

ԵՐԵՎԱՆԻ ՄԻՒԹԱՐ ՀԵՐԱՑՈՒ ԱՆՎԱՆ ՊԵՏԱԿԱՆ
ԲԺՇԿԱԿԱՆ ՀԱՄԱԼՍԱՐԱՆ

ԹԱՆԱՆՅԱՆ ԱՆՈՒՇ ԳՐԻԳՈՐԻ

ՈՒՂԵՂԻ ԱՐՅԱՆ ՇՐՋԱՆԱՌՈՒԹՅԱՆ ՓՈՐՁԱՐԱՐԱԿԱՆ ԽԱՆԳԱՐՈՒՄՆԵՐԻ
ԵՎ ԴՐԱՆՑՈՎ ՊԱՅՄԱՆՎՈՐՎԱԾ ՎԱՐՔԻ ՓՈՓՈԽՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ՀԱՄՈՒՂՂՈՒՄԸ ՄԵՍԵԴԻՆՈՎ

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

ՍԵՂՄԱԳԻՐ

ԵՐԵՎԱՆ 2019

ЕРЕВАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ МХИТАРА ГЕРАЦИ

ТАНАНЯН АНУШ ГРИГОРЬЕВНА

КОРРЕКЦИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ МОЗГОВОГО
КРОВООБРАЩЕНИЯ И ВЫЗВАННЫХ ИМИ ПОВЕДЕНЧЕСКИХ СДВИГОВ
МЕСЕДИНОМ

АВТОРЕФЕРАТ

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

ЕРЕВАН 2019

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

Գիտական ղեկավար՝

դեղագործական գիտությունների դոկտոր,
պրոֆեսոր Մ.Գ. Բալասանյան

Պաշտոնական ընդդիմախոսներ՝

բժշկական գիտությունների դոկտոր,
պրոֆեսոր Է.Ս. Սելոյան

կենսաբանական գիտությունների դոկտոր,
պրոֆեսոր Մ.Մ. Մելքոնյան

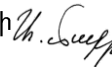
Առաջատար կազմակերպություն՝

ՀՀ ԳԱԱ Օրգանական և դեղագործական
քիմիայի գիտատեխնոլոգիական կենտրոն

Պաշտպանությունը կայանալու է 2019թ. նոյեմբերի 28-ին ժամը 15⁰⁰-ին Երևանի Մ. Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարանի գործող ԲՈԿ-ի 026 «Տեսական բժշկություն» մասնագիտական խորհրդի նիստում (ՀՀ, ք. Երևան 0025, Կորյունի 2):

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

Սեղմագիրն առաքվել է 2019թ. հոկտեմբերի 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 биологических наук,
профессор М.М. Мелконян

Ведущая организация:

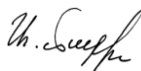
Научно технологический центр
органической и фарм. химии НАН РА

Защита диссертации состоится 28 ноября 2019г. в 15⁰⁰ на заседании специализированного совета 026 «Теоретическая медицина» ВАК РА при Ереванском государственном медицинском университете имени М. Гераци (РА, г. Ереван 0025, ул. Корюна 2).

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

Автореферат разослан 17 октября 2019г.

Ученый секретарь
специализированного совета



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

ԱՇԽԱՏԱՆՔԻ ԸՆԴՀԱՆՈՒՐ ԲՆՈՒԹԱԳԻՐԸ

Թեմայի արդիականությունը: Գլխուղեղի արյան մատակարարումը և նյութափոխանակությունը կարգավորող դեղերի ուսումնասիրությունը շարունակում է մնալ ժամանակակից բժշկության կարևորագույն խնդիրներից մեկը: Ուղեղի սուր կաթվածը տնտեսապես զարգացած երկրներում չափահաս ազգաբնակչության ընդհանուր մահացության կառուցվածքում զբաղեցնում է երկրորդ տեղը (Schmitz G. et al., 2018) և ուղեկցվելով շարժողական և ճանաչողական ֆունկցիաների անբավարարությամբ՝ հանդիսանում է հաշմանդամության կարևորագույն պատճառը (Sen A et al., 2019; Wu X. et al., 2018):

Վերջին տարիների կատարված հետազոտությունները ցույց են տվել, որ կաթվածը երիտասարդացել է, ինչը դրսևորվել է կաթվածով պայմանավորված 18-ից 34 տարեկան տղամարդկանց հիվանդանոցային հոսպիտալացման մակարդակի ավելի քան երկու անգամ և 35-ից 44 տարեկան տղամարդկանց հոսպիտալացման՝ 41,5% աճով (Benjamin E.J. et al., 2019; Rafsten L. et al., 2018): Ընդ որում, համաձայն վիճակագրական մշտադիտարկումների գլխուղեղի արյան շրջանառության խանգարումների բոլոր տարատեսակների շարքում գերակշռող դերը պատկանում է ուղեղի իշեմիկ ախտահարմանը, որի մասնաբաժինը ըստ տարբեր միջազգային բազմակենտրոն հետազոտությունների մոտ 87% է (Benjamin E.J. et al., 2019):

Իշեմիկ տեղաշարժերի հիմքում ընկած նուրբ մեխանիզմների հստակ ուսումնասիրությունները ձևավորել են նշված խանգարումների բուժման հիմնական մոտեցումները՝ ներառելով ԳԱԿԹ-երգիկ միացություններ, Ca^{2+} -ական անցուղիների պաշարիչներ, կալցիում-գլյուտամատային նյարդատոքսիկությունը մեղմող միջոցներ (NMDA ընկալիչների պաշարիչներ), ազատ ռադիկալները կապող միացություններ, հակահիպօքսանտներ և հակաօքսիդանտներ (Mazzocchetti P. et al., 2018): Այս խմբերի դեղերը, ապահովելով դեղաբանական միջամտությունը իշեմիկ կասկադի տարբեր օղակներում, կոչված են վերականգնելու ուղեղի խթարված արյան շրջանառությունը, փոքրացնելու ինֆարկտի օջախը, կարգավորելու իշեմիկ կիսաստվերում նյութափոխանակային տեղաշարժերը, ինչպես նաև շտկելու գլխուղեղի լոկալ իշեմիկ խանգարումներով պայմանավորված հոգեյարդաբանական հետևանքները (Karsy M. et al., 2017):

Չնայած հետազոտված ուղեղանոթային ակտիվությամբ օժտված միացությունների մեծ քանակին, իշեմիկ խանգարումների բուժման միջոցների կիրառումը կլինիկական պայմաններում վկայում է, որ հաստատված արդյունավետությամբ օժտված դեղերի ընտրությունը շարունակում է մնալ սահմանափակ, իսկ փնտրտուքը՝ արդիական խնդիր (Gutiérrez-Vargas J.A. et al., 2015; Mizuma A. et al., 2017):

Իշեմիկ խանգարումների շտկման նպատակով կլինիկայում կիրառվող դեղերի արդյունավետության համեմատական վերլուծությունը վկայում է, որ բավական բարենպաստ ելք են ապահովում հակահիպոքսանտային և հակաօքսիդանտային հատկություններով օժտված դեղերը (Chen Z. et al., 2015): Դրանք, տարբեր մեխանիզմներով ազդելով օքսիդատիվ սթրեսի առանցքային փուլերի վրա, վերացնում են վերջինիս ազդեցիկ ազդեցությունը և պաշտպանում ուղեղային հյուսվածքը թթվածնային քաղցի պայմաններում: Բերվածը հիմնավորվում է հակահիպոքսանտային ազդեցությամբ օժտված այնպիսի դեղերի կլինիկական արդյունավետությամբ, ինչպիսիք են մեքսիդոլը, վինպոցետինը, պիրացետամը, որոնք, բարելավելով ուղեղի արյան շրջանառությունը և ուղեղային հյուսվածքի նյութափոխանակությունը, վերացնում են իշեմիկ խանգարումների հոգենյարդաբանական հետևանքները (Shchulkin A.V., 2018; Chen S.Y. et al., 2019; Zhang Y.S. et al., 2017; Dyakonova E.N. et al., 2018): Վերը նշվածը անհերքելիորեն վկայում է, որ ուղեղի արյան շրջանառության խանգարումների և լուկալ իշեմիկ տեղաշարժերի շտկման խոստումնալից ուղի է հաղիսանում հակահիպոքսանտային թերապիան: Նշվածի հիման վրա ուղեղի արյան շրջանառության և նյութափոխանակության բարելավման նպատակով արդյունավետ միջոցի որոնման հարցում մեր ընտրությունը կանգ առավ Օրգանական և դեղագործական քիմիայի գիտատեխնոլոգիական կենտրոնում սինթեզված մեսեդիկին (2-(2-մեթիլամինո-4-թիազոլիլ)-1,4-բենզոլիօքսանի հիդրոքլորիդ) ուսումնասիրության վրա: Մեսեդիկինը հանդիսանում է ալֆա ադրենապաշարիչ և օժտված է հակահիպոքսանտային և հակաազդեցանտային ազդեցություններով (Ширинян Э.А. и соавт., 2003):

Հետազոտության նպատակը և խնդիրները: Հետազոտության նպատակն է՝ ուսումնասիրել մեսեդիկինի ազդեցությունը իշեմիկ խանգարումներով պայմանավորված փորձարարական կենդանիների գլխուղեղի արյան շրջանառության տեղաշարժերի վրա: Նպատակի իրականացման համար ուսումնասիրվել է մեսեդիկինի ազդեցությունը՝

- ուղեղի տեղային արյան շրջանառության վրա՝ աջ ընդհանուր քնային զարկերակի կապումով (աԸԲԶԿ) պայմանավորված գլխուղեղի արյունամատակարարման խանգարման պայմաններում,
- առնետների համակարգային զարկերակային ճնշման և սրտի կծկման հաճախականության վրա՝ «Tail cuff» թեստում,
- լուկալ իշեմիկ խանգարումներով պայմանավորված գլխուղեղի կառուցվածքային տեղաշարժերի վրա,
- փորձարարական կենդանիների՝ լուկալ իշեմիայով պայմանավորված հիշողության խանգարումների վրա՝ «Պասիվ խուսափման պայմանական ռեֆլեքս» թեստում,

- առնետների՝ լոկալ իշեմիայով մակաձված տազնապի զարգացման և շարժողական կոորդինացիայի փոփոխությունների վրա՝ «Բարձրացված խաչաձև լաբիրինթոս» և «Պտտովող ձող» թեստերում,
- առնետների ուղեղային հյուսվածքում մալոնային դիալդեհիդի և սպիտակուցների կարբոնիլային ածանցյալների քանակական փոփոխությունների վրա:

Աշխատանքի գիտական նորույթը: Կատարված ուսումնասիրությունների արդյունքում բացահայտվել է, որ՝

- աջ ընդհանուր քնային զարկերակի կապումով մակաձված ուղեղի արյան շրջանառության խանգարման պայմաններում մեսեդինը, շտկելով խաթարված արյան շրջանառությունը, վերականգնում է այն մինչև ելակետային մակարդակ,
- գլխուղեղի լոկալ իշեմիկ խանգարումների պայմաններում մեսեդինի ներմուծումը կենդանիների մոտ կանխում է միջին ուղեղային զարկերակի կապումով պայմանավորված հիշողության կորուստը, ինչպես նաև տազնապի զարգացումը և շարժողական կոորդինացիայի խանգարումները,
- աջ ընդհանուր քնային զարկերակի կապումով մակաձված ուղեղի արյան շրջանառության խանգարման պայմաններում մեսեդինը մեղմում է օքսիդատիվ սթրեսի ազդեցիվ ազդեցությունը՝ կանխելով ուղեղային հյուսվածքում մալոնային դիալդեհիդի և սպիտակուցների կարբոնիլային ածանցյալների կուտակումը:

Աշխատանքի գիտագործնական նշանակությունը: Գլխուղեղի արյան շրջանառության խանգարման պայմաններում մեսեդինի՝ ուղեղի տեղային արյան շրջանառությունը (ՌԻՏԱՇ) բարելավելու բացահայտված ունակությունը կարող է հիմք հանդիսանալ դիտարկելու ուսումնասիրված հակահիպօքսանտը որպես նոր պոտենցիալ միջոց ուղեղի արյան շրջանառությունը բարելավող դեղերի շարքում:

Իշեմիայով մակաձված նյարդավարքագծային տեղաշարժերը մեղմելու և շարժողական կոորդինացիան ու հիշողությունը խթանելու մեսեդինի ունակությունները հիմք են հանդիսանում առաջարկել այն որպես հետիշեմիկ հոգեոնյարդաբանական հետևանքների վերացման նյարդապաշտպան միջոց:

Մեսեդինի հակաօքսիդանտային ազդեցությունը հիմնավորում է դրա հետագա կիրառումը որպես հեռանկարային միջոց՝ ուղեղի արյան շրջանառության խանգարումների և իշեմիկ կաթվածի դեղաբանական շտկման նպատակով:

Ատենախոսության նախնական փորձաքննություն: Հետազոտության արդյունքները և դրանց վերլուծությունը ներկայացվել է Երիտասարդ գիտնականների մասնակցությամբ՝ նեյրոփսիխոֆարմակոլոգիայի սեմինարին (27th ECNP Congress, Berlin, Germany, 2014) և համալսարանական «Տարեկան հաշվետու գիտաժողով - գիտության շաբաթ» գիտաժողովին (Երևան, 2013):

Ատենախոսության փորձաքննությունը կայացել է Մ. Հերացու անվան ԵՊԲՀ-ի գիտակորորդինացիոն խորհրդի նիստի ընթացքում (արձանագրություն թիվ 4, 03.07.2019թ):

Հրապարակումներ: Իրականացված ուսումնասիրությունը արտացոլված է 5 գիտական հրատարակումներում՝ տեղական և արտասահմանյան՝ այդ թվում նաև ազդեցության գործակից ունեցող գիտաթժշկական պարբերականներում, գիտաժողովների նյութերում:

Ատենախոսության կառուցվածքը: Ատենախոսությունը ներկայացված է հայերենով, ընդհանուր նյութի ծավալը կազմում է 124 էջ: Աշխատությունը բաղկացած է հետևյալ հիմնական բաժիններից՝ ներածություն, գրականության ակնարկ, հետազոտության նյութը և մեթոդները, հետազոտության արդյունքները և դրանց քննարկումը, ամփոփում, եզրակացություններ, օգտագործված գրականության ցանկ (210 հղում): Հավաքագրված տվյալները և ստացված արդյունքները լուսաբանված են 28 նկարով և 8 աղյուսակով:

ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ՆՅՈՒԹԸ ԵՎ ՄԵԹՈԴՆԵՐԸ

Ուսումնասիրությունը իրականացվել է հետազոտական համալիր վալիդացված մեթոդների կիրառմամբ, որոնք հնարավորություն են տալիս գնահատել կենդանիների ուղեղի կեղևի տեղային արյունահոսքի արագությունը, դրանց վարքը և հիշողությունը, ինչպես նաև բնութագրել ուղեղային հյուսվածքի մորֆոլոգիական և բիոքիմիական տեղաշարժերը: Այդ նպատակով իրականացվել են.

- **միջին ուղեղային զարկերակի կապումով պայմանավորված գլխուղեղի տեղային իշեմիայի մոդելավորում՝** ըստ Tamura A. et al. (1981) կողմից առաջարկված և Топчан А.В. и соавт. (1997) կողմից մոդիֆիկացված մեթոդի՝ քլորալիդրատով անզգայացման պայմաններում (400մգ/կգ, ն/ո),
- **ուղեղի արյան շրջանառության սուր խանգարման մոդելավորում՝** իրականացված աջ ընդհանուր քնային զարկերակի կապման (աԸԲԶԿ) եղանակով՝ քլորալիդրատով անզգայացման պայմաններում (400մգ/կգ, ն/ո),
- **առնետների ուղեղի տեղային արյան շրջանառության հետազոտությունը՝** իրականացվել է ոչ ինվազիվ լազեր-դոպլերային հոսքաչափության մեթոդով (Александрин В.В. и соавт., 2002; Tonnesen J., 2005; Sutherland B.A., 2014) BLF-21 (Transonic Systems Inc., USA) դոպլերային հոսքաչափի N տեսակի ասեղնաձև գրանցիչով,
- **առնետների համակարգային զարկերակային ճնշման (ՉՃ) գրանցում՝** «Tail-cuff» ոչ ինվազիվ մեթոդով (Feng M. et al., 2008; Feng M. et al., 2009; Kurtz T.M. et al., 2005) LE5001 (Letica, Hospitalet, Barcelona, Spain) ճնշաչափի

օգնությամբ, որը թույլ է տալիս գրանցել առնետի պոչային զարկերակում սիստոլիկ, դիաստոլիկ, միջին զարկերակային ճնշումները, ինչպես նաև սրտի կծկման հաճախականությունը,

- **առնետների բաժանումը ըստ շարժողական ակտիվության՝** «Fag դաշտ» թեստի կիրառմամբ (Seredenin S.B. et al., 2002; Бессалова Е.Ю, 2011),
- **առնետների վարքի հետազոտումը՝** «Բարձրացված խաշաձև լաբիրինթոս» (ԲԽԼ) թեստում (Pellow S. et al., 1985; Баласанян М.Г., 2003; Feyissa D.D. et al., 2017),
- **առնետների շարժողական կոորդինացիայի գնահատումը՝** «Պտտվող ձող» թեստում Rota-Rod Treadmills 7700 (Ugo Basile, Italy) սարքավորման կիրառմամբ (Abada Y.S. et al., 2013; Oliván S. et al., 2014),
- **առնետների հիշողության և ուսուցման գործընթացների ուսումնասիրությունը՝** «Պասիվ խուսափման պայմանական ռեֆլեքս» (ՊԽՊԻ) թեստում (Буреш Я. и соавт., 1991):

Փորձերի համար օգտագործվել է թվով 180 ոչ ցեղական, 170-240 գրամ զանգվածով սպիտակ արու առնետ: Փորձարարական բոլոր կենդանիները փորձերը իրականացնելուց առաջ 7-10 օր տևողությամբ պահվել են լաբորատոր կենդանանոցի ստանդարտ պայմաններում՝ ջուր և սնունդ ստանալու ազատ հնարավորությամբ: Կենդանիների նշագծումը, ներարկումը և անհրաժեշտ այլ միջամտությունները կատարվել են՝ պահպանելով կենդանիների հետ աշխատելու ընդունված միջազգային ստանդարտները ("The PHS Guide for the Care and Use of Laboratory Animals" (2011):

Հետազոտության ընթացքում կիրառվել են՝ NaCl-ի (0,9%-անոց) իզոտոնիկ լուծույթ, 96%-անոց բժշկական սպիրտ («Լիկվոր» դեղագործական ձեռնարկություն ՓԲԸ), ֆորմալինի 10%-անոց բուֆերային լուծույթ, քլորալիդիդրատ, նեմբուտալ, ստրեպտոմիցինի սուլֆատ, մեսեդին՝ սինթետիկ օրգանական և դեղագործական քիմիայի գիտատեխնոլոգիական կենտրոնում, ինչպես նաև Մորի ադ, տրիս HCL բուֆեր, ասկորբինաթթու, էթիլացետատ, միզանյութ, թիոբարբիտուրաթթու, 2,4-դինիտրոֆենիլիդրազին («Sigma Aldrich, Germany» Ltd), 6-0 համարի նեյլոնային («Surgical Specialties Co., Reading, PA, USA») ու 10-0 համարի էթիկոնային միկրոմիդիաբուժական թելեր («Johnson & Johnson» Ltd):

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

Ստացված տվյալների վերլուծությունը իրականացվել է IBM SPSS Statistics 21 և Microsoft Excel 2010 ծրագրերով: Հետազոտության տվյալները ներկայացված են են $M \pm SD$ կամ $M \pm \sigma_x$ տեսքով: Ստացված տվյալների բաշխման նորմալությունը «Կոլմոգորով-Սմիրնով» թեստով ստուգելուց հետո կիրառվել են

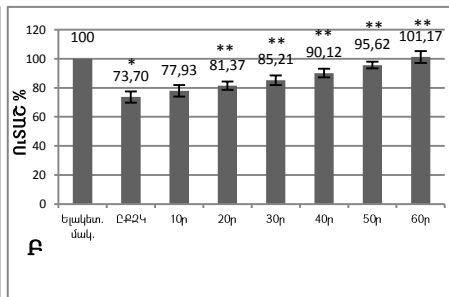
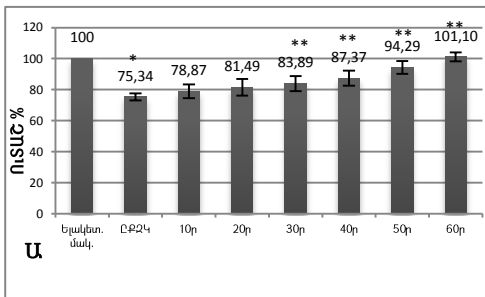
համապատասխան պարամետրիկ թեստեր: Անկախ ընտրանքների համեմատության համար կիրառվել է Ստյուդենտի t-թեստի երկկողմանի տարբերակը: Երկուսից ավելի խմբերի միջև տարբերության հավաստիությունը գնահատվել է միաջակի դիսպերսիոն վերլուծության եղանակով (ANOVA), որից հետո խմբերի զույգ առ զույգ համեմատությունը իրականացվել է «Դաննեթի» և ստուգվել «Բոնֆերոնիի» թեստերի օգնությամբ: Բոլոր դեպքերում տվյալները համարվել են վիճակագրորեն հավաստի առաջին տիպի (α) սխալի 0,05-ից փոքր հավանականության դեպքում:

ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ԱՐԴՅՈՒՆՔՆԵՐԸ ԵՎ ԴՐԱՆՑ ՔՆՆԱՐԿՈՒՄԸ

1. Մեսեդինի ուղեղանոթային ակտիվության ուսումնասիրությունը

Ուղեղի տեղային արյան շրջանառության վրա մեսեդինի ազդեցության գնահատումը՝ աԸՔԶԿ-ով մակաձված խանգարման պայմաններում, լազերոդոպլերային հոսքաչափի օգնությամբ ցույց է տվել, որ աԸՔԶԿ-ը ուղեկցվում է իպսիլատերալ կիսագնդի գագաթքունքային հատվածում տեղային արյան շրջանառության հավաստի իջեցմամբ $24,67 \pm 2,79\%$ -ով՝ ելակետային մակարդակի համեմատ ($p < 0,05$): Նշված պայմաններում պրեպարատի 10մգ/կգ դեղաչափով ներորովայնային ներմուծումից 25ր անց գրանցվել է ՈՒՏԱՇ-ն վիճակագրորեն հավաստի բարձրացում, որն իր առավելագույն արժեքին է հասել պրեպարատի ներմուծման 60-րդ րոպեին: Հատկանշական է, որ ՈՒՏԱՇ-ն արժեքները փորձի նշված ժամանակահատվածում մոտ էին ելակետային մակարդակին՝ կազմելով արյունահոսքի մեկնարկային արժեքների $101,10\% \pm 3,69$ ($p < 0,05$) (նկ.1Ա): Մեսեդինի ազդեցությամբ ՈՒՏԱՇ-ն հետագա գրանցման արդյունքում ստացված տվյալները վկայում են, որ 60-րդ րոպեից հետո գրանցված փոփոխությունները էապես չեն տարբերվել ընդհուպ մինչև փորձի 90-րդ րոպեն:

Մեսեդինի ուղեղանոթային ազդեցության պարզաբանումը պրեպարատի ավելի բարձր՝ 25 մգ/կգ դեղաչափով փորձարկելիս բացահայտեց, որ դեղաչափի մեծացումը առանձնապես չի անդրադարձել ազդեցության արտահայտվածության վրա, սակայն նկատվել է դրա ավելի արագ հասունացում նախորդ դեղաչափի կիրառման համեմատ: Այսպես, երբ աԸՔԶԿ-ն պայմաններում ՈՒՏԱՇ-ն մակարդակը միջինում կազմել է ելակետային արժեքի $73,70 \pm 3,88\%$ -ը, մեսեդինի ներմուծումից հետո առաջին իսկ րոպեներից գրանցվել է ուսումնասիրվող ցուցանիշի կայուն աստիճանական բարձրացում, որն իր առավելագույն արժեքին է հասել դիտարկման 60-րդ րոպեին՝ վերականգնելով խաթարված արյան շրջանառությունը մինչև ելակետային մակարդակ և պահպանելով այն մինչև փորձի 90-րդ րոպեն (նկ.1Բ):



Նկար 1. Մետեդինի փարբեր դեղաչափերով (Ա-10մգ/կգ, Բ - 25մգ/կգ, ն/ո) ազդեցությունը ՈւՏԱՇ-ն վրա (%-ով, n=12, M±SD, *p<0,05 – էլակետային մակարդակի համեմատ, **p<0,05 – ԸԲԶԿ-ն համեմատ)

Մետեդինի ազդեցությունը առնետների զարկերակային ճնշման և սրտի կծկման հաճախականության վրա: Մետեդինի վերը նկարագրված ազդեցությունը ՈւՏԱՇ-ն վրա, ինչպես վկայում են կատարված փորձերը, կախված է համակարգային զարկերակային ճնշման տատանումներից, ինչի մասին վկայում են «Tail-cuff» մեթոդով գրանցված սիստոլիկ, դիաստոլիկ զարկերակային ճնշումների և սրտի կծկման հաճախականության արժեքները, որոնք մետեդինի 10մգ/կգ դեղաչափով ներորովայնային միանվագ ներմուծման պայմաններում 60րոպեի ընթացքում չեն ենթարկվել որևէ շոշափելի փոփոխության (աղ. 1):

Աղյուսակ 1.

Մետեդինի ազդեցությունը առնետների սիստոլիկ (ՍԶՃ), դիաստոլիկ (ԴԶՃ) զարկերակային ճնշումների և սրտի կծկման հաճախականության (ՍԿՀ) վրա՝ 10մգ/կգ դեղաչափով ն/ո միանվագ ներմուծման պայմաններում, (n=6,) (M±SD)

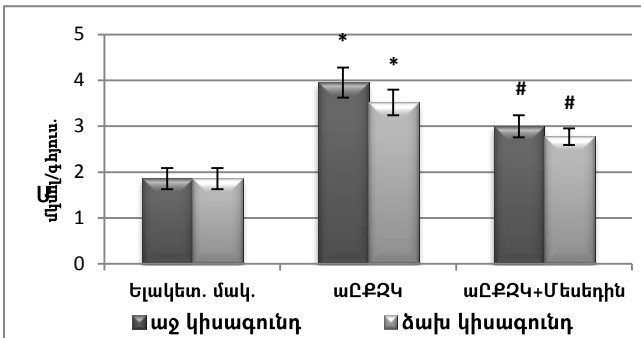
Հետազոտվող ցուցանիշ		ՍԶՃ (մմ ս.ս.)	ԴԶՃ (մմ ս.ս.)	ՍԿՀ (գարկ/րոպե)
Էլակետային մակարդակ		135,3±4,8	97,2±6,3	382,3±29,1
Ժամանակը մետեդինի 10մգ/կգ դեղաչափով ներմուծումից հետո	10րոպե	131,8±2,6	92,7±6,4	393,0±44,1
	20րոպե	132,3±2,7	92,7±7,5	398,3±31,3
	30րոպե	132,3±3,8	96,7±6,6	398,7±23,0
	40րոպե	131,5±3,0	94,5±5,0	382,8±34,1
	50րոպե	131,7±2,7	95,7±5,5	389,7±27,2
	60րոպե	130,3±3,0	93,5±3,9	392,5±28,6

Ամփոփելով մետեդինի ուղեղանոթային ազդեցության ուսումնասիրության արդյունքների վերլուծությունը կարելի է եզրակացնել, որ մետեդինը օժտված է ուղեղի արյան շրջանառությունը խթանելու հատկությամբ՝ վերջինիս խանգարումների պայմաններում: Հատկանշական է, որ պրեպարատի ազդեցությունը ուղեղի արյան շրջանառության վրա բնութագրվում է ընտրողականությամբ, որի մասին

վկայում է արեպարատի համակարգային զարկերակային ճնշման վրա ազդեցության բացակայությունը:

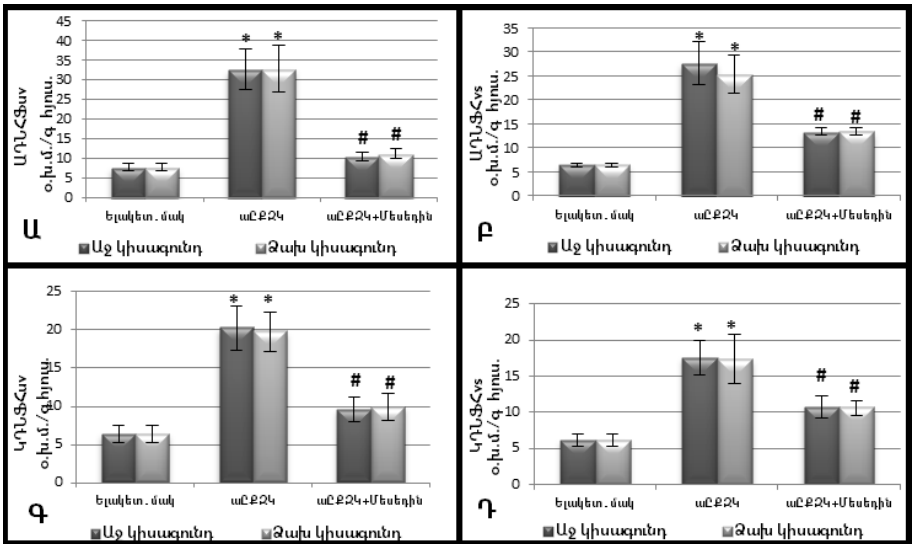
2. Ուղեղային հյուսվածքում օքսիդատիվ սթրեսի բիոմարկերների քանակական փոփոխությունները մեսեդինի ազդեցությամբ

Մեսեդինի՝ իշեմիայի պայմաններում ուղեղի արյունամատակարարումը խթանելու հատկության հնարավոր մեխանիզմների բացահայտման նպատակով ուսումնասիրվել է արեպարատի ազդեցությունը ուղեղային հյուսվածքում օքսիդատիվ սթրեսի բիոմարկերների քանակական փոփոխությունների վրա՝ հաշվի առնելով դրա նախկինում բացահայտված հակահիպօքսանտային հատկությունը (Միրинян Э.А. и соавт., 2003; Միրинян Э.А., Арутюнян С.А., 2015): Այդ նպատակով դիտարկվել են լիպիդների գերօքսիդացման (ԼԳ) և սպիտակուցների օքսիդացիոն մոդիֆիկացման (ՍՕՍ) արգասիքների մակարդակները մեսեդինի կիրառման պայմաններում: Ինչպես վկայում են իրականացված փորձերի արդյունքները ԼԳ-ման արգասիք՝ մալոնային դիալդեհիդի (ՄԴԱ) քանակը հսկիչ խմբի կենդանիների մոտ ասկորբատ-կախյալ օքսիդացման պայմաններում աջ և ձախ կիսագնդերում կազմել է $1,86 \pm 0,21$ մկմոլ և $1,86 \pm 0,25$ մկմոլ 1գ հյուսվածքին հաշվարկով համապատասխանաբար: Փորձերի արդյունքների համաձայն աԸԲԶԿ-ից 1 ժամ հետո գրանցվել է ՄԴԱ-ի քանակի հավաստի ($p < 0,005$) բարձրացում՝ իշեմիզացված կենդանիների ուղեղի աջ կիսագնդում ավելի քան 2 անգամ ($3,95 \pm 0,33$ մկմոլ/1գ հյուսվածքին) և ձախ կիսագնդում՝ 89,25%-ով ($3,52 \pm 0,28$ մկմոլ/1գ հյուսվածքին), հսկիչ խմբի համեմատ: Մեսեդինի 10մգ/կգ դեղաչափով ն/ո ներմուծումը աԸԲԶԿ-ից անմիջապես հետո, 1 ժամվա ընթացքում կանխում է ($p < 0,005$) իշեմիայի պայմաններում նկատվող ՄԴԱ-ի աճը՝ 45,45%-ով աջ և 45,18%-ով ձախ կիսագնդերում համապատասխանաբար (նկ. 2):



Նկար 2. Մեսեդինի ազդեցությունը ՄԴԱ-ի պարունակության վրա ուղեղային հյուսվածքում. *- $p < 0,005$ հսկիչ խմբի համեմատ, #- $p < 0,005$ իշեմիզացված կենդանիների խմբի համեմատ ($M \pm \sigma$)

ՍՕՄ-ի գործընթացի ուսումնասիրությունները փորձարարական իշեմիայի պայմաններում ցույց տվեցին, որ աԼԲԶԿ-ով մակածված գլխուղեղի արյան շրջանառության խանգարումները ուղեկցվում են ուղեղային հյուսվածքում սպիտակուցների օքսիդացման արգասիք հանդիսացող ալդեհիդային (չեզոք և հիմնային բնույթի ալդեհիդ-դինիտրոֆենիլիդրազոններ՝ ԱԴՆՖՀսւ և ԱԴՆՖՀvs) և կետոնային (չեզոք և հիմնային բնույթի կետոն-դինիտրոֆենիլիդրազոններ՝ ԿԴՆՖՀսւ և ԿԴՆՖՀvs) ածանցյալների մակարդակների բարձրացմամբ ($p < 0,005$)՝ ԱԴՆՖՀսւ-ի ավելի քան 4 անգամ, ԱԴՆՖՀvs-ի մոտ 4 անգամ, ԿԴՆՖՀսւ-ի 3 անգամ և ԿԴՆՖՀvs-ի 2,8 անգամ՝ հսկիչ խմբի համեմատ: Ինչպես ցույց են տվել փորձերի արդյունքները, աԼԲԶԿ-ից անմիջապես հետո մետեդինի ն/ո ներմուծումը 10մգ/կգ դեղաչափով 1 ժամվա ընթացքում նպաստում է իշեմիայով պայմանավորված սպիտակուցների գերօքիդացման ինտենսիվության աճի կանխմանը ($p < 0,005$), ինչի մասին վկայում են աջ և ձախ կիսագնդերում ԱԴՆՖՀսւ-ի (88,84%-ով և 86,07%-ով), ԱԴՆՖՀvs-ի (67,37%-ով և 62,92%-ով), ԿԴՆՖՀսւ-ի (77,08 %-ով և 74,29%-ով) և ԿԴՆՖՀvs-ի (59,46%-ով և 59,71%-ով) նվազումը հապատասխանաբար (նկ. 3):



Նկար 3. Մետեդինի ազդեցությունը սպիտակուցների կարբոնիլային ածանցյալների քանակական պարունակության վրա ուղեղային հյուսվածքում, Ա-ԱԴՆՖՀսւ-ի քանակական փոփոխությունները, Բ-ԱԴՆՖՀvs-ի քանակական փոփոխությունները, Գ-ԿԴՆՖՀսւ-ի քանակական փոփոխությունները, Դ-ԿԴՆՖՀvs-ի քանակական փոփոխությունները, *- $p < 0,005$ հսկիչ խմբի համեմատ, #- $p < 0,005$ իշեմիզացված կենդանիների խմբի համեմատ ($M \pm \sigma$)

Այսպիսով, կատարված հետազոտությունները վկայում են, որ մեսեդիկի իշեմիզացված ուղեղային հյուսվածքը պաշտպանելու հնարավոր մեխանիզմներից է դրա՝ ուղեղի արյան շրջանառության խանգարումներով պայմանավորված օքսիդատիվ սթրեսի մարկերներ՝ ՄԴԱ-ի, ինչպես նաև ԱԴՆՖՀսv-ի, ԱԴՆՖՀսv-ի, ԿԴՆՖՀսv-ի և ԿԴՆՖՀսv-ի քանակի բարձրացումը զգալիորեն կանխելու ունակությունը, ընկճելով ԼԳ-ը և սպիտակուցների օքսիդացիոն մոդիֆիկացիան:

3. Գլխուղեղի տեղային իշեմիկ խանգարումներով պայմանավորված կառուցվածքային փոփոխությունների և կենդանիների վարքի խափանումների կանխումը մեսեդիկով

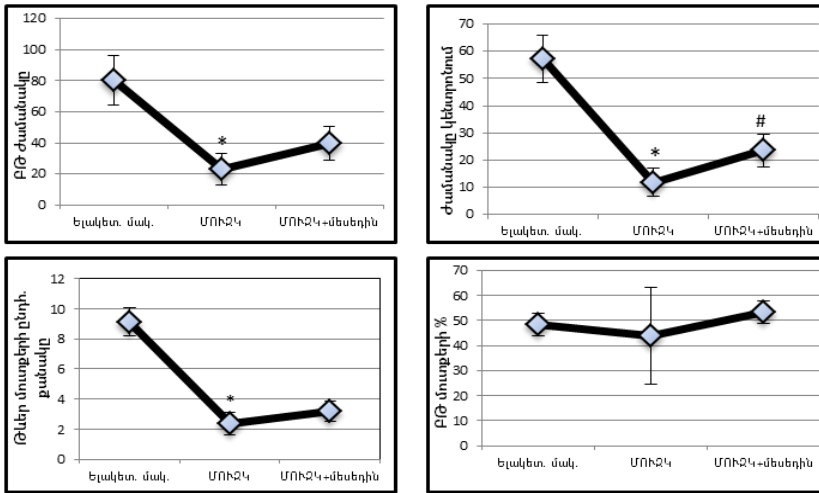
Մեսեդիկի ուղեղի արյան շրջանառությունը բարելավելու և իշեմիզացված ուղեղային հյուսվածքի նյութափոխանակությունը խթանելու հատկությունները հիմք հանդիսացան ուսումնասիրելու լուկալ իշեմիայի պայմաններում պրեպարատի ազդեցությամբ ուղեղային հյուսվածքի կառուցվածքային տեղաշարժերը և դրանցով պայմանավորված կենդանիների վարքի փոփոխությունները:

Մեսեդիկի ազդեցությամբ կենդանիների գլխուղեղի կորվածքների մորֆոլոգիական հեղափոխության արդյունքները ցույց տվեցին, որ պրեպարատը օժտված է լուկալ իշեմիկ խանգարումներով պայմանավորված նյարդային հյուսվածքի վնասումը կանխելու ունակությամբ: ՄՈՒԶԿ-ով հարուցված իշեմիկ գոտու կտրվածքների կառուցվածքային զննումը պարզաբանեց, որ մեսեդիկի 10մգ/կգ դեղաչափով օրը 2 անգամ ներորովայնային ներմուծումը նպաստում է այդ շրջանի մազանոթային ցանցի խթանմանը, նեյրոնների ներքջջային վերականգնմանը (հատկապես բրգածն բջիջների), ուղեղային հյուսվածքի մեռուկացված հատվածի բջիջների ֆագոցիտոզին, որն արտահայտվում է մանրբջջային խոռոչների առաջացմամբ: Միաժամանակ նկատվում են նաև այտուցի փոքրացում, նեկրոբիոզի և դիստրոֆիայի վիճակում գտնվող բջիջների քանակի քչացում:

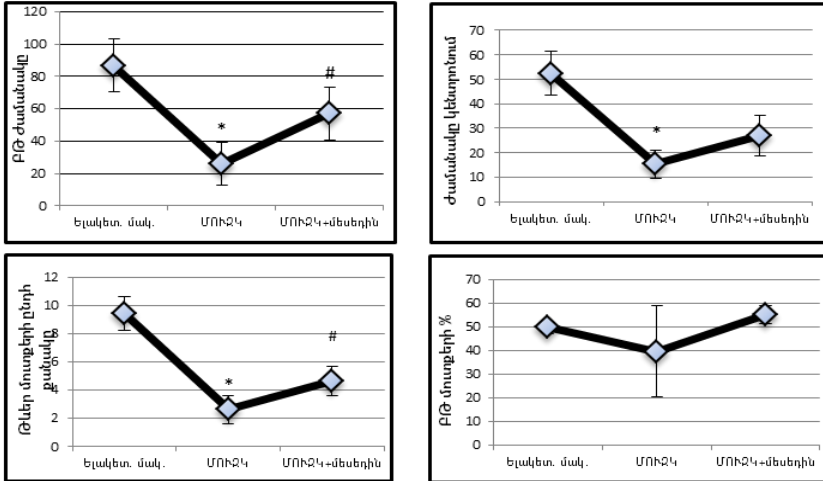
Մեսեդիկի՝ իշեմիզացված ուղեղը պաշտպանելու նկարագրված ունակությունը դրսևորվեց լուկալ իշեմիայի պայմաններում կենդանիների վարքի ուսումնասիրության ընթացքում: Հաշվի առնելով հուզական սթրեսի հանդեպ կենդանիների տարբեր պատասխանը՝ կախված դրանց մեկնարկային շարժողական ակտիվությունից, մեսեդիկի ազդեցությունը ճիշտ գնահատելու նպատակով մինչ վարքային փորձերը իրականացնելը կենդանիները բաժանվել են «Բաց դաշտ» թեստում՝ ըստ իրենց ընդհանուր շարժողական ակտիվության

(Seredenin S.B. et al., 2002): Հետագա փորձերում ընդգրկվել են միայն 30-ից քարձր ընդհանուր շարժողական ակտիվությամբ բնութագրվող կենդանիները:

ՄՈՒՋԿ-ն 6-րդ օր



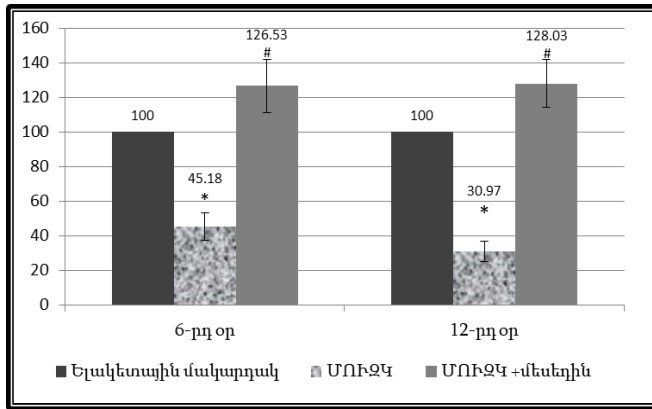
ՄՈՒՋԿ-ն 12-րդ օր



Նկար 4. Մեսեդինի ազդեցությունը ԲԽԼ թեստում առնետների վարքը բնութագրող ցուցանիշների վրա 10մգ/կգ դեղաչափով և/ո ներմուծման 6-րդ (n=24) և 12-րդ (n=24) օրերին ($M \pm \sigma_x$), $p < 0,05$, p^* - էլակետային մակարդակի համեմատ, $p^\#$ - ՄՈՒՋԿ-ն համեմատ

Մեսեդիինի ազդեցության ուսումնասիրումը առնչությունների վարքի վրա
ԲԽԼ թեստում վկայում է, որ իշեմիզացված առնետների մոտ ՄՈՒԶԿ-ն 6-րդ և 12-րդ օրերը դիտվում է տազնապը բնութագրող հիմնական ցուցանիշների՝ բաց թևերում (ԲԹ) և կենտրոնում գտնվելու ժամանակի, բաց և փակ թևեր մուտքերի ընդհանուր քանակի հավաստի իջեցում ($p < 0,05$)՝ ինտակտ խմբի կենդանիների արդյունքների համեմատ: Ընդ որում տազնապի զարգացումը առավել արտահայտված է իշեմիայի 6-րդ օրը, իսկ հետազոտական և շարժողական ակտիվության անկումը իշեմիայի ավելի ուշ ժամկետներում (մինչև 12 օր տևողությամբ) պահպանվում է: Մեսեդիինի 10մգ/կգ դեղաչափով օրական 2 անգամ ներորովայնային ներմուծումը ՄՈՒԶԿ-ից անմիջապես հետո, իշեմիայի 6-րդ և հատկապես 12-րդ օրերին թուլացնում է իշեմիկ խանգարումներով պայմանավորված տազնապի զարգացումը և նվազեցնում շարժողական ակտիվության անկումը, որն առավել արտահայտված է իշեմիայի ավելի ուշ ժամկետներում (նկ. 4):

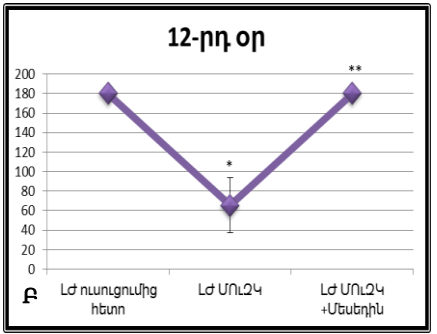
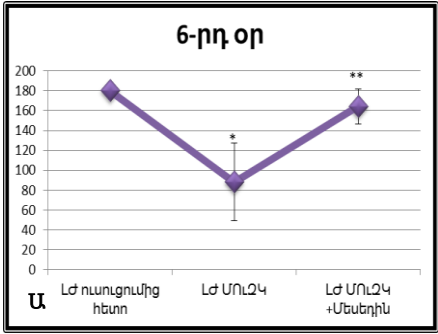
Շարժողական կորդինացիայի խանգարումների գնահատումը՝ պայմանավորված գլխուղեղի տեղային իշեմիայով «Պտտվող ձող» թեստում ցույց տրվեց, որ ՄՈՒԶԿ-ն 6-րդ օրը դիտվում է պտտվող ձողի վրա իշեմիզացված կենդանիների ($n=16$) պահվելու լատենտ ժամանակահատվածի (ՊԼԺ) նվազում 54,82%-ով՝ ինտակտ կենդանիների խմբի համեմատ: Մեսեդիինի 10մգ/կգ դեղաչափով օրը 2 անգամ ներորովայնային ներմուծումը հետազոտվող ժամկետում ուղեկցվում է պտտվող ձողի վրա կենդանիների ($n=24$) ՊԼԺ-ի միջին արժեքի մեծացմամբ, որը կազմել է ելակետային մակարդակի 126,53 %-ը և հավաստիորեն տարբերվել է իշեմիզացված խմբի կենդանիների նույն ցուցանիշից՝ գերազանցելով այն 2,8 անգամ: ՄՈՒԶԿ-ն 12-րդ օրը, երբ նկատվող փոփոխությունները կրում էին ավելի արտահայտված բնույթ և գրանցվել է պտտվող ձողի վրա իշեմիզացված կենդանիների ՊԼԺ-ի 69,03%-ով նվազում՝ ինտակտ կենդանիների խմբի համեմատ, մեսեդիինի 10մգ/կգ դեղաչափով օրը 2 անգամ ներորովայնային ներմուծումը հետազոտվող ժամկետում չի ուղեկցվել կենդանիների պտտվող ձողի վրա ՊԼԺ միջին արժեքի էական փոփոխությամբ 6-րդ օրվա համեմատ և կազմել է ելակետային արժեքի 128,03%-ը՝ գերազանցելով իշեմիզացված խմբի կենդանիների նույն ցուցանիշը մոտ 4 անգամ (նկ. 5): Հատկանշական է, որ իշեմիկ խանգարումների պայմաններում մեսեդիինի կիրառումը ուղեկցվել է նաև ՊԼԺ-ի բարձր ցուցանիշներով կենդանիների քանակի մեծացմամբ:



Սկար 5. Մեսեդինի ազդեցությունը առնետների շարժողական կորորինացիայի վրա «Պրոպոլիս ձող» թեստում ՄՈՒԶԿ-ով մակածված կաթվածի 6-րդ և 12-րդ օրերին 10մգ/կգ դեղաչափով և/ո ներմուծման պայմաններում, (n=40) (M±σ_x), * - p<0,05 ելակերային մակարդակի համեմատ, # - p<0,05 ՄՈՒԶԿ-ան համեմատ

Մեսեդինի՝ գլխուղեղի տեղային իշեմիայով մակածված հիշողության կորուստը կանխելու ունակության ուսումնասիրության նպատակով ՊԻՊԻ թեստում կենդանիների մոտ նախապես մշակվել է ռեֆլեքսը, որի ստուգումը իրականացվել է 24 ժամ հետո: Փորձերում ընդգրկվել են մշակված ռեֆլեքսով կենդանիները, որոնք 180 վայրկյանի ընթացքում չեն մտնում մուօ խցիկ:

Հետազոտության արդյունքները ցույց են տվել, որ ՄՈՒԶԿ-ով մակածված լոկալ իշեմիայի 6-րդ օրը իշեմիզացված կենդանիները (n=12) մուտք են գործել մուօ խցիկ՝ լուսավոր հարթակի վրա տեղադրելուց 88,33±38,81 վրկ հետո: Նշված ցուցանիշը ավելի արտահայտված նվազել է ՄՈՒԶԿ-ն 12-րդ օրը՝ կազմելով 65,42±28,43 վրկ: Մեսեդինի 10մգ/կգ դեղաչափով օրը 2 անգամ և/ո ներմուծումը (n=26) ուղեկցվում է ԼԺ-ի բարձրացմամբ ՄՈՒԶԿ-ով մակածված լոկալ իշեմիայի ինչպես 6-րդ օրը՝ կազմելով 164,23±17,7 վրկ (նկ. 6Ա), այնպես էլ 12-րդ օրը՝ կազմելով 180 վրկ, ինչը մատնանշում է, որ երկարատև մեսեդին կիրառելու պայմաններում բոլոր փորձարկված կենդանիների մոտ լիովին կանխվում է հիշողության կորուստը (նկ. 6Բ): Հատկանշական է, որ մեսեդինի ներմուծման 12-րդ օրը չեն գրանցվել 180 վրկ ցածր ԼԺ կենդանիներ, ինչը վկայում է նրանց մոտ հիշողության հետքի պահպանման մասին:



Նկար 6. Մեսեղինի ազդեցությունը առնետյների հիշողության վրա ՊԻՄՊԻ թեստում ՄՈՒՂԿ-ով մակաձված կաթվածի պայմաններում, Ա-6-րդ օրը, Բ-12-րդ օրը, *- $p < 0,01$ ելակետային ցուցանիշի համեմատ, **- $p < 0,01$ ՄՈւՂԿ-ան համեմատ ($M \pm \sigma$)

Այսպիսով, կատարված հետազոտությունները վկայում են, որ մեսեղինի կիրառումը որպես ուղեղանոթային խանգարումները շտկող պոտենցիալ միջոց հեռանկարային է, քանի որ հայտնաբերված ուղեղի արյան շրջանառությունը խթանելու, լուրջ իշեմիկ խանգարումների հետևանքով նկատվող կառուցվածքային շեղումները և դրա նյարդավարքագծային խափանումները կանխելու հատկության հետ մեկտեղ միացությունը մեղմում է օքսիդատիվ սթրեսի ազդեցությունը՝ պաշտպանելով ուղեղային հյուսվածքը թթվածնային քաղցի պայմաններում:

ԵԶՐԱԿԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ

1. Ուղեղի արյան շրջանառության սուր խանգարումների պայմաններում՝ մակաձված առնետների աջ ընդհանուր քնային զարկերակի կապումով, մեստրինը խթանում է գլխուղեղի տեղային արյան շրջանառությունը՝ նպաստելով դրա վերականգնմանը:
2. Մեստրինը կանխում է միջին ուղեղային զարկերակի կապումով պայմանավորված լուկալ իշեմիկ խանգարումների հետևանքով զարգացող տագնապը՝ խթանելով ընդհանուր շարժողական ակտիվությունը և հետազոտական վարքը:
3. Բացահայտվել է մեստրինի՝ գլխուղեղի լուկալ իշեմիկ խանգարումներով պայմանավորված հիշողության թուլացումը կանխելու ունակությունը «Պասիվ խուսափման պայմանական ռեֆլեքս» թեստում:
4. «Պտտվող ձող» թեստում բացահայտվել է մեստրինի՝ գլխուղեղի լուկալ իշեմիկ խանգարումներով պայմանավորված շարժողական կոորդինացիայի շեղումները կանխելու ունակությունը:
5. Բացահայտվել է մեստրինի հակաօքսիդանտային հատկությունը ուղեղի արյան շրջանառության սուր խանգարումների պայմաններում, ինչը դրսևորվել է դրա՝ մալոնային դիալդեհիդի և սպիտակուցների կարբոնիլային ածանցյալների աճը կանխելու ունակությամբ:
6. Մեստրինի՝ իշեմիզացված հյուսվածքի վնասումը մեղմելու բացահայտված նյարդապաշտպան հատկությունը, դրա ուղեղանոթային, նյութափոխանակային և վարքային խանգարումները շտկելու ունակության հետ միասին հիմք են հանդիսանում դիտարկելու այն որպես ուղեղի իշեմիկ խանգարումներով պայմանավորված հետևանքների համուղման պոտենցիալ միջոց:

ՀՐԱՏԱՐԱԿՎԱԾ ԱՇԽԱՏԱՆՔՆԵՐԻ ՑԱՆԿ

1. **Тананян А.Г., Баласанян М.Г., Ширинян Э.А.** Влияние меседина на кровоснабжение мозга. ЕГМУ ежегодная отчетная научная конференция. Сборник научных статей. Ереван 2013;1:209-213.
2. **Tananyan A.G., Balasanyan M.G.** Prevention of focal ischemia induced memory deficit and anxiety by mesedin. J. of the European College of Neuropsychopharmacology. 2014;24(2):610.
3. **Թանանյան Ա.Գ.** Մեսեդինի ազդեցությունը առնետների հիշողության և վարքի վրա՝ գլխուղեղի կաթվածով մակաձված խանգարումների պայմաններում // Հայաստանի բժշկագիտություն. 2017;LVII,N°1:89-98.
4. **Թանանյան Ա.Գ., Բալասանյան Մ.Գ., Խոստիկյան Ն.Գ., Մարդանյան Լ.Ս., Երիցյան Է.Լ.** Մեսեդինի ազդեցությունը տեղային պերմանենտ կաթվածով մակաձված գլխուղեղի կառուցվածքային փոփոխությունների վրա // Հայաստանի բժշկագիտություն. 2017;LVII,N°2:33-42.
5. **Tananyan A.G., Balasanyan M.G., Baykov A.V., Hovsepyan L.M., Ghazaryan G.S.** The Effect of Mesedin on the Content of Oxidative Stress Biomarkers in the Brain Tissue in Ischemia. Neurochemical Journal. 2019;13(1):68-72.

**КОРРЕКЦИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ МОЗГОВОГО
КРОВООБРАЩЕНИЯ И ВЫЗВАННЫХ ИМИ ПОВЕДЕНЧЕСКИХ СДВИГОВ
МЕСЕДИНОМ**

РЕЗЮМЕ

Исследовано влияние меседина на сдвиги кровоснабжения мозга, метаболизма мозговой ткани и поведение животных, обусловленные острыми ишемическими нарушениями мозгового кровообращения - второй причины смертности и главной причины инвалидизации населения.

Меседин (2-(2-метиламино-4-тиазолил)-1,4-бензодиоксана гидрохлорид) – альфа-адреноблокатор с антигипоксанта́нным и антиагрегантным действиям, синтезирован в Научно-технологическом центре органической и фармацевтической химии.

Изучение влияния меседина на кровоснабжение мозга в условиях нарушения мозгового кровообращения, индуцированного перевязкой правой общей сонной артерии, выявило способность препарата в дозах 10мг/кг и 25мг/кг восстанавливать нарушенный локальный мозговой кровоток до исходного уровня. Примечательно, что введение меседина не сопровождается существенными сдвигами со стороны системного артериального давления, что указывает на избирательность цереброваскулярного действия препарата.

Оценка количественных сдвигов биомаркеров оксидативного стресса в мозговой ткани в условиях ишемии и после введения меседина свидетельствует о том, что одним из возможных механизмов способности препарата стимулировать кровоснабжение ишемизированного мозга и защищать мозговую ткань является его способность в значительной мере предотвращать накопление малонового диальдегида – одного из конечных продуктов перекисного окисления липидов, и уменьшать избыточное содержание продуктов окислительной модификации белков нейтрального и основного характера – альдегид-динитрофенилгидразонов (АДНФГuv и АДНФГvs) и кетон-динитрофенилгидразонов (КДНФГuv и КДНФГvs).

Исследование влияния меседина на поведенческие и когнитивные нарушения животных, обусловленные перевязкой левой средней мозговой

артерии показали, что препарат предотвращает обусловленные локальной ишемией указанные сдвиги. Результаты наблюдений в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» показали, что внутрибрюшинное введение препарата в дозе 10мг/кг 2 раза в день непосредственно после перевязки средней мозговой артерии, ослабляет обусловленное ишемическими нарушениями развитие тревоги и уменьшает снижение двигательной активности через 6 и, особенно, 12 суток после оперативного вмешательства.

В указанные сроки ишемии в тесте «Вращающийся стержень» была зарегистрирована способность меседина предотвращать нарушения двигательной координации у крыс, которая носила статистически значимый характер во все исследованные сроки ишемии.

В условиях длительного применения меседина (в течение 12 суток) препарат полностью предотвращал потерю памяти у всех экспериментальных животных с выработанным рефлексом в тесте «Условный рефлекс пассивного избегания».

Подтверждением вышеописанных свойств, свидетельствующих о нейропротекторной способности препарата, явились морфологические исследования, свидетельствующие о более слабых в условиях применения меседина проявлениях структурных изменений, характерных локальной ишемии, вызванной перевязкой левой средней мозговой артерии.

Таким образом, проведенные исследования свидетельствуют, что меседин может быть перспективно разработан в качестве потенциального средства коррекции нарушений мозгового кровообращения, поскольку наряду с выявленной способностью стимулировать мозговое кровообращение, препарат предотвращает вызванные локально ишемическими нарушениями нейроповеденческие, структурные и метаболические сдвиги, защищая мозговую ткань в условиях кислородного голодания.

**CORRECTION OF EXPERIMENTAL CEREBRAL CIRCULATION DISORDERS
AND THEIR BEHAVIORAL OUTCOMES BY MESEDIN**

SUMMARY

Carried out investigation revealed mesedin neuroprotective properties on the brain tissue conditioned by acute ischemic disorders, which are first reason of disability and the second reason of mortality all over the world.

Mesedin is (2-(2-methylamino-4-thiazolyl)-1,4-benzodioxane hydrochloride) an α -adrenoblocker with antihypoxant and antiaggregant activities synthesized in the Scientific Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry NAS RA.

The study of the effect of mesedin under condition of cerebral circulation disorder induced by ligation of the right common carotid artery revealed the ability of preparation at 10mg/kg and 25mg/kg dosage to recover the impaired local cerebral circulation almost to its baseline level. It should be mentioned that administration of mesedin is not accompanied with notable changes in the systemic arterial pressure which indicates that the effect of the drug on the cerebral circulation is selective.

It was obtained, that one of the possible mechanisms of registered prevention of damaged cerebral microcirculation and protection of the brain tissue is an ability of mesedin to prevent activation of lipid peroxidation and protein carbonylation. The conducted research makes evident that the antihypoxic property of mesedin is manifested also in experimental cerebral ischemia caused by ligation of the right carotid artery. The evidence of this is the ability of mesedin to prevent significantly the increase in the level of malondialdehyde-product of lipid peroxidation, as well as the quantities of aldehyde-dinitrophenylhydrazones of neutral character (ADNPuv), ketone-dinitrophenylhydrazones of neutral character (KDNPUv), also aldehyde-dinitrophenylhydrazones of basic character (ADNPvs) and ketone-dinitrophenylhydrazones of basic character (KDNPvs) - products of oxidative modification of proteins, which elucidates its possible antihypoxic mechanisms, the prevention of lipid peroxidation and the oxidative modification of proteins.

Studies of mesedin on the behavioral changes and memory impairments of animals caused by the ligation of the left middle cerebral artery showed that the drug prevents the mentioned shifts caused by local ischemia. The experiments performed in the "Elevated Plus Maze" test showed that i.p. administration of the drug at 10mg/kg dosage twice a day immediately after ligation of the middle cerebral artery, on the 6th

and especially on the 12th day weakens the anxiety development caused by the ischemic disorders and decreases the motor activity fall which is expressed more distinctly at a later date of ischemia.

At the same period of ischemia, experiments performed in the "Rota-Rod Treadmill" test recorded correction of the rats' motor coordination impairments, which had statistically verifiable character in all studied phases of ischemia.

In case of long term administration of the drug, the loss of memory was completely prevented in all animals tested in passive avoidance test.

Neuroprotective effect of the drug was confirmed by morphological studies which testify that mesedin mitigates structural alterations caused by the ligation of the left middle cerebral artery.

All of this demonstrates that the use of mesedin as a potential medicine for correction of cerebral ischemic disorders is justified, since along with its property to improve the cerebral blood flow, to prevent the development of structural changes and neurobehavioral impairments caused by brain local ischemia, this compound mitigates the aggressive action of oxidative stress, protecting the brain tissue from consequences of hypoxia.

