ը ջ ա ն ա ռ ու թ յ ու ն ը
հ ա տ կ ա պ Ե ս վ Ե ը ջ ի ն ի ս խ ա թ ա թ մ ա ն պ ա յ մ ա ն ն Ե թ ու մ`
ա ռ ա ն ց ա թ յ ա ն ճ ն շ մ ա ն Է ա կ ա ն տ ա տ ա ն ու մ ն Ե թ ի :

**2.Ցի տի կ ու լ ի ն ի ա գ ղ Ե ց ու թ յ ու ն ը լ ո կ ալ
ի շ Ե մ ի ա յ ո վ Լ ս ա կ ա վ ա շ ա թ Ժ ու թ յ ա մ Բ Ի ա թ ու ց վ ա ծ
գ լ խ ու Բ Ե ղ ի մ ո թ Ֆ ո լ ո գ ի ա կ ա ն
փ ո փ ո խ ու թ յ ու ն ն Ե թ ի վ ը ա**

Ս Ը -ի պ ա յ մ ա ն ն Ե թ ու մ ց ի տի կ ու լ ի ն ի
ն Լ ղ Ե ղ ա յ ի ն ա թ յ ա ն շ ը ջ ա ն ա ռ ու թ յ ու ն ը խ թ ա ն Ե լ ու
հ ա տ կ ու թ յ ու ն ը հ ի մ ք հ ա ն դ ի ս ա ց ա վ
ն Լ ս ու մ ն ա ս ի թ Ե լ ու պ ա տ թ ա ս տ ու կ ի 34-ո վ
մ ա կ ա ծ վ ա ծ ու Բ Ե ղ ա յ ի ն հ յ ու Լ ս վ ա ծ ք ի
մ ո թ Ֆ ո լ ո գ ի ա կ ա ն փ ո փ ո խ ու թ յ ու ն ն Ե թ ը կ ա ն խ Ե լ ու
ն Լ ն ա կ ու թ յ ու ն ը :

Ի ն չ ա Ե ս վ կ ա յ ու մ Ե ն ու Բ Ե ղ ա յ ի ն
հ յ ու Լ ս վ ա ծ ք ի կ ա ռ ու ց վ ա ծ ք ա յ ի ն ու Լ ս ու մ ն ա ս ի -
թ ու թ յ ու ն ն Ե թ ը (n=13) հ ի պ ո կ ի ն Ե գ ի ա ն հ ա ն գ Ե ց ն ու մ
Է գ լ խ ու Բ Ե ղ ու մ` հ ի պ ո կ ա մ պ ու մ Լ թ ալ ա մ ու Լ ս ու մ,
խ ո թ ը ա ն դ ա թ ծ Ե լ ի ձ Լ Բ ա Բ ա ն ա կ ա ն
փ ո փ ո խ ու թ յ ու ն ն Ե թ ի թ Ե` 15-օ թ յ ա հ ի պ ո կ ի ն Ե գ ի ա յ ի
պ ա յ մ ա ն ն Ե թ ու մ, թ Ե` հ ա տ կ ա պ Ե ս 30օ թ տ ն ո ղ ու թ յ ա մ Բ
Ս Ը -ի հ Ե տ ն ա ն ք ո վ` ն Ե թ ա ռ յ ալ ն Ե յ թ ո ց ի տ ն Ե թ ի
պ Ե թ ի կ ա թ ի ո ն ի ա պ ա ճ ու մ ը, Է ո գ ի ն ո Ֆ ի լ ի ա ն,
կ Ե ն տ թ ո ն ա կ ա ն ք թ ո մ ա տ ու լ ի գ ի օ ջ ա խ ն Ե թ ը ա ք ս ո ն ալ
ռ Ե ա կ ց ի ա յ ո վ, մ ի կ թ ո գ լ ի ա յ ի պ թ ո լ ի Ֆ Ե թ ա ց ի ա ն,
դ Ե ն դ թ ի տ ա յ ի ն Ե լ ու Լ ս տ ն Ե թ ի խ տ ու թ յ ա ն
ա թ տ ա հ ա յ տ վ ա ծ ն վ ա գ Ե ց ու մ ը, մ ա գ ա ն ո թ ն Ե թ ի
դ ա տ ա թ կ ու մ ը, ն Ե յ թ ո ց ի տ ն Ե թ ի շ ա թ ու ն ա կ վ ո ղ
դ Ե գ Ե ն Ե թ ա տ ի վ փ ո փ ո խ ու թ յ ու ն ն Ե թ ի Ֆ ո ն ի վ ը ա`
ք ա ո տ ի կ օ լ ի գ ո դ Ե ն դ թ ո լ ի գ ը Լ թ Ե լ ի կ ն Ե թ ի շ ա թ ու -
ն ա կ վ ո ղ դ Ե մ ի Ե լ ի ն ի գ ա ց ու մ ը :

Կ Ե ն դ ա ն ի ն Ե թ ի գ լ խ ու Բ Ե ղ ի հ յ ու Լ ս վ ա ծ ք ի
հ Ե տ ա գ ո տ ու մ ը ց ի տի կ ու լ ի ն ի կ ի թ ա ռ մ ա ն
պ ա յ մ ա ն ն Ե թ ու մ ց ու յ ց տ վ Ե ց, ո թ դ Ե ղ ա մ ի ջ ո ց ը
օ ժ տ վ ա ծ Է ա թ տ ա հ ա յ տ վ ա ծ ն յ ա թ դ ա պ ա շ տ պ ա ն
ա գ ղ Ե ց ու թ յ ա մ Բ : Ա յ ս պ Ե ս, ց ի տի կ ու լ ի ն ի
ն Ե թ ա թ կ ու մ ը 15 օ թ յ ա հ ի պ ո կ ի ն Ե գ ի ա յ ի
պ ա յ մ ա ն ն Ե թ ու մ ու Բ Ե ղ Ե կ ց վ ու մ Է հ ի պ ո կ ա մ պ ի Լ
թ ալ ա մ ու Լ ս ի ն Ե յ թ ո ց ի տ ն Ե թ ի Բ ա գ ո Ֆ ի լ ի ա յ ո վ`
ս ա տ Ե լ ի տ ո գ ի ա խ տ ա ն շ ա ն ն Ե թ ո վ, Ե գ ա կ ի
ա տ թ ո Ֆ ի ա յ ի Ե ն թ ա թ կ վ ա ծ ն Ե յ թ ո ց ի տ ն Ե թ ի
ա ռ կ ա յ ու թ յ ա մ Բ` գ թ ա ն ու Լ լ ո վ Ե գ ի կ ու Լ յ ա թ
դ Ե գ Ե ն Ե թ ա ց ի ա յ ի ա խ տ ա ն շ ա ն ն Ե թ ո վ : Ն Ե թ կ մ ա ն

Ժամանակ հայտնաբերվել են պահպանված խտուրթյամբ դենտրիտային էլուստներ՝ առանց թելիկների դեմիելինիզացիայի նշանների և մազանոթների արտահայտված պրոլիֆերացիայի: Ցիտիկոլիսի ներարկումը մինչև 30 օր սակավաշարժուկ պայմաններում հանգեցնում է համանման փոփոխությունների՝ նկատվում է նեյրոցիտների արտահայտված ապաճում, մազանոթների դատարկում, միելինապատնյարդաթելերի պահպանում:

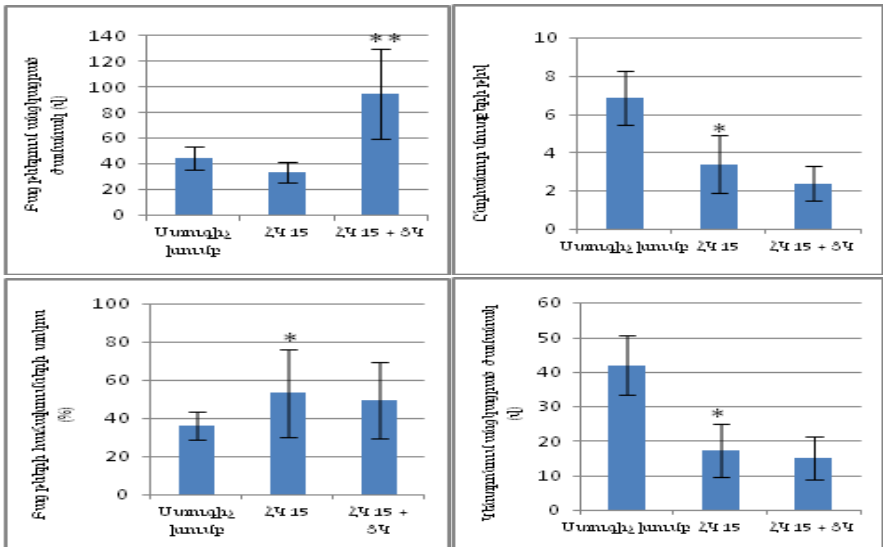
Փորձերի հաջորդ շարքում համեմատվել է պատրաստուկի վերը նկարագրված ազդեցությունը կենդանիների գլխուղեղի կառուցվածքային փոփոխությունների վրա՝ ՄՈՒՉԿ-ով պայմանավորված լուկալ իշեմիայի մոդելում (n=25): Մորֆոլոգիական հետազոտությունները ցույց տվեցին, որ եթե կենդանիների սուլգի խմբի մոտ ՄՈՒՉԿ-ից 6 օր անց իպսիլատերալ կիսագնդի կեղևի *Caudate-putamen complex (CPu)*, *Globus pallidus (GP)* հատվածներում նկատվում են ատրոֆիկ փոփոխություններ, նեյրոնների պիկնոզի և ապոպտոզի նշաններ, ապա 6 օր ցիտիկոլիս ստացած կենդանիների փորձարարական խմբում գլխուղեղի հյուսվածքի կառուցվածքը համեմատաբար պահպանված է: Կենդանիների իպսիլատերալ կիսագնդի ենթակեղևային հատվածում գրանցվում է գլիալ բջիջների պրոլիֆերացիա, թեև նկատվում է ուղեղի մազանոթների սիմետրիկ հիպերեմիա և կեղևի պիկնոզ:

Պատրաստուկի ազդեցությունը ավելի արտահայտված էր ՄՈՒՉԿ-ի 12-րդ օրը: Այսպես, եթե սուլգի խմբի կենդանիների մոտ նշված տևողությունը լուկալ իշեմիան ուղեկցվել է իպսիլատերալ կիսագնդում գլխուղեղի կեղևի նեկրոզով Par1 (parietal cortex area 1) և Cg1 (cingulate cortex area 1) դաշտերում, ճակատային ամիգդալ ուղեղային հատվածում հեմոսիդերոզով՝ արյունահոսություն առաջացմամբ, իպսիլատերալ CPu-ում CP և արտաքին պատիճում գլիալ կոպիտսպիերի ձևավորմամբ, ապա ՄՈՒՉԿ-ի պայմաններում 12 օր տևողությամբ ցիտիկոլիս ստացած առնետների ձախ կիսագնդի CPu, GP հատվածներում առկա էր արտահայտված գլիոզ, անոթների պրոլիֆերացիա՝ առանց կոպիտսպիացման և առանց անոթային խանգարումների:

նշանների ի պսիլատերալ կիսագնդերում: Ձախ կիսագնդի Par1 և Cg1 դաշտերում նեյրոնների վնասում չի նկատվել, կեղևային շերտը պահպանված է, կիսագնդերի փորոքները սիմետրիկ:

3. Լոկալ իշեմիայով և հիպոկիսեզիայով մակածված վարքային փոփոխությունների շտկումը ցիտիկոլինով

Կենդանիների վարքը ուսումնասիրելուց առաջ փորձարարական առնետները (n=101) «բաց դաշտ» թեստում բաժանվել են խմբերի ըստ իրենց ընդհանուր շարժողական ակտիվության (ԸՇԱ)՝ հաշվի առնելով, որ տարբեր շարժողական ակտիվություն ունեցող կենդանիների պատասխան ռեակցիան հուզային-սթրեսային ազդակների հանդեպ տարբեր է: Հետագա ուսումնասիրություններում ընդգրկվել են միայն բարձր և միջին ԸՇԱ-ով բնութագրվող առնետները:

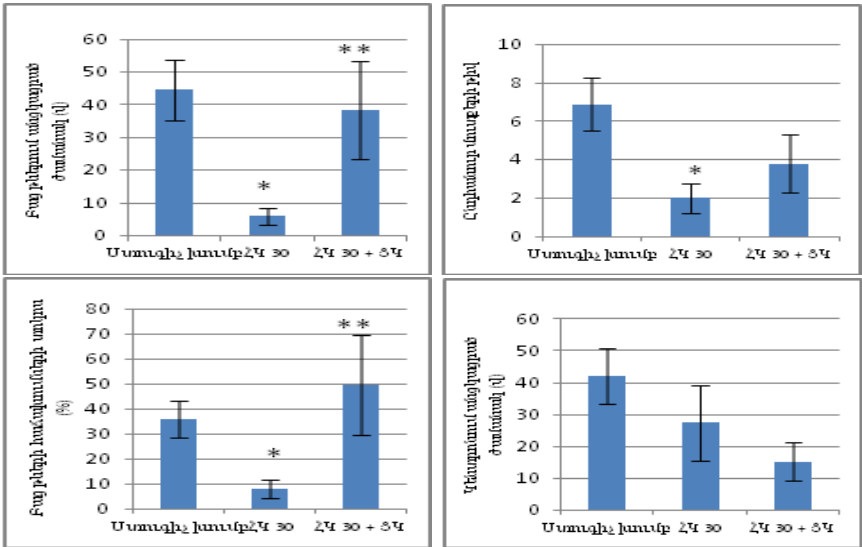


Նկար 3. Առնետների վարքը ԲԽԼ-թեստում ՍՇ-ից 15 օր անց, M±SE (ստուգիչ խումբ՝ n=23, ՀԿ 15՝ n=5, ՀԿ 15+3Կ՝ n=7),

*-P<0,05՝ ստուգիչ խմբի համեմատ

**-P<0,05՝ ՀԿ 15-ի համեմատ

Ցիտիկոլիների ազդեցությունը սակավաշարժ ության պայմաններում ուսումնասիրելիս պարզվեց, որ հիպոկիսեզիայի պայմաններում պատրաստուկի ազդեցությամբ (15 օրերի ընթացքում ն/ո, օրը 2 անգամ՝ 12,5մգ/կգ դեղաչափով) ԲԽԼ-թեստում ամենտների վարքը բնութագրող ցուցանիշները ՍԾ-ի համեմատ փոխվում են հետևյալ կերպ. բաց թևերում և կենտրոնում անցկացրած ժամանակը աճում է գրեթե 3 անգամ: Պարզվեց, որ 34-ի 15 օրերի ընթացքում ցիտիկոլիների հանդեպ զգայուն և չե ամենտների բաց թևերի հաճախումների տոկոսը, որը գրեթե չէր փոխվել: Իսկ ընդհանուր շարժողական ակտիվությունը ցիտիկոլիների ազդեցությամբ նվազել է 29,4%-ով, ինչը հավանաբար պայմանավորված է պատրաստուկի ընդհանուր հանգստացնող ազդեցությամբ (նկար 3):



Նկար 4. Ամենտների վարքը ԲԽԼ-թեստում ՍԾ-ից 30օր անց, $M \pm SE$ (ստուգիչ խումբ՝ $n=23$, ՀԿ 30՝ $n=5$, ՀԿ 30+ՑԿ՝ $n=6$)
 *- $P < 0,05$ ՝ ստուգիչ խմբի համեմատ
 **- $P < 0,05$ ՝ ՀԿ 30-ի համեմատ

Ցիտիկոլիների ներարկումը ՍԾ-ի 30 օրերի ընթացքում կանխում է տագնապի զարգացումը,

քանի որ նպաստում է նույն տևողությամբ հիպոկիսեզիայի պայմաններում գտնվող կենդանիների վարքը բնութագրող ցուցանիշների բարելավմանը հետևյալ կերպ. բաց թևերում անցկացրած ժամանակը աճում է ավելի քան 6անգամ ($6\pm 8,2$ -ից մինչև $38,5\pm 15$), ընդհանուր մուտքերի թիվը՝ գրեթե 2անգամ (2 ± 1 -ից մինչև $3,8\pm 1,7$), բաց թևերի հաճախումների տոկոսը՝ 6 անգամ ($8,3\pm 16,65\%$ -ից մինչև $49,45\pm 9,7\%$), իսկ կենտրոնում անցկացված ժամանակահատվածը նվազում է 44% -ով ($27,4\pm 9,5$ -ից մինչև $15,3\pm 13,15$) պատրաստուկ չստացած կենդանիների խմբի համեմատ (նկար 4):

Ցիտիկոլիսի և նոկալ իշեմիկ խանգարումներով պայմանավորված տագնապը կանխելու հատկությունը բնութագրող փորձերի արդյունքները, որոնք բերված են աղյուսակ 1-ում, ցույց տվեցին որ ցիտիկոլիսը մեղմում է ինչպես քրոնիկ, այնպես էլ սուր իշեմիայի հետևանքով առնետների մոտոարգացող տագնապը:

Աղյուսակ 1.

Բիւթե ստում առնետների վարքը
բնութագրող ցուցանիշները (M±SE)

Բիւթե ստի բնութագրերը	Բաց թևերում անցկացրած ժամանակ	Ընդհանուր մուտքերի թիվ	Բաց թևերի հաճախումների տոկոս	Կենտրոնում անցկացրած ժամանակ
Ստուգիչ ցուցանիշ (n=12)	44,5±12,84	3,4±0,98	26,44±7,63	39,6±11,42
ՄՈՒԶԿ 60ր (n=5)	1,8±0,8	1,4±0,6	6,66±2,97	3,2±1,43
ՄՈՒԶԿ 60ր + Ցիտիկոլիս, (n=7)	246±92,97*	2,14±0,8	83,3±31,49*	52,6±19,87
ՄՈՒԶԿ 120ր (n=5)	1±0,44	2±0,89	10±4,47	2,8±1,25
ՄՈՒԶԿ 120ր + Ցիտիկոլիս, (n=6)	165±67,36*	3±1,22	55,6±22,67*	83,3±34,02

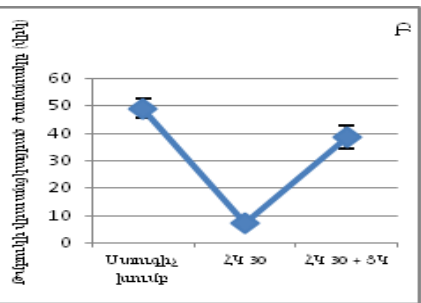
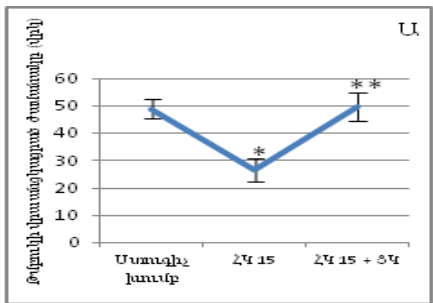
*-P<0,05՝ ՄՈՒԶԿ-ի համեմատ

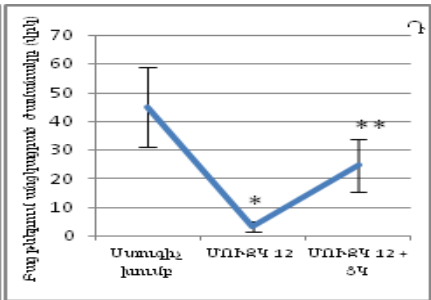
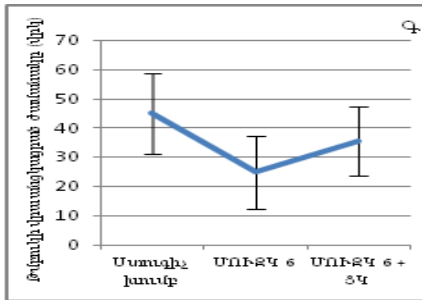
Ցիտիկոլիսի ազդեցությունը կենդանիների շարժողական կոորդինացիայի վրա իշեմիայի տարբեր մոդելներում վկայում է, որ 15 և 30 օր տևողությամբ ՍԾ պայմաններում (n=31) արձանագրվում է «Rota-Rod Treadmill» թեստում առնետների թմբուկի վրա պահվելու ժամանակի նվազեցում ստուգիչ խմբի համեմատ $45,4\%$ -ով և $85,5\%$ -ով համապատասխանաբար (նկար 5Ա, 5Բ):

15 օր ՍԾ-ի պայմաններում գտնվող կենդանիները, որոնց ներարկվել է ցիտիկոլին (օրը 2անգամ 12,5մգ/կգ, ն/ո) հավասարաշոշոռությամբ բնութագրող ցուցանիշներով գրեթե չէին տարբերվում ստուգիչ խմբի համեմատությամբ: 30օր ՍԾ-ի պայմաններում գտնվող կենդանիները, որոնց պտտածողի վրա գտնվելու տևողությունը ստուգիչ խմբի համեմատ նվազում է մոտ 7անգամ, ցիտիկոլին ստանալու պայմաններում 75%-ով պահպանում են մեկնարկային հավասարաշոշոռությունը:

Ցիտիկոլինի նմանատիպ ազդեցությունը գնահատվել է նաև սուր իշեմիայի մոդելում (n=14): Միջին ուղեղային զարկերակի 6 և 12 օր տևողությամբ օկլյուզիան բերում է կոորդինացիայի խախտմանը՝ ամենտերի թմբուկի վրա պահվելու ժամանակը նվազում է 44,4%-ով և 92,2%-ով համապատասխանաբար, ինչը կանխվում է ցիտիկոլին ներարկման պայմաններում 53%-ով՝ ՄՁՈԻԿ-ի 6-րդ և 51%-ով ՄՁՈԻԿ-ի 12-րդ օրը մեկնարկային արժեքի համեմատ (նկար 5Գ, 5Դ):

Հիմք ընդունելով հիշողության և ուսուցման գործընթացների խանգարումները որպես ուղեղի իշեմիկ տեղաշարժերի և դրանց շտկման նպատակով կիրառվող դեղերի ազդեցության կարևոր ցուցանիշ, ուսումնասիրվել է ցիտիկոլինի ազդեցությունը նշված բնութագրերի վրա հիպոկիսեզիայի պայմաններում՝ համեմատելով դեղի նմանատիպ ազդեցության հետ ՄՁՈԻԿ-ի մոդելում:





Նկար 5.

Առնետները շարժողակալ կոորդինացիայի փոփոխությունը (12,5 գիտիկոլինի մգ/կգ, ն/ո), ազդեցությամբ, M±SE Ա՝ 15-օրյա ՅԿ-ի և Բ՝ 30-օրյա ՅԿ-ի պայմաններում, Գ՝ ՄՈՒՔԿ-ի 6-րդ օրը և Դ՝ ՄՈՒՔԿ-ի 12-րդ օրը *-P<0,05, ելակետային արժեքի համեմատ **-P<0,05՝ ՄՈՒՔԿ-ի 12-րդ օրվա հետ համեմատ

պայմաններում,

Սակավաշարժուն խաթարում հարուցված հիշողության խաթարումները ՊԽՊՌ թեստում գրանցելիս պարզվեց, որ հիպոկիսեզիայի ենթարկված կենդանիների մոտ (n=34) նկատվում է հիշողության որոշակի կորուստ: ՅԿ-ի 15-րդ և 30-րդ օրերին ստուգիչ խմբի առնետների 40%-ի մոտ գրանցվել է հիշողության խաթարում, որոնց լուսավորված հարթակի վրա անցկացրած լատենտ ժամանակահատվածը նվազել է 180 վրկ-ից մինչև 109,2±96,9 վրկ (n=10) և 120±82,4 վրկ (n=10) համապատասխանաբար:

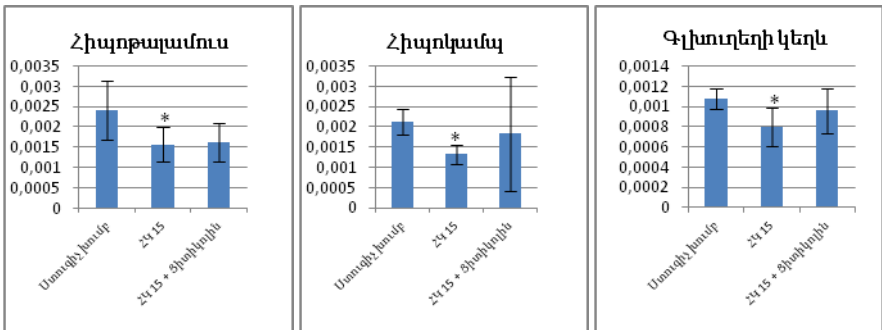
Թե՛ 15 օր (n=8), թե՛ 30 օր (n=6) տևողությամբ սակավաշարժուն պայմաններում գիտիկոլինի կիրառման արդյունքում կենդանիների մոտ դիտվել է հիշողության լիարժեք պահպանում՝ կենդանիները ամբողջ դիտարկման ժամանակահատվածի ընթացքում գտնվել են լուսավորված հարթակի վրա:

Լուկալ իշեմիայի պայմաններում հիշողության գրանցված փոփոխությունները ՍԾ-ի համեմատ էլավելի արտահայտված էին: ՄՈՒՔԿ-ով կենդանիների մոտ 6-րդ օրը (n=14) գրանցվել է դեպի մուլթիսիսի մուլթիսիսի լատենտ ժամանակի նվազեցում 180 վրկ-ից մինչև 94,6±78,8 վրկ, իսկ 12-րդ օրը (n=14)՝ մինչև 62,8±67,4 վրկ: Օկլյուզիայից հետո գիտիկոլին ստացող առնետների խմբի մոտ նկատվել է դեպի մուլթիսիսի

մ ու ե ղ թ գ ո ղ թ թ է լ ու լ յ ա տ ե ն տ ժ ա մ ա ն ա կ ի զ գ ա լ ի մ ե ծ ա ց ու մ հ ա մ ե մ ա տ ս տ ու զ ի չ խ մ բ ի ՝ Մ Ո Ւ Զ Կ -ի 6-ր դ օ ղ ը մ ի ն չ և 166±27,9 վ ղ կ (n=14), ի ս կ 12-ր դ օ ղ ը կ ե ն դ ա ն ի ն ե ղ ի մ ո տ (n=7) ա մ բ ո ղ ջ ու թ յ ա մ բ պ ա հ պ ա ն վ ե լ է ղ մ շ ա կ վ ա ծ ռ ե Ֆ լ ե ք ս ը :

4. Գ լ խ ու ղ ե ղ ի Գ Ա Կ Թ-ի և լ ի պ ո Ֆ ու ս ց ի ն ի ք ա ն ա կ ա կ ա ն տ ե ղ ա շ ար ժ ե ղ ը ց ի տ ի կ ո լ ի ն ի ա զ դ ե ց ու թ յ ա մ բ ս ա կ ա վ ա շ ար ժ ու թ յ ա ն պ ա յ մ ա ն ն ե ղ ու մ

Հ ա շ վ ի ա ռ ն ե լ ո վ , ո ղ Գ Ա Կ Թ-գ լ յ ու տ ա մ ա տ ա յ ի ն հ ա վ ա ս ար ա կ շ ռ ու թ յ ա ն խ ա խ տ ու մ ը հ ա ն դ ի ս ա ն ու մ է ի շ ե մ ի ա յ ի զ ար գ ա ց մ ա ն կ ար ն ո ղ մ ե կ ն ար կ ա յ ի ն գ ո ղ թ ո ն , ք ղ ո ն ի կ ի շ ե մ ի գ ա ց մ ա ն պ ա յ մ ա ն ն ե ղ ու մ ց ի տ ի կ ո լ ի ն ի ն յ ար դ ա պ ա շ տ պ ա ն ա զ դ ե ց ու թ յ ու ն ը հ ի մ ն ա վ ո ղ թ է լ ու հ ա մ ար Հ Կ -ի պ ա յ մ ա ն ն ե ղ ու մ գ ն ա հ ա տ վ ե ց Գ Ա Կ Թ-ի պ ար ու ն ա կ ու թ յ ա ն (մ կ գ /մ լ) փ ո փ ո խ ու թ յ ու ն ն ե ղ ը ու ղ ե ղ ի տ ար բ ե ղ կ ա ռ ու յ ց ն ե ղ ու մ :



Ն կ ար 6. Գ Ա Կ Թ-ի ք ա ն ա կ ա կ ա ն փ ո փ ո խ ու թ յ ու ն ն ե ղ ը (ար տ ա հ ա յ տ վ ա ծ մ կ գ /մ լ - ո վ) 15-օ ղ յ ա Հ Կ պ ա յ մ ա ն ն ե ղ ու մ և ց ի տ ի կ ո լ ի ն ի ա զ դ ե ց ու թ յ ա մ բ (12,5 մ գ /կ գ դ ե ղ ա չ ա փ ո վ , ն /ո), M±SD *P<0,05՝ ս տ ու զ ի չ խ մ բ ի հ ե տ հ ա մ ե մ ա տ

Փ ո ղ թ ե ղ ի ար դ յ ու ն ք ն ե ղ ը ց ու յ ց տ վ ե ց ի ն , ո ղ Ս Շ-ի պ ա յ մ ա ն ն ե ղ ու մ Գ Ա Կ Թ-ի ք ա ն ա կ ու թ յ ա ն փ ո փ ո խ ու թ յ ու ն ն ե ղ ը ու ղ ե ղ ի տ ար բ ե ղ կ ա ռ ու յ ց ն ե ղ ու մ մ ի ա ն շ ա ն ա կ չ ե ն : 15 օ ղ տ ն ո ղ ու թ յ ա մ բ Հ Կ-ի հ ե տ ն ա ն ք ո վ (n=9) գ ղ 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 ու մ ս տ ու զ ի չ խ մ բ ի հ ա մ ե մ ա տ (n=5) հ ի պ ո թ ա լ ա մ ու ս ու մ , հ ի պ ո կ ա մ պ ու մ ,

գլխուղեղի կեղևում՝ 34,85%-ով, 37,71%-ով և 25,78%-ով համապատասխանաբար: Ցիտիկոլինի 15-օրյա տևողությամբ ներարկման դեպքում (n=11) հիպոկամպում և գլխուղեղի կեղևում ՍԸ-ի պայմաններում և կատվոդ ԳԱԿԹ-ի պարունակության նվազեցումը կանխվում է 37,19%-ով և 19,67%-ով համապատասխանաբար: Հիպոթալամուսում պատրաստուկի ազդեցությամբ իշեմիկ փոփոխություններին առանձնակի տարբերություններ չեն գրանցվել (նկար 6):

Իշեմիկ խանգարումների ժամանակ միշտ քիմիական կողմից գրանցված ճարպերի գերօքսիդային օքսիդացման վերջնանյութերից մեկի՝ լիպոֆուսցինի կուտակումը հիմք հանդիսացավ ուսումնասիրելու այդ բիոմարկերի փոփոխությունը նաև քրոնիկ իշեմիայի պայմաններում: Կատարված փորձերի արդյունքները ցույց տվեցին, որ 15 օրյա ՀԿ-ի պայմաններում գտնված առետներին ուղեղային հյուսվածքում լիպոֆուսցինի քանակը արտահայտված \$LJ\$ ուրեսցենցիայի ինտենսիվության հարաբերական միավորով (\$H\$) աճում է $5,75 \pm 0,94$ -ից՝ ստուգիչ խմբում (n=4), մինչև $14,0 \pm 3,9$ ՝ ՀԿ-ի ենթարկված կենդանիների խմբում (n=6): Ցիտիկոլինի ներարկումը 15 օր տևողությամբ նույն պայմաններում կանխում է լիպոֆուսցինի կուտակումը 40,5%-ով ՀԿ-ի համեմատ (մինչև $8,33 \pm 1$ \$H\$, n=6):

Այսպիսով, կատարված հետազոտությունը հիմք է հանդիսանում առաջարկելու ցիտիկոլինի կիրառումը ոչ միայն սուր, այլ նաև ուղեղի քրոնիկ իշեմիայով հարուցված ուղեղային արյան շրջանառության խանգարումների ժամանակ, քանի որ այն բարելավում է սակավաշարժությունը պայմանավորված ուղեղային արյան շրջանառության, ուղեղային հյուսվածքի կառուցվածքային, նյութափոխանակային տեղաշարժերը և կանխում է քրոնիկ իշեմիայով հարուցված առետներին վարքագծային փոփոխությունները:

ԵՁՐԱԿԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ

1. Սակավաշարժուելի արժույթի հարուցված գլխուղեղի քրոնիկ իշեմիայի պայմաններում, ինչպես և արյան շրջանառության սուր խանգարումների դեպքում, ցիտոկոլինը բարելավում է ուղեղային հյուսվածքի արյան մատակարարումը:
2. Ցիտոկոլինը մեղմում է ուղեղի սուր և քրոնիկ իշեմիկ խանգարումներին բնորոշ կառուցվածքային տեղաշարժերը՝ միջին ուղեղային զարկերակի կապման և հիպոկիսեզիայի մոդելներում:
3. Փորձարարական սակավաշարժուելի պայմաններում բացահայտվել է առնետների հիշողության և ուսուցման գործընթացները բարելավելու, տագնապի զարգացումը և շարժողական հավասարակշռության խախտումը կանխելու ցիտոկոլինի ունակությունը:
4. Ցիտոկոլինի կիրառումը 15 օր տևողությամբ հիպոկիսեզիայի պայմաններում, որին բնորոշ է ուղեղային հյուսվածքում ԳԱԿԹ-ի քանակի նվազում, ուղեկցվում է վերջինիս մակարդակի բարձրացմամբ հիպոկամպում և ուղեղի կեղևում:
5. Պարզաբանվել է ցիտոկոլինի՝ առնետների ուղեղային հյուսվածքում սակավաշարժուելի արժույթի հարուցված լիպոֆոսֆոլիպոսոմների հավելյալ կուտակումը կանխելու հատկությունը:
6. Ստացված արդյունքները հիմք են հանդիսանում առաջարկելու ցիտոկոլինը՝ որպես ուղեղային հյուսվածքի քրոնիկ իշեմիզացման պայմաններում զարգացող հեմոդինամիկ, նյութափոխանակային և վարքային տեղաշարժերի համուղղման համար արդյունավետ միջոց:

Հ Ի Ա Տ Ա Ր Ա Կ Կ Ա Ճ Ա Շ Խ Ա Տ Ա Ն Ք Ն Ե Ր Ի Ց Ա Ն Կ

1. **Գրիգորյան Տ.Ս., Բալասանյան Մ.Գ.** Ցիտիկոլինի ազդեցությունը գլխուղեղի լուկալ իշեմիայով պայմանավորված ամենտետերի վարքագծային փոփոխությունների վրա // Հայաստանի բժշկագիտություն, Երևան, 2013, LIII, N1, էջ 28-34:
2. **Գրիգորյան Տ.Ս.** Ցիտիկոլինի ազդեցությունը ամենտետերի ուղեղային արյան շրջանառության վրա // Հայաստանի բժշկագիտություն, Երևան, 2013, LIII, N2, էջ 71-77:
3. **Grigoryan T.S., Balasanyan M.G.** Anxiety as a consequence of hypokinesia and its correction by citicoline // WCN/ Journal of the Neurological Sciences, Vienna, Austria, 2013, p.639.
4. **Григорян Т.С., Африкян Ш.Г., Баласанян М.Г.** Количественные изменения липофусцина в условиях ишемических нарушений мозга под влиянием ноопепта и цитиколина // PhysioMedi том 1, Санкт-Петербург 2013, с.7-12:
5. **Գրիգորյան Տ.Ս., Բալասանյան Մ.Գ.** Սակավաշարժուն ամբ պայմանավորված վարքագծային փոփոխությունների շտկման ցիտիկոլինի ունակությունը // Տարեկան հաշվետու գիտաժողով նվիրված ԵՊԲՀ-ի գիտահետազոտական կենտրոնի կազմավորման 50-ամյակին, 2014թ., էջ 31-37:
6. **Grigoryan T.S., Balasanyan M.G., Ashrafyan K.B.** Neuroprotective effects of citicoline in cerebral ischemia // 8th international symposium on neuroscience, Magdeburg, Germany, 2014, I-4-8.
7. **Grigoryan T.S., Papyan A.V., Balasanyan M.G.** ISCHEMIC MORPHOLOGICAL DAMAGE IMPROVEMENT BY CITICOLINE IN RAT BRAIN // Medical science of Armenia, LVIII, N 1, Yerevan, 2018, p. 40-45.
8. **Գրիգորյան Տ.Ս.** Ցիտիկոլինի ազդեցությունը սակավաշարժուն ամբ պայմանավորված ամենտետերի խաթարված հիշողության և գլխուղեղում ԳԱԿԹ-ի քանակական տեղաշարժերի վրա // Հայաստանի բժշկագիտություն, Երևան, 2018, LVIII, N2, էջ 47-54:

ЦИТИКОЛИН В КОРРЕКЦИИ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ И ПОВЕДЕНЧЕСКИХ ПОСЛЕДСТВИЙ ГИПОКИНЕЗИИ И ИШЕМИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ МОЗГА

РЕЗЮМЕ

Изучена и в условиях гипокинезии экспериментально показана возможность применения цитиколина – препарата с доказанной безопасностью и эффективностью при локально ишемических нарушениях мозга, для коррекции хронической ишемизации мозговой ткани, одним из важных факторов риска которой является малоподвижный образ жизни человека в современных условиях. Цитиколин являясь сложным эфиром цитидина и холина с мембраностабилизирующей способностью и антиоксидантным действием признан одним из компонентов нейропротекторной терапии инсультов.

Представленное исследование свидетельствует о способности цитиколина (в/б, в дозе 12,5 мг/кг) улучшать кровоснабжение головного мозга как в норме (на 18,9%), так и в условиях острой (на 41,1%) и хронической ишемии (на 36,2%), что было доказано лазерной доплеровской флоуметрией на экспериментальных моделях односторонней перевязки общей сонной артерии и ограничения двигательной активности животных продолжительностью 15 и 30 дней. Регистрация давления в хвостовой артерии крыс неинвазивным методом «tail-cuff» показала, что описанные цереброваскулярные эффекты препарата проявляются без существенных сдвигов со стороны среднего, систолического и диастолического артериального давления и частоты сердечных сокращений.

Морфологическое изучение структурных сдвигов в мозговой ткани, вызванных окклюзией средней мозговой артерии или гипокинезией, выявили способность цитиколина в определенной мере предотвращать наблюдаемые как при острой, так и хронической ишемии дегенеративные изменения в различных структурах мозга.

Благоприятное воздействие цитиколина отразилось и на поведении испытуемых животных. Так, препарат устраняет развитие тревожности, вызванное не только окклюзией средней мозговой артерии, но и гипокинезией, что проявляется в улучшении показателей (времени, проведенного в открытых рукавах и центре лабиринта, общей двигательной активности), характеризующих поведение животных в тесте приподнятого крестобразного лабиринта. Кроме того, цитиколин препятствует развитию вызванных в условиях исследуемых экспериментальных моделей нарушений двигательной координации, о чем свидетельствует увеличение времени удерживания животных на вращающемся барабане в тесте «Rota-Rod Treadmill» после введения препарата.

В тесте условного рефлекса пассивного избегания, позволяющего наблюдать за нарушениями памяти и процессами обучения животных, проявилась способность цитиколина предотвращать потерю памяти не только в условиях острых нарушений кровоснабжения мозга, вызванных окклюзией средней мозговой артерии, но и при хронической ишемизации мозговой ткани при гипокинезии.

При анализе возможных механизмов защиты ишемизированной ткани мозга цитиколином было показано, что, наряду с выявленными ранее другими показателями антигипоксического действия, препарат на 40,5% предотвращает накопление липофусцина - одного из конечных продуктов перекисного окисления липидов, в ишемизированной мозговой ткани, вызванное ограничением двигательной активности продолжительностью 15 дней.

Важным подтверждением нейропротекторного влияния цитиколина на мозговую ткань были данные анализа высокоэффективной жидкостной хроматографии, согласно которым наблюдаемое при ограничении двигательной активности снижение содержания гамма-аминомасляной кислоты в гиппокампе (на 37,19%) и коре головного мозга (на 19,67%) устраняется введением препарата на протяжении 15 дней в условиях гипокинезии.

Таким образом, проведенное исследование может явиться основой для применения цитиколина не только при острых нарушениях мозгового кровообращения, но и при хронической ишемизации мозговой ткани, поскольку препарат предотвращает вызванные ограничением двигательной активности ухудшение кровоснабжения мозга, морфологические и метаболические сдвиги, устраняя обусловленные хронической ишемией изменения поведения, памяти и процессов обучения животных.

CORRECTION OF HEMODYNAMIC AND BEHAVIORAL CHANGES AFTER HYPOKINESIA AND ISCHEMIC BRAIN DAMAGE BY CITICOLINE

SUMMARY

Citicoline – compound with proven safety and effectiveness in local cerebral ischemic changes, was experimentally investigated as a candidate for correction of cerebral tissue chronic ischemia under the condition of movement restriction - as one of the important risk factors of cerebrovascular disorders. Citicoline is an ester of cytidine and choline approved as neuroprotective agent for treatment of stroke with membrane stabilizing ability and antioxidant effect.

The presented study demonstrates the ability of citicoline (i/p, at a dose of 12.5 mg / kg) to improve cerebral blood flow, both in normal conditions (by 18.9%) and in acute (by 41.1%) and chronic ischemia (by 36.2%), which was proven by laser-dopler flowmetry in the experimental models of unilateral ligation of the common carotid artery and movement restriction lasting for 15 and 30 days. Described cerebrovascular effect of citicoline appears without any significant changes of systolic, diastolic and mean arterial pressures, as well as heart rate, recorded at rat tail artery pressure by non-invasive tail-cuff method.

A morphological study of the cerebral tissue structural changes caused by the middle cerebral artery occlusion or hypokinesia revealed the ability of citicoline to prevent degenerative changes in various brain structures observed in both acute and chronic ischemia.

The beneficial effects of citicoline on brain tissue were reflected on experimental animals' behaviour. Thus, it eliminates the anxiety development caused by middle cerebral artery occlusion and hypokinesia, which is manifested by improvement of elevated plus maze test parameters (time spent in the open arms and the centre of the maze, total movement activity). Moreover, citicoline prevents the development of motor coordination disorders caused by the studied experimental models, which was proven by an increase in the animals' retention time on a rotating drum in the "Rota-Rod Treadmill" test after its injection.

In the passive avoidance test, which allows to observe memory and learning processes disorders of animals, showed the citicoline's ability to prevent memory loss in conditions of acute cerebral blood flow disorders caused by middle cerebral artery occlusion and brain tissue chronic ischemia under the condition of hypokinesia.

The analysis of possible mechanisms of ischemic brain protection by citicoline revealed that besides of previously identified other indicators of antihypoxic action investigated compound also prevents the 15-day hypokinesia caused accumulation of lipofuscin - one of the lipid peroxidation end products of ischemic brain tissue, about 40.5%.

The important evidence of neuroprotective ability of citicoline was obtained by high performance liquid chromatography analysis data demonstrating that decreased GABA content in the hippocampus and the cerebral cortex under the movement restriction condition, observed in hypokinesia lasting for 15 days, is eliminated about 37.19% and 19.67%, respectively, by administration of citicoline during the whole experiment.

Thus, presented investigation can be the basis for indication of citicoline not only in case of acute cerebral blood flow disorders, but also in chronic ischémisation of brain tissue as the investigated ester prevents exacerbation of cerebral blood perfusion, morphological and metabolic changes and prevents behavioral disorders, memory loss and learning impairment induced by chronic ischemia in animals.

A handwritten signature in blue ink, consisting of a stylized, cursive script that is difficult to decipher but appears to be a name or initials.