

ԹԱՆԱՆՅԱՆ ԱՆՈՒՇ ԳՐԻԳՈՐԻ

**ՈՒ ՂԵՂԻ ԱՐՅԱՆ ՇՐՋԱՆԱԴՈՒ ԹՅԱՆ ՓՈՐՁԱՐԱՐԱԿԱՆ
ԽԱՆԳԱՐՈՒ ՄՆԵՐԻ ԵՎ ԴՐԱՆՑՈՎ ՊԱՅՄԱՆԱՎՈՐՎԱԾ ՎԱՐՔԻ
ՓՈՓՈԽՈՒ ԹՅՈՒ ՆՆԵՐԻ ՀԱՄՈՒ ՂՂՈՒ ՄԸ ՄԵՍԵԴԻՆՈՎ**

**ԺԴ. 00. 14.- Դեղաբանությունը ու ն մասնագիտությունը ամբ
դեղագործական գիտությունը ու նների թեկնածուի
գիտական աստիճանի հայ ցման անենախոսությունը ու ն**

Գիտական ղեկավար՝

**Դեղագործական գիտությունը ու նների դոկտոր,
պրոֆեսոր Մարինե Գառնիկի Բալ ասանյ ան**

ԵՐԵՎԱՆ – 2019

ԲՈՎԱՆԴԱԿՈՒ ԹՅՈՒՆ

Հապավումների ցանկ	4
ՆԵՐԱՃՈՒ ԹՅՈՒՆ	6

ԳԼՈՒԽ1. ԳՐԱԿԱՆՈՒ ԹՅԱՆ ԱԿՆԱՐԿ..... 10

1.1. Ուղեղի կաթվածի զարգացման մոլեկուլային մեխանիզմները և դրա դեղաբանական միջամտության հիմնական ուղիները	10
1.2. Հակահիպոքսանտերը, հակաօքսիդանտերը և ուղեղի արյան շրջանառության խանգարումները	24

ԳԼՈՒԽ2. ՀԵՏԱԶՈՏՈՒ ԹՅԱՆ ՆՅՈՒԹԸ ԵՎ ՄԵԹՈԴՆԵՐԸ 39

2.1. Միջին ուղեղային զարկերակի կապումով պայմանավորված գլխուղեղի տեղային իշեմիայի մոդելավորում	39
2.2. Ուղեղի արյան շրջանառության սուր խանգարման մոդելավորում	42
2.3. Առնետների ուղեղի տեղային արյան շրջանառության հետազոտությանը լազեր-դոպլերային հոսքաչափության մեթոդով	43
2.4. Առնետների համակարգային զարկերակային ճնշման գրանցումը «Tail-cuff» ոչ ինվազիվ մեթոդով	45
2.5. Առնետների բաժանումը ըստ շարժողական ակտիվության «Բաց դաշտ» թեստով	47
2.6. Առնետների վարքի ու սուլմնասիրությանը «Բարձրացված խաչածևի արհրինթոս» թեստով	48
2.7. Առնետների հիշողության և ուսուցման գործընթացների ուսումնասիրությանը «Պասիվ խուսափման պայմանական ռեֆլեքս» թեստով	49
2.8. Առնետների շարժողական կոորդինացիայի գնահատումը «Պտտվող ձող» թեստով	50

2.9. Առնետներին ուղեղային հյուսվածքում մալոնային դիալդեհիդի քանակական որոշման սպեկտրոֆոտոմետրիկ եղանակը	51
2.10. Առնետներին ուղեղային հյուսվածքում սպիտակուլների կարբոնիլային ածանցյալների քանակական որոշման սպեկտրոֆոտոմետրիկ եղանակը	52
2.11. Առնետների գլխուղեղի հյուսվածքի մորֆոլոգիական հետազոտությունը	54
2.12. Տվյալների վիճակագրական վերլուծությունը	54

ԳԼՈՒԽ 3. ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ԱՐԴՅՈՒՆՔՆԵՐԸ ԵՎ ԴՐԱՆՑ

ՎԵՐԼՈՒԾՈՒԹՅՈՒՆԸ	56
3.1.1. Մեսենդինի ուղեղանոթային ակտիվությունը ու սուբնասիրոնությունը	56
3.1.2. Մեսենդինի ազդեցությունը առնետների զարկերակային ճնշման և սրտի կծկման հաճախականության վրա.....	61
3.2. Մեսենդինի՝ տեղային իշեմիայով մակածված գլխուղեղի կառուցվածքային փոփոխությունները կանխելու ունակությունը	64
3.3. Ուղեղի արյան շրջանառության սուբխանգարումների պայմաններում առնետներին ուղեղային հյուսվածքում օքսիդատիվ սթրեսի բիոմարկերների քանակական փոփոխությունները մեսենդինի ազդեցությամբ	72
3.4. Գլխուղեղի տեղային իշեմիկ խանգարումներով պայմանավորված վարքային փոփոխությունների կանխումը մեսենդինով.....	79
3.5. Գլխուղեղի տեղային իշեմիայով պայմանավորված շարժողական կոորդինացիայի խանգարումների կանխումը մեսենդինով.....	87
3.6. Մեսենդինի՝ գլխուղեղի տեղային իշեմիայով մակածված հիշողություն կորուստը կանխելու ունակությունը	90

ԱՄՓՈՓՈՒ Մ	95
ԵԶՐԱԿԱՑՈՒ ԹՅՈՒՆՆԵՐ	101
ՕԳՏԱԳՈՐԾՎԱԾ ԳՐԱԿԱՆՈՒ ԹՅԱՆ ՑԱՆԿ	102

Հապավու մների ցանկ

ԱԴՆՖՅՅ սս	–	չ եզոք	բնույթի	ալ դեհիդ-
դինիտրոֆենիլ հիդրազոններ				
ԱԴՖՆՅ vs	–	հիմնային	բնույթի	ալ դեհիդ-
դինիտրոֆենիլ հիդրազոններ				
ԱԵՖ	–	ադենոզինեռֆոսֆատ		
աԸՔԶԿ	–	աջ ընդհանուր քնային զարկերակի (աԸՔԶ) կապում		
ԱԹ	–	արախիդոնաթթու		
ԲԴ	-	բաց դաշտ		
ԲԹ, ՓԹ	–	բաց, փակ թևեր		
ԲԽԼ	-	բարձրացված խաչածև և արհիրինթոս		
ԳԱԿԹ	–	գամմա-ամինակարապթթու		
ԴՅԹ	–	դոկոզահեքսաենոյաթթու		
2,4-ԴՆՖՅ	-	2,4-դինիտրոֆենիլ հիդրազոն		
ՉՃ	-	զարկերակային ճնշում		
ԸԾԱ, ԲԾԱ, ՄԾԱ, ՑԾԱ	-	ընդհանուր, բարձր, միջին, ցածր շարժողական ակտիվություն		
ԹԱԶ	-	թթվածնի ակտիվ ձևեր		
ԼԳ	–	լիպիդների գերօքսիդացում		
ԼԺ	-	լատենտ ժամանակահատված		
ԾԱ, ՈԼԱ, ԿԱ	–	ծայրամասային, ուղղահայաց, կենտրոնական ակտիվություն		
ԿԴՆՖՅՅ սս	–	չեզոք բնույթի կետոն-դինիտրոֆենիլ հիդրազոններ		
ԿԴՆՖՅ vs	–	հիմնային	բնույթի	կետոն-
դինիտրոֆենիլ հիդրազոններ				
ԿՆՅ	–	կենտրոնական նյարդային համակարգ		
ՄԴԱ	–	մալոնային դիալդեհիդ		
ՄՈԻԶԿ	-	միջին ուղեղային զարկերակի (ՄՈԻԶ) կապում		
ՊԼԺ	-	պահվելու և լատենտ ժամանակահատված		
ՊԽՊԹ	-	պասիվ խուսափման պայմանական ռեֆլեքս		
ՍԶՃ, ԴԶՃ, ՍԶՃ	-	սիստոլիկ, դիաստոլիկ, միջին զարկերակային ճնշում		
ՍԿԱ	-	սպիտակուցների կարբոնիլային ածանցյալներ		
ՍԿՅ	-	սրտի կծկման հաճախականություն		

UO7	- սուլֆուրօքսիդոհիսմուտազ
UOU	- սպիտակուցների օքսիդացիոն մոդիֆիկացիա
gԱՄՖ	- ցիկլիկ ադենոզինմոնոֆոսֆատ
ՑՊ	- ցերուլոլոպազմին
ՈԼՏԱԾ	- ուղեղի տեղային արյան շրջանառություն
ՕԽՄ	- օպտիկական խտություն միավոր
NMDA	- N-մեթիլ D-ասպարտատ
tPA	- ռեկոմբինանտալ ազմիսոզենի հյուսվածքային խթանիչ

ՆԵՐԱՆՈՒ ԹՅՈՒՆ

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 18-34 տարեկան տղամարդկանց հիվանդանոցային հոսպիտալացման մակարդակի ավելի քան երկու անգամ և 35-44 տարեկան տղամարդկանց հոսպիտալացման՝ 41,5% աճով (Benjamin EJ. 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 EJ. 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, հակահիպոքսանտներ և հակաօքսիդանտներ (Mazzocchetti P. et al., 2018): Այս խմբերի դեղերը, ապահովելով դեղաբանական միջամտությունը իշեմիկ կասկադի տարբեր

օղակներում, կոչված են վերականգնել ուղեղի խաթարված արյան շրջանառությունը, փոքրացնել ինֆարկտի օջախը, կարգավորել իշեմիկ կիսաստվերում նյութափոխանակային տեղաշարժերը, ինչպես նաև շտկել գլխուղեղի լոկալ իշեմիկ խանգարումներով պայմանավորված հոգենյարդաբանական 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 բարձր բարենպաստելիք են ապահովում հակահիպոթսամտային և հակաօքսիդանտային հատկություններով օժտված դեղերը (Chen Z. et al., 2015): Դրանք, տարբեր մեխանիզմներով ազդելով օքսիդատիվ սթրեսի առանցքային փուլերի վրա, վերացնում են վերջինիս ազդեցիվ ազդեցությունը և պաշտպանում ուղեղային հյուսվածքը թթվածնային քաղցի պայմաններում: Բերվածը հիմնավորվում է հակահիպոթսամտային ազդեցությամբ օժտված այնպիսի դեղերի կլինիկական արդյունավետությամբ, ինչպիսիք են մեքսիդոլը, վինպրցետինը, 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 լոկալ իշեմիկ տեղաշարժերի շտկման խոստումնալից ուղի է հադիսանում հակահիպոթսամտային 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 մեստեդինի (2-(2-մեթիլամինո-4-թիազոլիլ)-1,4-բենզոդիօքսանի հիդրոքլորիդ) ուսումնասիրության վրա: Մեստեդինը հանդիսանում է ալֆա ադրենապաշարիչ և օժտված է հակահիպոքսանտային և հակաագրեգանտային ազդեցություններով (Ширинян Э.А. и соавт., 2003):

Ջետագոտության նպատակն ու խնդիրները

Ջետագոտության նպատակն է՝ ուսումնասիրել մեստեդինի ազդեցությունը իշեմիկ խանգարումներով պայմանավորված փորձարարական կենդանիների գլխուղեղի արյան շրջանառության տեղաշարժերի վրա: Նպատակի իրականացման համար ուսումնասիրվել է մեստեդինի ազդեցությունը՝

- ուղեղի տեղային արյան շրջանառության վրա՝ աջ ընդհանուր քնային զարկերակի կապումով (աԸԶԿ) պայմանավորված գլխուղեղի արյունամատակարարման խանգարման պայմաններում,
- առնետների համակարգային զարկերակային ճնշման և սրտի կծկման հաճախականության վրա՝ «Tail cuff» թեստում,
- լոկալ իշեմիկ խանգարումներով պայմանավորված՝ գլխուղեղի կառուցվածքային տեղաշարժերի վրա,
- փորձարարական կենդանիների՝ լոկալ իշեմիայով պայմանավորված հիշողության խանգարումների վրա՝ «Պասիվ խուսափման պայմանական ռեֆլեքս» թեստում,
- առնետների՝ լոկալ իշեմիայով մակածված տագնապի զարգացման և շարժողական կոորդինացիայի փոփոխությունների վրա՝ «Բարձրացված խաչած և լաբիրինթոս» և «Պտտվող ձող» թեստներում,
- առնետների ուղեղային հյուսվածքում մալոնային դիալդեհիդի և սպիտակուցների կարբոնիլային ածանցյալների քանակական փոփոխությունների վրա:

Աջխատանքի գիտական նորույթը

Կատարված ուսումնասիրությունների արդյունքում՝

- բացահայտվել է, որ աջ ընդհանուր քնային զարկերակի կապումով մակածված ուղեղի արյան շրջանառության խանգարման պայմաններում մեսենգիները, շտկելով խաթարված արյան շրջանառությունը, վերականգնում է այն մինչև ելակետային մակարդակ,
- պարզաբանվել է, որ գլխուղեղի լուկալ իշեմիկ խանգարումների պայմաններում մեսենգիների ներմուծումը կենդանիների մոտ կանխում է միջին ուղեղային զարկերակի կապումով պայմանավորված հիշողության կորուստը, ինչպես նաև տագնապի զարգացումը և շարժողական կոորդինացիայի խանգարումները,
- բացահայտվել է, որ աջ ընդհանուր քնային զարկերակի կապումով մակածված ուղեղի արյան շրջանառության խանգարման պայմաններում մեսենգիները մեղմում է օքսիդատիվ սթրեսի ագրեսիվ ազդեցությունը՝ կանխելով ուղեղային հյուսվածքում մալոնային դիալդեհիդի և սպիտակուցների կարբոնիլային ածանցյալների կուտակումը:

Աջխատանքի գիտագործնական նշանակությունը

Գլխուղեղի արյան շրջանառության խանգարման պայմաններում մեսենգիների՝ ՈւՏԱԾ-ը բարելավելով բացահայտված ունակությունը կարող է հիմք հանդիսանալ ուսումնասիրված հակահիպոքսանտը դիտարկելու որպես նոր պոտենցիալ միջոց ուղեղի արյան շրջանառությունը բարելավող դեղերի շարքում:

Իշեմիայով մակածված նյարդավարքագծային տեղաշարժերը մեղմելու և շարժողական կոորդինացիան ու հիշողությունը խթանելու՝ մեսենգիների ունակությունները հիմք են հանդիսանում առաջարկելու այն որպես հետիշեմիկ հոգենյարդաբանական հետևանքների վերացման նյարդապաշտպան միջոց:

Մեսենգիների հակաօքսիդանտային ազդեցությունը հիմնավորում է դրա հետագա կիրառումը որպես հեռանկարային միջոց՝ ուղեղի

արյան շրջանառության խանգարումների և իշեմիկ կաթվածի դեղաբանական շտկման նպատակով:

ԳԼՈՒԽ 1. ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ԱԿՆԱՐԿ

1.1. Ուղեղի կաթվածի զարգացման մոլեկուլային մեխանիզմները և դրա դեղաբանական միջամտության հիմնական ուղիները

Ուղեղի արյան շրջանառության խանգարումների շտկման նպատակով իրականացվող դեղաբանական միջամտության ուղիների ռազմավարությանը հիմնված է այդ խանգարումների, որոնց կառուցվածքում առանցքային է կաթվածը, զարգացման մեխանիզմների և առանցքային թիրախների բացահայտման վրա:

Կաթվածը մի շարք ախտաֆիզիոլոգիական գործընթացների ամբողջական գործունեության արդյունք է, որը գլխուղեղի անոթների կառուցվածքային և ֆունկցիոնալ խանգարումների, համակարգային հեմոդինամիկայի և հեմոստազի խաթարումների արդյունքում բերում է գլխուղեղի սուր իշեմիայի (Ogoh S., 2017): Չայտնի է, որ իշեմիայի ախտահարող ազդեցության արտահայտվածությունը առաջնահերթ որոշվում է ուղեղի արյան շրջանառության վատթարացման տևողությամբ և խորությամբ, որը ուղեկցվում է միջնորդանյութերի հավասարակշռության խանգարումներով (Vidale S et al., 2017):

Ուղեղի արյան շրջանառության կարևորագույն առանձնահատկությունն է ինքնակարգավորումը՝ սեփական արյունամատակարարումը նյութափոխանակային պահանջներին համապատասխան պահպանելու ունակությունը՝ անկախ համակարգային զարկերակային ճնշման (2ճ) տատանումներից (Fantini S. et al., 2016): Առողջ մարդկանց մոտ 2ճ-ն 60-ից մինչև 160 մմ սնդ. սյան տատանումների դեպքում արյունահոսքը մնում է անփոփոխ: Սակայն երբ միջին 2ճ-ն տատանումները դուրս են գալիս վերոհիշյալ փոփոխությունների սահմաններից, ուղեղի արյան շրջանառության ինքնակարգավորումը խափանվում է (Armstead W.M. et al., 2016): Միջին 2ճ-ն բարձրացումը 160 մմ սնդ. սյուն և ավելի բերում է արյունուղեղային պատնեշի վնասմանը, որն ուղեկցվում է ուղեղի այտուցով և գլխուղեղի իշեմիայով (Shekhar S. et al., 2017):

Ուղեղի արյան շրջանառության ինքնակարգավորումը իրականացվում է հետևյալ մեխանիզմներով՝

1. Նյութափոխանակային – կարևոր մեխանիզմ է, որն ապահովում է ուղեղի որևէ ֆունկցիոնալ գոտու և ամբողջական ուղեղի էներգետիկ պահանջներին համապատասխան արյունահոսքը՝ թթվածնի և ածխածնի երկօքսիդի պարցիալ ճնշումների կարգավորման ճանապարհով: Չաջորդիվ կարգավորման կենտրոնական օղակն է հանդիսանում ներբջջային հեղուկի և անոթային պատի հարթ մկանային տարրերի pH-ը: Նյութափոխանակային տեղաշարժերը (pCO_2 , pO_2 , l ակտատ) արագ փոխում են pH-ը և դրանով պայմանավորված գլխուղեղի անոթների տոնուսը և l ուսանցքը: Ավելին, Ս.Յ. Միրզոյանի և համահեղինակների կողմից ուսումնասիրվել է ուղեղի նեյրոքիմիական բաղադրիչների դերը ուղեղի արյան շրջանառության կարգավորման մեջ: Ցույց է տրված, որ վազոակտիվ էնդոգեն միացությունների պարունակությունը, ի պատասխան ուղեղի արյան շրջանառության խափանումների, աճում է, կամ անգամ գոյանում են նոր միացություններ, որոնք խթանում են ուղեղի արյունամատակարարումը (Mirzoyan C.A., 1974; Mirzoyan S.A. et al., 1978):
2. Նեյրոգեն և նեյրոհումորալ մեխանիզմներ – ապահովում են գլխուղեղի արտա- և ներգանգային հատվածների անոթների սիմպաթիկ և պարասիմպաթիկ նյարդավորումը համապատասխան միջնորդանյութերի մասնակցությամբ՝ ացետիլխոլին, նորադրենալին, դոֆամին, ադրենալին: Ապացուցված է, որ ուղեղի արյան շրջանառության խանգարումների պայմաններում նկատվում են անոթալայնիչ կամ անոթասեղմիչ միացությունների ձերբազատման տեղաշարժեր, որոնք ներգրավվում են տեղի ունեցող խանգարումների կարգավորման գործընթացում (Gang Yuan et al., 2016):
3. Մկանահակ մեխանիզմ – իրականացվում է ՉՃ-ից կախված ուղեղի զարկերակիկների հարթ մկանային բջիջների կծկման և թուլացման ունակության շնորհիվ: Այս մեխանիզմը

արդյունավետ է, երբ 2ճ-ը 60-ից մինչև 160 մմ սնդ. սյան սահմանում է: Միջին 2ճ-ն բարձրացումը 160 մմ սնդ. սյուն և ավելի բերում է ուղեղի անոթների լայնացմանը, արյուն- ուղեղային պատնեշի խախտմանը և գլխուղեղի իշեմիայի: Միջին 2ճ-ն իջեցումն ավելի քան 60 մմ սնդ. սյուն, բերում է ուղեղի անոթների առավել ագոյն լայնացման և արյունահոսքի նվազման: Այսինքն, այս մեխանիզմը ապահովում է ուղեղի անոթների կծկումը և լայնացումը ներանոթային ճնշման փոփոխությունների դեպքում:

4. Մեխանիկական (էնդոթելիալ) - կարգավորման այս տեսակն ապահովում է անոթային դիմադրության բարձրացումը (ի պատասխան ներանոթային ճնշման բարձրացման) և հեղուկի արտահոսքով պայմանավորված հյուսվածքային ճնշման աճը: Այս մեխանիզմն առավել ապես կարող է բացատրել «կեղծ ինքնակարգավորման» Ֆենոմենը ուղեղի այտուցի և ներգանգային գերճնշման դեպքում (Armstead W.M. et al., 2016):

Ինքնակարգավորումը չի հանդիսանում ակնթարթային գործընթաց, քանի որ 2ճ-ն արագ իջեցման դեպքում ուղեղի արյան շրջանառությունը վերականգնվում է մինչև ելակետային մակարդակ 30 վրկ-ից մինչև 3-4 րոպեի ընթացքում:

Գլխուղեղի իշեմիան, անկախ փստածնությունից, միշտ ուղեկցվում է պաթոֆիզիոլոգիական ռեակցիաների կասկադով կամ «իշեմիկ կասկադով», որի հիմնական փուլերն են (Taxin ZH. et al., 2014)՝

1. Էներգետիկ պաշարների հյուսվածքային մակածված արյունահոսքի իջեցմամբ, գլյուտամատի կուտակումը և գլյուտամատային «էքսայտոտոքսիկությունը»,
2. կալցիումի ներթափանցումը կուտակումը,
3. ներթափանցումը ֆերմենտների ակտիվացումը (\$ոսֆոլիպազներ, պրոտեազներ, Էնդոնուկլեազներ),
4. թթվածնի ակտիվ ձևերի (ԹԱՁ) ինտենսիվ գեներացիան, ազատ ռադիկալային գործընթացների ակտիվացումը («օքսիդատիվ սթրես»),

5. միտոքոնդրիոլ մների ֆուսկոլայի ընկճումը,
6. իշեմիայի «հեռակա» հետևանքները (տեղային բորբոքային պատասխանը, միկրոշրջանառության տեղաշարժերը և արյունառեղեղային պատնեշի վնասումը),
7. նեկրոզը, ապոպտոզը, որոնք հանգեցնում են բջջի մահվան (Chen XJ. et al., 2018):

«Իշեմիկ կասկադի» մակաժաման առաջնային և կարևորագույն մեխանիզմը ուղեղի արյունահոսքի նվազումն է՝ պայմանավորված թթվածնի և հետևաբար էներգիայի պակասով (Vidale S. et al., 2017): Աերոբ պայմաններում գլիկոլիզի արգասիքների, ճարպաթթուների և ամինաթթուների օքսիդացումն իրականանում է թթվածնի մասնակցությամբ Կրեբսի ցիկլում միտոքոնդրիոլ մների շնչառական շղթայում, իսկ էներգիան կուտակվում է ԱԵՖ-ի տեսքով: Իշեմիայի պայմաններում էներգագոյացման գործընթացն իրականանում է անաերոբ գլիկոլիզի ճանապարհով, որի ռեակցիաներն ավարտվում են ԱԵՖ-ի սակավ անջատումով և լակտատի կուտակումով: Իշեմիայի պայմաններում բջիջները սկսում են օգտագործել գլիկոգենը, սակայն կայունացման նման տարբերակը երկարատև է և սովորաբար ուղեկցվում է դրա պաշարների արագ հյուսժամամբ: Անաերոբ գլիկոլիզի արգասիք լակտատի կուտակումը նպաստում է ներբջջային աջիդոզի զարգացմանը (Xing C. et al., 2012): Իշեմիայի վաղ փուլում սակարոզ է դիտվել որպես պաշտպանական ռեակցիա, քանի որ pH-ի իջեցումը նպաստում է բջջաթաղանթների կայունացմանը: Սակայն աջիդոզի խորացումը բերում է որոշ ֆուսկոլային սպիտակուցների բնափոխմանը և ցիտոպլազմայում բնորոշ հատիկների ձևավորմանը, որը դրսևորվում է ցիտոպլազմայի մթազնումով («պղտոր արտափում», «հատիկավոր դիստրոֆիա»): Յիպոքսիայի այս փուլում բջջում դիտվում է ԱԵՖ-ի իրական պակաս, քանի որ անաերոբ մեխանիզմները չեն գործարկվում թթվածնի պակասի, իսկ անաերոբ մեխանիզմները՝ աջիդոզի պատճառներով: Էներգիայի պակասի պայմաններում առավել արտահայտված խանգարումներ դիտվում են էներգիայի գլխավոր բջջային սպառողների՝ բջջի

գրադիենտ-ստեղծող և կծկողական համակարգերում: Մասնավորապես խաթարվում է Na^+ - K^+ - ԱԵՖ-ազա ֆերմենտի նորմալ գործունեությունը, որը դրսևորվում է Na^+ K^+ գրադիենտի կորստով (Meimei Shi et al., 2019; Маслюкова А.В. и соавт., 2015): Արդյունքում բջիջները կորցնում են K^+ իոնները, իսկ արտաբջջային տարածքում դիտվում է դրանց ավելցուկ: Հանգստի պոտենցիալի մասնակի կորուստը բջիջներին դարձնում է ավելի քիչ դրդունակ: Na^+ - K^+ - արմախ վնասման անմիջական հետևանքներից կարևորագույնը բջիջ Na^+ իոնների ավելցուկ թափանցելիությունն է, որը նպաստում է դրահիպերիդրատացիային և ուղեղի այտուցի զարգացմանը (Huang H. et al., 2015): Միաժամանակ, պայմանավորված անոթների առաջնային վնասումով և անոթների պատի թափանցելիության երկրորդային խանգարումներով, ձևավորվում են հեմոռագիկ օջախներ՝ հեմոսիդերիսի և ֆիբրինի առաջացմամբ:

Իշեմիկ կասկադի երկրորդ փուլում, դրա զարգացման մեկնարկից 10-30 րոպե հետո ԳԱԿԹ-գլյուտամատային հավասարակշռության խախտման հետևանքով դիտվում է գլյուտամատի ավելցուկ քանակների ձերբազատում նյարդային վերջույթների նախասինապսային թաղանթից, որը ցուցաբերում է բջջատոքսիկ ազդեցություն և հանդիսանում է բջջաթաղանթների վնասման հիմնական մեխանիզմը (գլյուտամատային «էքսայտոտոքսիկություն») (Reyazuddin M. et al., 2014): NMDA ընկալիչների դրդումն ուղեկցվում է Ca^{2+} անցուղիների ակտիվացմամբ և արտաբջջային Ca^{2+} իոնների ներհոսքով դեպի բջիջ, որը խթանում է ներբջջային դեպոներից Ca^{2+} իոնների ձերբազատումը՝ հանգեցնելով տարբեր ֆերմենտային համակարգերի ակտիվացման (Patel R. et al., 2017; Cobley J.N. et al., 2018): Արդյունքում այս գործընթացն ուղեկցվում է սպիտակուլների ֆոսֆորիլացման խանգարմամբ, ֆոսֆոլիպիդների ճեղքմամբ, արախիդոնաթթվի ձերբազատմամբ, թուլակորարգասիքների և ազատ ռադիկալների անջատմամբ, որոնք բերում են ԴՆԹ-ի և ՌՆԹ-ի վնասմանը՝ թողնելով

բջջատոքսիկ, իմունո- և մուտագեն ազդեցություններ (Vaarmann A. et al., 2013):

Միտոքոնդրիոմների արտափամանը գուգընթաց՝ պայմանավորված կալիումի, ֆոսֆատի և ջրի ներթափանցմամբ, գործընթացն անցնում է բջջի ցիտոպլազմային՝ դուրս գալով միջբջջային մակարդակ, որն էլ նպաստում է հյուսվածքային հիպոքսիայի զարգացմանը: Արդյունքում իշեմիկ կասկադի այս փուլերն այլևս չեն կարող վերականգնվել թթվածնի մատակարարման բարելավման կամ ռեպերֆուզիայի ճանապարհներով (Shirley R et al., 2014):

Թունավոր արգասիքների և ազատ ռադիկալների անջատումը պայմանավորում է իշեմիկ կասկադի հինգերորդ փուլը, որը բնութագրվում է թթվածնի ակտիվ ձևերի ինտենսիվ գեներացիայով, ազատ ռադիկալային գործընթացների ակտիվացմամբ և NO-ի խթանված սինթեզով՝ նպաստելով օքսիդատիվ սթրեսի զարգացմանը (Schiavone S., 2013): Մարդկանց և կենդանիների օրգանիզմում գործում է ազատ ռադիկալային գործընթացների բարդ համակարգ: Ազատ ռադիկալների շարքում առանձնահատուկ տեղ է տրվում թթվածնի ակտիվ ձևերին և լիպիդների գերօքսիդացման արդյունքում անջատվող օրգանական ռադիկալներին: Թթվածնի ակտիվ ձևերն առաջանում են ներբջջային՝ միտոքոնդրիոմներում, միկրոսոմներում, պերօքսիսոմներում և արտաբջջային՝ ֆագոցիտոզի ժամանակ (Angelova P.R. et al., 2018): Դրանք փոխազդում են բջջային սուբստրատների հետ (սպիտակուցներ, նուկլեինաթթուներ), որի արդյունքում կարող են թողնել մուտագեն և բջջատոքսիկ ազդեցություններ (Wong C.M. et al., 2010; Beckhauser T.F. et al., 2016): Սակայն թթվածնի ակտիվ ձևերի թունայնության հիմնական մեխանիզմը դրանց՝ լիպիդների գերօքսիդացումը մակածելու ունակությունն է, որի հիմնական թիրախները բջջաթաղանթների լիպիդային շերտը կազմող չհագեցած ճարպաթթուներն են (Мартусевич А. К. и соавт., 2015): Թթվածնի ակտիվ ձևերը և LԳ-ման արգասիքները արտենցում են գլյուտամատի նեյրոտոքսիկ ազդեցությունը և

բերելով նյութափոխանակային թույլների քանակի աստիճանական բարձրացմանը (Էնդոգեն թունավորում)՝ գործարկում են նյարդային բջիջների մահվան մեխանիզմները (Chen R. et al., 2018; Fernando N. et al., 2016):

Հաջորդիվ դրսևորվում են «իշեմիկ կասկադի» հեռակա հետևանքները, ինչպիսիք են տեղային բորբոքային պատասխանը, միկրոշրջանառության տեղաշարժերը և արյուն-ուղեղային պատնեշի վնասումը: Արդյունքում նեյրոսպեցիֆիկ սպիտակուցները թափանցում են արյուն, ինչը խթանում է աուտոհակամարմինների սինթեզը, որը բերում է արյուն-ուղեղային պատնեշի թափանցելիության առավել խախտման՝ արդեն երկրորդային աուտոիմուն ռեակցիաների ակտիվացմամբ:

Այսպիսով, կաթվածը ոչ թե ակնթարթային, այլ բազմաստիճան գործընթաց է, զարգանում է իշեմիայի աննշան ֆունկցիոնալ խանգարումներից մինչև գլխուղեղի անդարձելի կառուցվածքային փոփոխություններ, և իշեմիկ կասկադի յուրաքանչյուր փուլ կարող է հանդիսանալ թիրախ՝ դեղաբանական համուղղման համար (Myравлева Л.Е. и соавт., 2010):

Վերը նշված մոլեկուլային մեխանիզմների վրա են հիմնված կաթվածի դեղաբանական շտկման հիմնական ուղղությունները, որոնք ներառում են՝

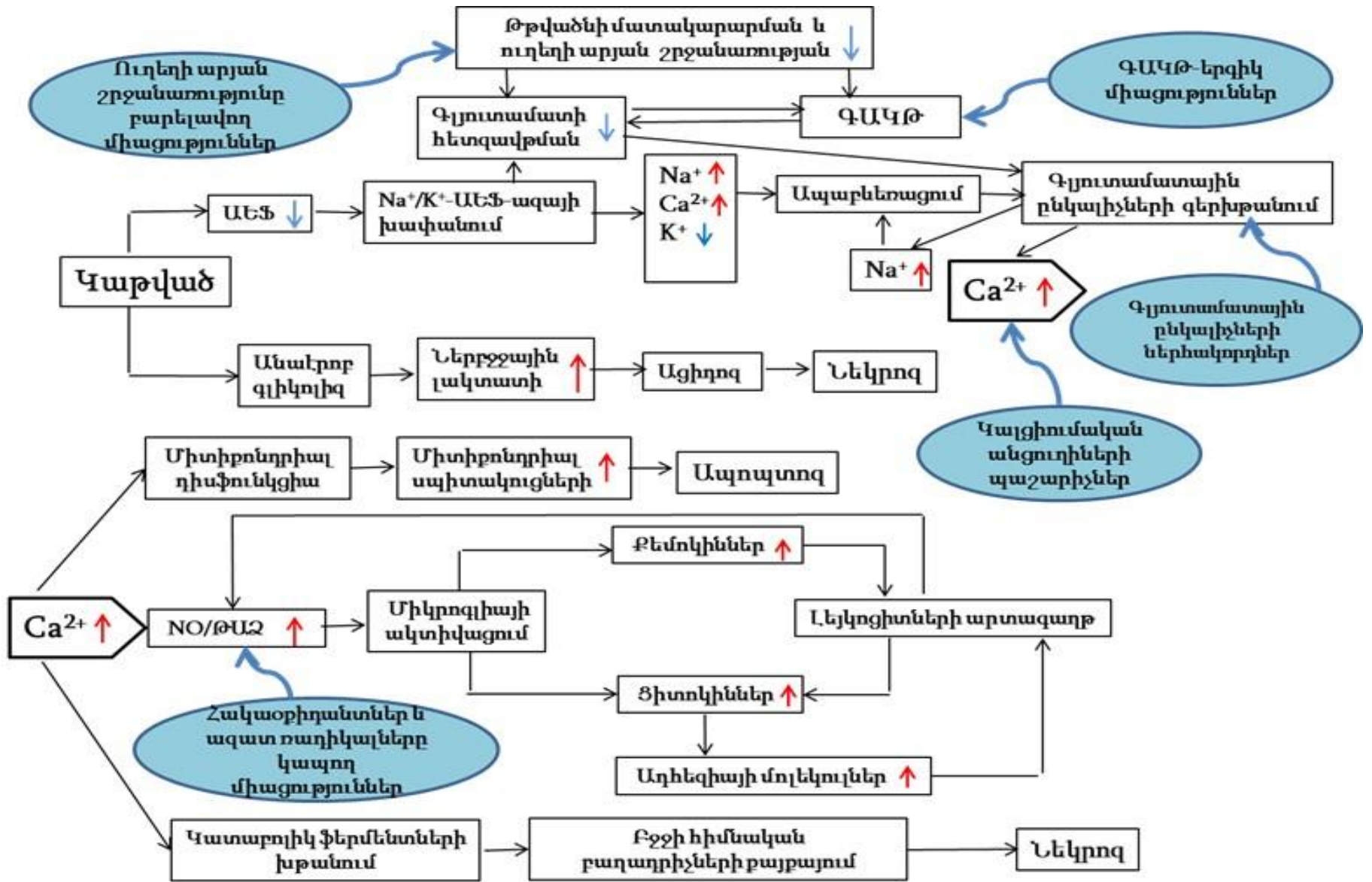
- Ուղեղի արյան շրջանառությունը բարելավող միացություններ
- Կալցիումական անցուղիների պաշարիչներ
- Գլյուտամատային էքսայտոտոքսիկությունը մեղմող միացություններ (NMDA-ընկալիչների պաշարիչներ, ԳԱԿԹ-երգիկ միացություններ)
- Ազատռադիկալները կապող միացություններ
- Հակահիպոքսանտներ և հակաօքսիդանտներ
- Նյարդապաշտպան ազդեցությամբ օժտված տարբեր միացություններ

Որքան ավելի վաղ ընդհատվի իշեմիկ կասկադը, այնքան ավելի բարձր արդյունավետություն կարելի է ակնկալել թերապիայից (Kizmazoglu C. et al., 2015): Սրա վրա է հիմնված «թերապևտիկ

հնարավորությունների պատահան» հասկացությունը, որն իշեմիկ կաթվածից հետո այն ժամանակահատվածն է, որի ընթացքում թերապիան կարող է նվազեցնել գլխուղեղի վնասման աստիճանը և բարելավել հիվանդության ելքը (Canazza A. et al., 2014):

Քանի որ ձևավորված իշեմիկ օջախում տեղ գտած տեղաշարժերը անդարձելի են, դեղաբանական միջամտության հիմնական թիրախն է հանդիսանում իշեմիկ օջախի կենտրոնը շրջապատող և որոշակի ժամանակահատվածում կենսունակ պահպանված տարածքը՝ «իշեմիկ կիսաստվերը» կամ «պենումբրան» (Heiss W.D., 2016):

Կաթվածի բուժման ժամանակ ընդունված է առանձնացնել չտարբերակված կամ բազիսային թերապիան, որը կախված է կաթվածի տեսակից, և տարբերակված կամ սպեցիֆիկ թերապիան, որն, ընդհակառակը, պայմանավորված է կաթվածի բնույթով:



Նկար 1. Ուղեղի տեղային իշեմիկ խանգարումների մոլեկուլային տեղաբարձերի կասկադը

Կաթվածի տարատեսակներն են իշեմիկը և հեմոռագիկը, որոնք կազմում են կաթվածների համապատասխանաբար 87%-ը և 13%-ը (Robert G. et al., 2016; Neuhaus A.A. et al., 2017): Առանձնացնում են նաև անցողիկ իշեմիկ գրոհը, որը բարձր հավանականությամբ կանխատեսում է կաթվածի հետագա զարգացումը (Tuor U.I. et al., 2016): Իշեմիկ կաթվածը օջախային վնասման հետևանք է և կարող է զարգանալ խոշոր զարկերակների աթերոսկլերոզի, կարդիոէմբոլիայի, փոքր զարկերակների խցանման պատճառով (French B.R. et al., 2016): Հեմոռագիկ կաթվածը զարգանում է գլխուղեղում անոթի պատռվածքի հետևանքով՝ պայմանավորված բարձր ճնշմամբ կամ անոթի պատի թերույթամբ, որի ժամանակ տեղի է ունենում գլխուղեղը շրջապատող հյուսվածքի արյունալեցում՝ հանգեցնելով ներգանգային կամ սուբառախնոհիդալ արյունազեղման (Chen S. et al., 2014):

Չտարբերակված կամ բազիսային թերապիան հիմնականում ազմարոյան ամբողջությունն է՝ ուղղված հիվանդի ծանր վիճակի կայունացմանը և այդ փոփոխությունների համուղղմանը, որոնք կարող էին դժվարացնել նյարդաբանական ֆունկցիաների վերականգնումը: Գլխուղեղի արյան շրջանառության սուր խանգարումների սուր փուլում բազիսային թերապիան ներառում է արյունամատակարարման և շնչառական ֆունկցիայի պահպանումը, նյութափոխանակային և վոլեմիկ խանգարումների շտկումը, ջնջման մակարդակի հսկումը, ներգանգային հիպերտենզիայի և գլխուղեղի այտուցի կանխումը, վեգետատիվ-տրոֆիկ խանգարումների և դրանց բարդությունների կանխարգելումը և բուժումը (պնևմոնիա, միզասեռական համակարգի ինֆեկցիաներ և այլն) (Goldstein LB. et al., 2014):

Գլխուղեղի արյան շրջանառության սուր խանգարումների համալիր ինտենսիվ թերապիայում մեծ նշանակություն է տրվում չտարբերակված բուժման կիրառմանը, որն իրականացվում է՝ կախված հիվանդության ախտաբանական առանձնահատկություններից և համապատասխան՝ գլխուղեղի արյան շրջանառության

խանգարումների բնույթին, տեղակայմանն ու վնասման օջախի տարածվածությամբ:

Իշեմիկ կաթվածի տարբերակված թերապիան առաջնահերթ ներառում է ռեպերֆուզիան, որն ուղղված է վազոակտիվ և արյան մակարդեղնությամբ վրա ազդող դեղամիջոցների օգնությամբ իշեմիզացված ուղեղային հյուսվածքի արյունամատակարարումը վերականգնելուն և անհրաժեշտ մակարդակի վրա պահպանելուն (Wang Y. et al., 2018):

Ներկայումս ռեպերֆուզիոն թերապիայի առավել արդյունավետ մեթոդներից է թրոմբոլիտիկ թերապիան, մասնավորապես ռեկոմբինանտ պլազմինոգենի հյուսվածքային խթանիչի (tPA, Ալտեպլազ) կիրառումը (Bhaskar S. et al., 2018):

Ապացուցված է, որ կաթվածի առաջին ախտանշանների դրսևորումից հետո՝ երեք ժամվա ընթացքում, ռեկոմբինանտ պլազմինոգենի հյուսվածքային խթանիչի կիրառումը բարձր արդյունավետությամբ նվազեցնում է հաշմանդամության, ինչպես նաև մահվան ելքի հավանականությունը (Bansal S. et al., 2013): Սակայն ֆիբրինոլիտիկները ունեն կիրառման միջառք սահմանափակումներ, որոնցից են արյունահոսությունների և ներզանգային արյունազեղումների բարձր վտանգը, արդյունավետ միջամտության փոքր ժամանակային պատուհանը (իշեմիայից 2-3 ժամ հետո) (Tobin M.K. et al., 2014): Բացի այդ, այս դեղերը հակացուցված են շաքարային դիաբետի և գերճնշման ժամանակ, ինչպես նաև նախկինում կաթված տարած հիվանդներին (Sawaguchi Y. et al., 2017): Այս ամենը վկայում է այն մասին, որ ռեպերֆուզիոն թերապիան հնարավոր է կիրառել իշեմիկ կաթվածով ոչ բոլոր հիվանդների մոտ, ուստի հետիշեմիկ խանգարումների դեղաբանական շտկման միակ այլընտրանքային տարբերակը մնում է նյարդապաշտպան ունակությամբ միջոցների կիրառումը, որոնք նպաստում են արյունամատակարարման արդյունավետ վերականգնմանը: Այսպիսով, իշեմիկ կաթվածի տարբերակված թերապիայի մեկ այլ կարևոր ուղղություն է հանդիսանում նեյրոպրոտեկցիան (Onwuekwe I.O. et al. 2012; Yamashita T. et

al., 2016; Xiong X.Y. et al., 2018): Նյարդապաշտպան թերապիան բարդ և փոփոխական է, քանի որ արտացոլում է գլխուղեղի իշեմիկ վնասման մեխանիզմների բազմազանությունը: Գործնականորեն իշեմիկ կասկադի յուրաքանչյուր փուլի վրա ազդեցության համար ստեղծվել և հետազոտվել է գոնե թեմեկ նյարդապաշտպան միջոց (Stocchetti N. et al., 2015; Zoerle T. et al., 2017): Ըստ մի շարք փորձարարական և կլինիկական հետազոտությունների արդյունքների՝ նյարդապաշտպան միջոցների վաղ կիրառումը հնարավորություն է տալիս՝

1. փոքրացնել անցողիկ իշեմիկ գրոհների «փոքր» կաթվածների մասնաբաժինը՝ իշեմիկ բնույթի գլխուղեղի արյան շրջանառության սուր խանգարումների մեջ,
2. զգալիորեն փոքրացնել գլխուղեղի ինֆարկտի չափերը,
3. երկարացնել «թերապևտիկ պատուհանի» ժամանակահատվածը՝ մեծացնելով հնարավորությունները ֆիբրինոլիտիկ թերապիայի համար,
4. իրականացնել պաշտպանություն ռեպերֆուզիոն վնասումից:

Ըստ գրականության տվյալների՝ պայմանականորեն առանձնացնում են նյարդապաշտպան թերապիայի երկու հիմնական ուղղություն (E.И. Гусева и B.И. Скварцова. 2006): Առաջնային նեյրոպրոտեկցիան ուղղված է դադարեցնելու նյարդային բջիջների մահվան սուր մեխանիզմները՝ գլյուտամատկալցիումական կասկադի ռեակցիաները և ազատ ռադիկալային գործընթացները: Դրա կիրառումը պետք է սկսվի գլխուղեղի իշեմիայի առաջին իսկրոպեններից և շարունակվի կաթվածի առաջին երեք օրերի ընթացքում, ընդ որում առավել ակտիվ ձևով առաջին 12 ժամվա ընթացքում:

Երկրորդային նեյրոպրոտեկցիան ուղղված է նվազեցնելու գլխուղեղի իշեմիայի «հեռակա» հետևանքների արտահայտվածությունը՝ ընկճելով դրանց նպաստող NO-ի խթանված սինթեզը, տեղային բորբոքային պատասխանը, միկրոշրջանառության տեղաշարժերը, միտոքոնդրիալ դիսֆունկցիան, օքսիդատիվ սթրեսը,

միկրոգլիայի ակտիվացումը, բորբոքային ցիտոկինների էքսպրեսիան և ապոպտոզը: Դրա կիրառումը կարող է սկսվել իշեմիկ կաթվածի զարգացումից 3-6 ժամ հետո և պետք է շարունակվի ամենաքիչը 7 օրվա ընթացքում: Երկրորդային նեյրոպրոտեկցիան ունի ոչ միայն բուժիչ, այլ նաև կանխարգելիչ նշանակություն (Sun M.S. et al., 2018):

Այսպիսով, առաջնային վնասման օջախում պրոտեոլիզի գործընթացների արգելակմանը և պերիֆոկալ օջախում երկրորդային նյարդակառուցվածքային գործոնների արտահայտվածության թուլացմանը նպաստող յուրաքանչյուր ազդեցություն կրում է նյարդապաշտպան բնույթ:

Նյարդապաշտպան ազդեցությամբ օժտված տարբեր դեղամիջոցներ ունեն ազդեցության տարբեր մեխանիզմներ և կառուցվածք, ուստի դրանք չեն ենթարկվում հստակ դասակարգման: Ըստ մի շարք հեղինակների աշխատությունների՝ առանձնացնում են (Suliman NA. et al. 2016; Colucci L. et al. 2012)՝

- I. իրական նոոտրոպներ, որոնց գլխավոր հատկությունը ճանաչողական ֆունկցիաների՝ ուշադրության, հիշողության, տարածության մեջ կողմնորոշման բարելավումն է՝
 - պիրոլիդոնի ածանցյալներ (րացետամներ)՝ պիրացետամ (նոոտրոպիլ), նեֆիրացետամ, օքսիրացետամ, ֆենոտրոպիլ,
 - խլիներգիկ գործընթացները խթանող դեղեր՝ խլիների պֆոսֆերատ (գլիատիլին),
 - նեյրոպեպտիդներ և դրանց ածանցյալներ՝ ցերեբրոլիզին, էնցեֆալոլ, նոոպեպտ,
 - դրդող ամինաթթուների համակարգի վրա ազդող միջոցներ՝ մեմանտին,
- II. նոոտրոպանման միջոցներ, որոնք օժտված են պրոլիվալենտ համալիր նյարդապաշտպան ազդեցությամբ՝
 - ԳԱԿԹ-երգիկ դեղեր՝ գլիցին, պիկամիլոն, ֆենիբուտ,
 - ուղեղի արյան շրջանառությունը խթանող միջոցներ՝ վինպրոցետին (կավինտոն), նիցերգոլին (սերմիոն),

- հակաօքսիդանտներ՝ մեքսիդոլ, էմօքսիպին,
- Ca^{2+} անցուղիների պաշարիչներ՝ նիմոդիպին, ցինարիզին,
- գլխուղեղի նյութափոխանակության խթանիչներ՝ ակտովեգին, ինստենոն,
- խառը՝ ցիտիկոլին, մարդարմատի, կիտրոնաթփի և գինկոբիլոբայի պատրաստուկներ:

Գլյուտամատային ընկալիչների ներհակորդներ: Հաշվի առնելով, որ նյարդային բջիջների բջջատոքսիկ վնասման գործընթացում առանցքային դեր ունի գլյուտամինաթթվի ավելցուկ քանակի ձերբագատումը, ուստի մեծ հետաքրքրություն էին ներկայացնում գլյուտամատերգիկ համակարգն ընկճող միացությունները: NMDA ընկալիչների ներհակորդները առաջին նյարդապաշտպան միջոցներն էին, որ փորձարարական պայմաններում զգալիորեն սահմանափակում էին ուղեղի ինֆարկտի օջախը՝ պահպանելով նյարդային բջիջները իշեմիկ վնասումից: NMDA ընկալիչների ոչ մրցակցային ներհակորդները փորձարարական պայմաններում ցուցաբերել են նյարդապաշտպան ազդեցություն, սակայն հաշվի առնելով գլյուտամատի կարևոր ֆիզիոլոգիական դերը ԿՆՅ-ի գործունեության մեջ՝ ակնհայտ էր, որ այս խմբի միացությունների կողմնակի ազդեցությունները պետք է լինեին բակավան շատ և լուրջ: Եվ, իրոք, կլինիկական հետազոտությունները ընդհատվել են դրանց ցուցաբերած բարձր թունայնության և վտանգավոր կողմնակի ազդեցությունների (կատալեպսիա, հալյուցինացիաներ, շարժողական խանգարումներ), ինչպես նաև ունեցած փոքր ժամանակային պատուհանի հաշվին (Lipton SA., 2004; Wu QJ. et al., 2018): Ոչ մրցակցային ներհակորդներից մանրամասն ուսումնասիրվել է դիզոցիլաֆինը (MK-801), որի կիրառումը ևս ուղեկցվել է մի շարք կողմնակի էֆեկտներով (Gerriets T. et al., 2003): Մրցակցային ներհակորդներից մանրամասն հետազոտվել է սելֆոտելը, սակայն արդյունքները ցույց են տվել, որ այն ցուցաբերում է ցածր արդյունավետություն իշեմիկ կաթվածի բուժման ժամանակ, և դրա կիրառումը բերում է լուրջ կողմնակի

ազդեցությունների զարգացման՝ հալյունացիաներ, գիտակցության մթազնում նայել: Ավելին, կաթվածից հետո 30 օրվա ընթացքում հիվանդների մահացության մակարդակի աճը ենթադրում է արեպարատի հնարավոր նյարդատոքսիկ ազդեցության մասին (Davis SM. et al., 2000): Այսպիսով, նախակլինիկական փորձարարական հետազոտությունների ընթացքում NMDA ընկալիչների ինչպես ոչ մրցակցային, այնպես էլ մրցակցային ներհակորդների մեծամասնությունը ցուցաբերել են նյարդապաշտպան ազդեցություն՝ պայմանավորված գլխուղեղի հյուսվածքում իշեմիկ օջախի փոքրացումով, սակայն ցուցաբերած ծանր կողմնակի ազդեցությունների շնորհիվ դրանց մեծամասնության կիրառումը կլինիկայում դարձավ անհնար (Zheng C. et al., 2017):

Կալցիումական անցուղիների պաշարիչներ: Յաշվի առնելով, որ գլխուղեղի իշեմիկ խանգարումների պայմաններում բջջի մահ առաջացնող ախտաբանական մեխանիզմներում գլխավոր դեր ունի ներբջջային կալցիումի քանակի կտրուկ բարձրացումը, նյարդապաշտպան միջոցների ստեղծման հիմնական ուղիներից մեկը դարձավ արտենցիալ-կախյալ կալցիումական անցուղիների պաշարիչների հետազոտությունը: Կատարված բազմաթիվ հետազոտություններ հաստատեցին կալցիումական անցուղիների պաշարիչների նյարդապաշտպան ազդեցությունը և գլխուղեղի արյունամատակարարումը բարելավելու դրանց ունակությունը (Chen G.J. et al., 2013): Կլինիկական հետազոտությունները ցույց են տվել, որ կալցիումական անցուղիների պաշարիչները, խնջընդոտելով կալցիումի իոնների մուտքը դեպի բջիջ, վերականգնում են դրա նյութափոխանակությունը և նվազեցնում հետիշեմիկ օջախում անոթասեղմիչ գործոնների ազդեցությունը: Սակայն այս դեղերի կողմնակի ազդեցությունները՝ անոթալայնիչ ազդեցությունը և զարկերակային թերճնշումը, սահմանափակում են դրանց կիրառումը գլխուղեղի իշեմիկ կաթվածի բուժման թերապիայում:

ԳԱԿԹ-ԵՐԳԻԿ ՄԻԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ: Իշեմիկ կասկադի ախտաբանական մեխանիզմներում կարևոր նշանակություն է տրվում արգելակող միջնորդանյութ՝ ԳԱԿԹ-ի և դրդիչ միջնորդանյութ՝ գլյուտամատի միջև զարգացող հավասարակշռության խախտմանը, որի արդյունքում գերիշխում է գլյուտամատի առաջացումը (Guerriero RM. et al., 2015; Xie WJ, et al., 2016): Ըստ գրականության տվյալների՝ գլխուղեղի իշեմիկ խանգարումների պայմաններում նկատվում են ԳԱԿԹ-ի նյութափոխանակության նշանակալի խանգարումներ, որի պայմաններում փորձարարական մոդելներում ապացուցվել է ԳԱԿԹ-երգիկ միացությունների նյարդապաշտպան ազդեցությունը (Green AR et al., 2000; Mirzoian R.S. et al., 2015):

Ինչպես վկայում են բազմաթիվ նախակլինիկական հետազոտությունների արդյունքները, ԳԱԿԹ ընկալիչների համակորդները կենդանիների մոտոլոգեղանոթային խանգարումների տարբեր մոդելներում ցուցաբերում են նյարդապաշտպան ազդեցություն՝ փոքրացնելով ինֆարկտի օջախը և բարելավելով ֆունկցիոնալ արդյունքը: Ըստ կլինիկական հետազոտությունների՝ ԳԱԿԹ ընկալիչների համակորդ միդազոլամը կաթվածից հետո վերացնում է նյարդահոգեբանական տեղաշարժերը, որը վկայում է կաթվածի թերապիայում ԳԱԿԹ-երգիկ ուղիների յուրահատուկ նշանակության մասին (Paik NJ. et al., 2014): Սակայն այս պրեպարատների սեդատիվ ազդեցությունը՝ ընդարմացման բարձր ռիսկի հետևանքով, սահմանափակում է դրանց կիրառումը կաթվածով հիվանդների բուժման նպատակով (Liu J. et al., 2016):

Ուսումնասիրված է նաև ԳԱԿԹ-բենզոդիազեպինային ընկալիչային համալիրի ալոստերիկ խթանիչ՝ աֆոբազոլի նյարդապաշտպան ազդեցությունը, որը, բարձրացնելով ընկալիչի խնամակցությունը Ենդոգեն ԳԱԿԹ-ի հանդեպ, խթանում է ԳԱԿԹ-երգիկ գրգռափոխանցումը (Баласанян М.Г., 2003):

1.2. Հակահիպքսանտերը, հակաքսիդանտերը և ուղեղի արյան շրջանառության խանգարումները

Հիպոքսիան ախտաբանական վիճակ է, որը զարգանում է թթվածնի անբավարար մատակարարման կամ հյուսվածքների կողմից վերջինիս կլանման խանգարման պայմաններում՝ արտաքին և ներքին տարբեր գործոնների ազդեցությամբ, այդ թվում նաև օրգանների և հյուսվածքների վնասմամբ կամ հիվանդությամբ պայմանավորված արտակարգ իրավիճակներում (Nanduri J. et al., 2017; Choudhury R. et al., 2018): Տարբերում են հիպոքսիայի հետևյալ տեսակները՝ հիպոքսիկ, շնչառական, ցիրկուլյատոր, հյուսվածքային և խառը, ինչպես նաև էնդոգեն հիպոքսիա, որը զարգանում է ախտաբանական իրավիճակների և հիվանդությունների արդյունքում: Ըստ զարգացման տևողության՝ տարբերում են սուր հիպոքսիա, որը տևում է մի քանի ժամ, և քրոնիկ հիպոքսիա, որը դիտվում է սրտային անբավարարության, ուղեղի աթերոսկլերոզի, էնցեֆալոպաթիայի դեպքում: Անկախ հիպոքսիայի տեսակից, դրա զարգացման հիմքում ընկած է էներգիայի պակասը՝ միտոքոնդրիալ օքսիդացիոն ֆոսֆորիլացման բջջային էներգագոյացման համակարգի անբավարարությունը, այսինքն դիտվում է անհամապատասխանություն էներգագոյացման և բջջի էներգետիկ պահանջների միջև (Chen H. et al., 2011): Էներգայի պակասը, այսինքն հիպոքսիան նպաստում է իշեմիկ կասկադի թողարկմանը և օքսիդատիվ սթրեսի զարգացմանը: Նորմալ ֆիզիոլոգիական պայմաններում ազատ ռադիկալային օքսիդացումը, գտնվելով էնդոգեն պաշտպանական հակաօքսիդանտային հսկողության տակ, ընթանում է համեմատաբար ցածր մակարդակում և մասնակցում է օրգանիզմի մի շարք ֆիզիոլոգիական գործընթացներում, ինչպիսիք են անոթների տոնուսի կարգավորումը, միջնորդանյութերի ձերբազատումը, վնասված քրոմոսոմների քայքայումը և այլն (Li W. et al., 2016): Օրգանիզմում առկա ֆիզիոլոգիական հակաօքսիդանտային համակարգն իրենից ներկայացնում է բջիջների, հյուսվածքների, օրգանների և համակարգերի պաշտպանական մեխանիզմների ամբողջական հիերարխիա, որն ուղղված է նորմայի սահմաններում պահպանելու կառուցվածքային փոփոխություններն արգելակող

գործընթացների օրգանիզմի ռեակցիաները, այդ թվում և իշեմիկ կասկադի զարգացման պայմաններում: Կենսաքիմիական տեսանկյունից հակաօքսիդանտային պաշտպանությունն ապահովվում է հսկողության ֆերմենտային և ոչ ֆերմենտային համակարգերով (Pham-Huy LA. et al. 2008; Birben E. et al., 2012): Ընդ որում հակաօքսիդանտային ֆերմենտները ստեղծում են նյութափոխանակային շղթա, որում յուրաքանչյուր փուլի արգասիք հանդիսանում է թիրախ հաջորդ փուլի համար: Հակաօքսիդանտային համակարգի կարևորագույն ֆերմենտներից է սուպերօքսիդիսմուտազը (ՍՕԴ) – Cu^{2+} - պարունակող սպիտակուցը, որը կատալիզում է ԹԱՁ-սուպերօքսիդ-անիոնի (O_2^-) դիսմուտացիան՝ ջրածնի պերօքսիդի (H_2O_2) և O_2 առաջացմամբ (Rahal A. et al, 2014; Sposito C. 2017): Բջջում ՍՕԴ-ը գործում է կատալազի հետ համատեղ: Կատալազն իրականացնում է H_2O_2 ոչ ռադիկալային քայքայումը (Lei X.G. 2015; Glorieux, C. et al., 2017):

ԼԳ-ման գործընթացի վրա արգելակիչ ազդեցություն են թողնում նաև արյան պլազմայի այնպիսի բաղադրիչներ, ինչպիսիք են տրանսֆերինը և ցերուլոպլազմինը (ՑՊ): ՑՊ- Cu^{2+} - պարունակող գլիկոպրոտեինը օժտված է ֆերմենտային ակտիվության ամբողջական համալիրով, որոնցից են սուպերօքսիդիսմուտազն ող, ֆերօքսիդազային, օքսիդազային, պլիամինօքսիդազային ազդեցությունները: ԼԳ-ման արգելակման գործընթացում ցերուլոպլազմինը մոտերկու անգամ ավելի քիչ արդյունավետ է, քան ՍՕԴ-ը: Սակայն, ելնելով այն հանգամանքից, որ ՍՕԴ-ի պարունակությունը արյան մեջ ծայրահեղ քիչ է, իսկ ցերուլոպլազմինինը՝ համեմատաբար շատ, գլխավոր հակաօքսիդանտային ֆունկցիան կատարում են հենց վերջինիս հետ: Այս ֆերմենտի ազդեցության մեխանիզմը պայմանավորված է Fe^{2+} պրօքսիդանտային ակտիվությամբ, կատալիզում է ազատ ռադիկալային օքսիդացումը՝ տալով կամ զավթելով ազատ էլեկտրոնը: Ցերուլոպլազմինը զրկում է մետաղի փոփոխական վալենտականության հատկությունից՝ բերելով վերականգնված ձևից կայուն օքսիդացված ձևի (Fe^{2+} - Fe^{3+}) (Ryan F. et al., 2019): Ցերուլոպլազմինը չի ազդում ազատ ռադիկալային այն

գործընթացների վրա, որոնք ընթանում են առանց երկաթի մասնակցության:

Ֆերմենտային հակաօքսիդանտները հանդիսանում են ներբջջային պաշտպանության միջոց: Սակայն ազատ ռադիկալային ռեակցիաներն ընթանում են օրգանիզմի տարբեր միջավայրերում և դրանց դեմ պաշտպանական կարևոր դեր ունեն ջրալույծ և ճարպալույծ Ֆերմենտային հակաօքսիդանտները՝ վիտամիններ C, E, K, B₆, տրիպտոֆանը, ֆենիլալանինը, խելատային միացությունները՝ ֆերիտին, հեմոսիդերին և այլն (Shim SY. et al., 2013; Squitti R. et al., 2018):

Օրգանիզմի հակաօքսիդանտային համակարգն օժտված է նյութափոխանակային բավականաչափ բարձր պաշարներով: Սակայն L-Գ-ման արգասիքների խթանված սինթեզը բերում է պրո- և հակաօքսիդանտային համակարգերի հավասարակշռության խանգարմանը և վերջինիս հյուսվածքային կրիտիկական սահմանից ներքև, որն ուղեկցվում է գերօքսիդացման թունավոր արգասիքների կուտակմամբ և կառուցվածքային ֆունկցիոնալ խանգարումների զարգացմամբ (Lorente L., 2016):

Հատուկ ուշադրության է արժանի այն փաստը, որ գլխուղեղին բնորոշ է հակաօքսիդանտային պաշտպանության ցածր մակարդակը, որն էլ բացատրում է դրա բարձր զգայունությունը ազատ ռադիկալային գործընթացների հանդեպ (Shirley R. et al., 2014): Սրանով է հիմնավորվում այն փաստը, որ կաթվածի բուժման համար կլինիկայում մեծ արդյունավետություն են ցուցաբերել հակահիպոքսանտները և հակաօքսիդանտները, քանի որ, ինչպես հայտնի է, գլխուղեղը համարվում է առավել զգայուն ազատ ռադիկալների մակածման հանդեպ, հատկապես իշեմիայի պայմաններում (Salim S., 2017; Garbarino V.R. et al., 2015): Սա պայմանավորված է ուղեղում ֆոսֆոլիպիդների բարձր պարունակությամբ, սալիտակուց/լիպիդ բարձր հարաբերակցությամբ (10 անգամ բարձր, քան կմախքային մկաններում), վիտամին A-ի ցածր քանակով, գլյուտաթիոնալֆերօքսիդազի ծայրահեղ ցածր քանակով, կատալազի

գործնականորեն լրիվ բացակայությունը, երկվալ ենտ երկաթի իոնների բարձր պարունակությունը, տրանսֆերինի և ցերոլլոպլազմինի ցածր պարունակությունը և հակաօքսիդանտային պաշտպանիչ համակարգերի անբավարարությունը, որոնց մեծամասնությունը գտնվում է արյան մեջ (Uttara, B., et al., 2009; Watson N. et al., 2016):

Հաշվի առնելով այն փաստը, որ հիպոքսիան, օքսիդատիվ սթրեսը և իշեմիկ կասկադը փոխկապակցված են և օժտված են միմյանց ազդեցությունների փոխադարձ խթանմամբ, իշեմիկ խանգարումների շտկման նպատակով իրականացվում են ինչպես նոր, այնպես էլ արդեն հայտնի միջոցների հետազոտումները մասնափրկությունների՝ դրանց մոտ հակահիպոքսանտային և հակաօքսիդանտային ունակությունների բացահայտման նպատակով:

Անհրաժեշտ է նշել, որ գլխուղեղի արյան շրջանառության խանգարումների արդյունավետ թերապիայի հեռանկարային ուղիներից է ուղեղանոթային ակտիվությունը օժտված այն միջոցների հետազոտումը, որոնք նյութափոխանակային գործընթացները բարելավող ազդեցություն հետմեկտեղ ցուցաբերում են նաև հակահիպոքսանտային և հակաօքսիդանտային ազդեցություն (Slemmer J.E. et al., 2014):

Հակահիպոքսանտային և հակաօքսիդանտային ազդեցությամբ օժտված պրեպարատները ունակ են ընդհատել գլխուղեղի արյան շրջանառության խանգարումների ժամանակ դիտվող իշեմիկ կասկադը և հանդիսանում են հեռանկարային միջոցներ դրանց բուժման ինչպես մոտ, այնպես էլ արդիթերապիայի համար (Majid A. 2014; Кухтевич И.И. и соавт., 2015):

Ըստ ազդեցության մեխանիզմի, ազդեցության տեղակայման և ներբջջային նյութափոխանակային համակարգերի վրա ցուցաբերած ազդեցության՝ տարբերում են հակահիպոքսանտների հետևյալ խմբերը (Оковитый С.В. и соавт., 2012)՝

1. Ճարպաթթուների օքսիդացման արգելակիչներ՝

- ա) կարևոր տիկն-պալ միտոհիլ տրանսֆերազ I-ի ուղղակի արգելակիչներ՝ պերգեկսելին, էտոմոքսիր,
- բ) ճարպաթթուների օքսիդացման պարցիալ արգելակիչներ՝ տրիմետազիդին, ռանոլազին, մելդոնինոլմ,
- գ) ճարպաթթուների օքսիդացման անուղղակի արգելակիչներ՝ կարևոր տիկն:

2. Սուկցինատ պարունակող (ռեամբերին, մեքսիդոլ, ցիտոֆլավին) և սուկցինատ սինթեզող (նատրիումի օքսիբուտիրատ, պրլիօքսիֆոլմարին, կոնֆոլմին) հակահիպոքսանտներ:
3. Շնչառական շղթայի բնական բաղադրիչներ՝ ցիտոքրոմ C, ուբիքսինոն, իդեբենոն:
4. Արհեստական ռեդօքս-համակարգեր՝ օլիֆեն (հիպոքսեն):
5. Մակրոէրգիկ միացություններ՝ կրեատինֆոսֆատ:

Ըստ մեկ այլ դասակարգման՝ առանձնացնում են ուղղակի և անուղղակի էներգախթանիչ ազդեցությամբ հակահիպոքսանտներ, որոնք կարգավորում են շնչառական շղթայի ֆունկցիան կամ բարելավում են դեպի հյուսվածքներ թթվածնի մատակարարումը (Левченкова О.С. и соавт. 2012)՝

- I. Ուղղակի էներգախթանիչ ազդեցությամբ հակահիպոքսանտներ
 - միտոքոնդրիալ ֆերմենտային համալիր I-ի ֆունկցիոնալ խանգարման համուղղիչներ՝ նիկոտինամիդ, օլիֆեն (հիպոքսեն),
 - միտոքոնդրիալ ֆերմենտային համալիր II-ի խթանիչներ՝ մեքսիդոլ, էմօքսիպին, նատրիումի օքսիբուտիրատ, լիմոնտար,
 - շնչառական շղթայի ցիտոքրոմային հատվածի համուղղիչներ՝ ցիտոքրոմ C, ուբիքսինոն,

- II. Անուղղակի էներգախթանիչ ազդեցությամբ հակահիպոքսանտներ՝
 - տրանսպորտային համակարգերի խափանման և ճարպաթթուների օքսիդացման համուղղիչներ՝ տրիմետազիդին, միլդրոնատ, ռանոլազին, L-կարևոր տիկն,

- գլիկոլիզի խանգարման համոլոդիչներ՝ ամֆոզոլ, գլուտամին, մետապրոստ
- պիրուվատի նյութափոխանակային համոլոդիչներ՝ թիամին, կոկարբոքսիլազա, բիոտին,
- թիոկարբոնային թթվի սինթեզի խափանման համոլոդիչներ՝ ակտոլեգին, սուլկոսերիլ, լիպոյաթթու:

Մեքսիդոլը ազդեցություն է քաղմաթիրախային մեխանիզմով և դեղաբանական ազդեցությունների լայն ոլորտով պրեպարատ է: Հատկապես կարևորվում են դրա հակահիպոքսանտային, հակաօքսիդանտային, թաղանթային և անոթազերծիչ ազդեցությունները, ինչպես նաև նյարդամիջնորդանյութերի հավասարակշռությունը վերականգնելու ունակությունը (Shchulkin A.V., 2018): Գրականության տվյալները ցույց են տալիս, որ մեքսիդոլը օժտված է արտահայտված հակահիպոքսանտային ազդեցությամբ, որը դրսևորվում է դրա՝ փորձարարական տարբեր հիպոքսիկ պայմաններում կենդանիների կյանքի տևողությունը երկարացնելու ունակությամբ: Մեքսիդոլի հակահիպոքսանտային ազդեցության մեխանիզմը առաջնահերթ պայմանավորված է դրա՝ էներգետիկ փոխանակության վրա դրսևորած յուրահատուկ ունակությամբ՝ կախված պրեպարատի բաղադրության մեջ մտնող սուկցինատով, որն էլ, հիպոքսիայի պայմաններում թափանցելով ներբջջային տարածություն, օքսիդանում է շնչառական շղթայում: Մեքսիդոլը ուղղակի էներգափոխանիչ ազդեցությամբ հակահիպոքսանտ է, որի ազդեցությունը պայմանավորված է միտոքոնդրիումների էնդոգեն շնչառության և դրանց էներգափոխանիչ ֆունկցիաների ակտիվացմամբ (Yakusheva E.N. et al., 2018): Այսպիսով, մեքսիդոլը հակահիպոքսանտային ազդեցության շնորհիվ սուր թթվածնային քաղցի պայմաններում բարելավում է բջջի էներգետիկ հավասարակշռությունը՝ վերականգնելով օքսիդացման NADH-օքսիդազային ուղու սահմանափակմամբ պայմանավորված օքսիդացիոն ֆոսֆորիլացման խանգարված գործընթացը: Հակաօքսիդանտային և թաղանթապաշտպան ազդեցությունների շնորհիվ պրեպարատը, նվազեցնելով գլյուտա-

մատայ ին էքսայ տոտոքսիկոլոյ ունը և վերականգնել ու վնասարակչու յարդամիջնորդանյ ու թերի հավասարակչու ունը, նպաստում է բջջաթաղանթների կայունացմանը (Воронина Т.А., 2012): Բացի այդ, այն ընկճում է նաև ԼԳ-ման գործընթացը, նվազեցնում է ախտաբանական պայմաններում խթանված NO-ի սինթեզը, խթանում է հակաօքսիդանտային ֆերմենտների, մասնավորապես սուպերօքսիդի սմոլտազի և գլուտաթիոնապերօքսիդազի ակտիվությունը (Abramenko Y.V., 2018): Կլինիկական հետազոտությունները վկայում են պրեպարատի բարձր թերապևտիկ արդյունավետության մասին նյարդային, հոգեկան և սիրտանոթային բազմաթիվ հիվանդությունների բուժման դեպքում (Voronina T.A. et al., 2017): Ներկայումս մեքսիկոլը լայնորեն կիրառվում է բժշկության մեջ նյարդակառուցվածքային փոփոխություններով ընթացող մի շարք հիվանդությունների բուժման նպատակով, հատկապես գլխուղեղի սուր և քրոնիկական խանգարումների, այդ թվում նաև կաթվածի բուժման նպատակով: Այն արդյունավետ է նաև Ալցհեյմերի, Պարկինսոնի հիվանդությունների, ինչպես նաև ալկոհոլիզմի բարդությունների ժամանակ (Gromova O.A. et al., 2018):

Փորձարարական պայմաններում ուսումնասիրված է մեքսիկոլի՝ շարժողական սահմանափակումով մակածված ուղեղի քրոնիկ իշեմիզացման պայմաններում ուղեղի արյան շրջանառությունը խթանելու հատկությունը (Дрепан Л.Г., 2012):

ՌԹ Գլխուղեղը, ըստ լիպիդների պարունակության, մարդու օրգանիզմում զբաղեցնում է երկրորդ տեղը ճարպային հյուսվածքից հետո: Գլխուղեղի լիպիդները, ի տարբերություն ճարպային հյուսվածքի լիպիդների, ունեն ավելի բարդ կառուցվածք և բաղկացած են գլիցերոֆոսֆոլիպիդներից, սֆինգոլիպիդներից, խոլեստերինից և շատ քիչ քանակությամբ սրիգլիցերիդներից ու խոլեստերինի բարդ էթերներից (Секоян Э.С., 1978; Müller C.P. et al., 2015): Գլիցերոֆոսֆոլիպիդների մետաբոլիտները՝ չհագեցած ճարպաթուղերը ներգրավված են նյարդաբորբոքային գործընթացներում և դեպրեսիայի զարգացման մեխանիզմում:

Գլխուղեղի հիմնական չհագեցած ճարպաթթուներն են արախիդոնաթթուն (ԱԹ) և դոկոզահեքսաենոյաթթուն (ԴՅԹ), որոնք ստացվում են էսենցիալ ճարպաթթուներից՝ լինոլաթթվից և ալֆա-լինոլենաթթվից համապատասխանաբար (Daniella Tassoni BSci et al., 2008): Գլխուղեղի գորշ նյութի գլիցերոֆոսֆոլիպիդներում ԴՅԹ-ի մասնաբաժինը ավելի բարձր է քան ԱԹ-ը, իսկ սպիտակ նյութում՝ հակառակը: Նյարդային բջիջների թաղանթները հիմնականում կազմված են այս երկու տիպի չհագեցած ճարպաթթուներից՝ ԱԹ-ից և ԴՅԹ-ից:

ԴՅԹ-ի մակարդակը գլխուղեղում կարող է նվազել սննդում օմեգա-3 չհագեցած ճարպաթթուների պակասի արդյունքում: Ընդ որում, առանձնահատուկ դեր ունի ԴՅԹ-ի մակարդակի վերականգնումը գլխուղեղում, քանի որ դրա պակասը ուղեկցվում է նյարդային զարգացման և վարքի ձևավորման խանգարումներով, մասնավորապես խափանվում են ուսուցման գործընթացները, վատթարանում են հիշողությունը, լսողությունը և հոտառությունը: ԴՅԹ-ն, հանդիսանալով նյարդային թաղանթների կառուցվածքի հիմնական բաղադրիչներից մեկը, որոշիչ դեր է խաղում դոֆամիներգիկ և սերոտոնիներգիկ նյարդագրգռափոխանցման, թաղանթ-կախյալ ֆերմենտների կարգավորման գործընթացներում, ինչպես նաև նյարդային բջիջները ապոպտոզից պաշտպանելու գործում:

ԴՅԹ-ն թեև չհագեցած ճարպաթթու է, բայց գլխուղեղի վրա թողնում է հակաօքսիդանտային ազդեցություն (Hashimoto M. et al., 2017): Փորձարարական հետազոտությունները ցույց են տվել, որ ԴՅԹ-ի կիրառումը ուղեկցվում է հակաօքսիդանտային համակարգի ակտիվության բարձրացմամբ, մասնավորապես կատալազա, գլուտաթիոնպերօքսիդազա, գլուտաթիոնռեդուկտազա ֆերմենտների խթանմամբ: Մեծ նշանակություն է տրվում հատկապես դրա ազդեցությամբ գլուտաթիոնպերօքսիդազի խթանմանը հիպոկամպում: Այսպիսով, ԴՅԹ-ն կարող է գործել որպես հակաօքսիդանտ օքսիդացման նկատմամբ զգայուն օրգաններում, մասնավորապես գլխուղեղում՝ պաշտպանելով ուղեղային հյուսվածքը օքսիդատիվ սթրեսի ազդեցիվ ազդեցությունից:

Դիվազան ստեղծվել է S100b սպիտակուցի հանդեպ ձերբագատվող-ակտիվ հակամարմինների և էնդոթելիալ NO-սինթետազի հանդեպ հակամարմինների հիման վրա (Shavlovskaya O.A., 2017): Այն օժտված է նոոտրոպ, վազոակտիվ և հակաօքսիդանտային ազդեցություններով (Mudrova O.A. et al., 2016): Կլինիկական հետազոտությունների արդյունքները ցույց են տալիս, որ բարելավելով էնդոթելի ֆունկցիան՝ գլխուղեղի արյան շրջանառության քրոնիկ իշեմիայի և դրանով պայմանավորված խանգարումների պայմաններում այն ցուցաբերում է բարձր արդյունավետություն: Մասնավորապես նվազեցնում է ասթենիկ ախտանիշների և տագնապի զարգացումը, կանխում է քնի և ճանաչողական ֆունկցիաների խանգարումները՝ նպաստելով կյանքի որակի բարելավմանը: Դիվազան նվազեցնում է նաև ֆիբրինոգենի մակարդակը արյան պլազմայում և կարգավորում է Վիլեբրանդի գործոնի մակարդակը (Chukanova E.I. et al., 2015, Parfenov V.A. et al., 2017):

Պիրացետամը բավականին լայն կիրառում է գտել ժամանակակից բժշկության մեջ ճանաչողական տարբեր խանգարումները բարելավելու, ինչպես նաև հիպոքսիայի, թունավորումների, սուր և քրոնիկական ալկոհոլիզմի, վնասվածքների, գլխուղեղի դեգեներատիվ փոփոխությունների արդյունքում դիտվող վարքային խանգարումները վերականգնելու իր ունակության շնորհիվ (Winnicka K. et al., 2005; He Z. et al., 2008): Ինչպես ցույց են տալիս վերջին տասնամյակների մի շարք հետազոտություններ, պիրացետամը, բարձրացնելով օրգանիզմի կայունությունը տարբեր արտակարգ գործոնների հանդեպ, կիրառվում է ծերունական տարիքում մտավոր ունակությունները բարելավելու, երեխաների մոտ մտավոր զարգացման խախտումները վերականգնելու, դիսլեկսիայի, ինչպես նաև անոթային հիվանդություններից՝ սրտի իշեմիկ հիվանդության, թրոմբոֆլեբիտի, կաթվածի բուժման նպատակով (Leuner K. et al., 2010; Malykh AG. Et al., 2010): Ըստ գրականության տվյալների՝ պիրացետամը ցուցաբերում է բարձր հակահիպոքսանտային և հակաօքսիդանտային ակտիվություն, ուղեղային հյուսվածքում կանխում է օքսիդատիվ սթրեսի մարկեր

մալ ունայ ին դիալ դեհիդրի կու տակու մը և վերականգնում է գլու տաթիոնի մակարդակը՝ պաշտպանելով ուղեղային հյուսվածքը իշեմիկ տեղաշարժերին բնորոշ վնասումներից (Verma DK. et al., 2015): Գլխուղեղի հիպոքսիկ վնասումից հետո այն կանխում է ապոպտոզը, մեծացնում է աստրոցիտների պրոլիֆերացիան և նպաստում է հիպոկամպի բջիջների կենսունակության պահպանմանը, ինչպես նաև կարգավորում է ուղեղային հյուսվածքում նկատվող նյութափոխանակային տեղաշարժերը (Solanki P. et al., 2011; Chen S.Y. et al., 2019):

Փորձարարական պայմաններում ուսումնասիրված է պիրացետամի՝ ուղեղի արյան շրջանառությունը խթանելու հատկությունը վերջինիս խանգարումների պայմաններում՝ հարուցված շարժողական ակտիվության սահմանափակումով (Akopian V.P. et al., 2006):

Պիկամիլոնի ստեղծումը հիմնված է եղել Ս.Յ. Միրզոյանի և Վ.Պ. Յակոբյանի կատարած ուսումնասիրությունների հիման վրա, համաձայն որոնց ԳԱԿԹ-ի և նիկոտինաթթվի համատեղ կիրառումը ուղեկցվում է ուղեղի արյան շրջանառության խթանմամբ, որն ավելի արտահայտված էր քան ԳԱԿԹ-ի նմանատիպ ազդեցությունը (Mirzoyan S.A. and Akopyan V.P., 1967): Յետագայում այս երկու թթուներից սինթեզվեց պիկամիլոնը, որն իրենից ներկայացնում է նիկոտինաթթվի և ԳԱԿԹ-ի դիպեպտիդ և խթանում է ուղեղի արյան շրջանառությունը, ցուցաբերում է անոթալայնիչ և սեդատիվ ազդեցություններ, կիրառվում է ուղեղի արյան շրջանառության անցողիկ խանգարումների, դեպրեսիայի, տագնապի, միգրենի ժամանակ՝ միաժամանակ դրսևորելով հակահիպոքսանտային ազդեցություն (Cui W. et al., 2010):

Նոոպետառն իրենից ներկայացնում է պիրացետամի դիպեպտիդային ածանցյալ և օժտված է հակաամնեստիկ, տագնապամարիչ, հակահիպոքսանտային և հակաօքսիդանտային ազդեցություններով: Գրականության տվյալները ցույց են տալիս, որ նոոպետառնը հետվնասվածքային և գլխուղեղի արյան շրջանառության խանգարումներով պայմանավորված ճանաչողական

խանգարումներով հիվանդների մոտ բարելավում է ճանաչողական ֆունկցիաները, հիշողության խանգարումները, կարգավորում է ուսուցման գործընթացը և ցուցաբերում է վեգետոկայունացնող և նյարդապաշտպան ազդեցություններ (Gudasheva T.A. et al., 2018): Չակաօքսիդանտային ազդեցության մեխանիզմների հիմքում ընկած է դրա՝ հակաօքսիդանտային համակարգի, մասնավորապես սուպերօքսիդի սմոլտազի և կատալազի ակտիվությունը խթանելու և սթրեսով մակածված կինազները ընկճելու ունակությունը: Փորձարարական հետազոտությունները ցույց են տալիս, որ հիպերբարիկ հիպոքսիայի պայմաններում այն մեծացնում է կենդանիների կյանքի տևողությունը, իսկ ցիրկոլյատոր հիպոքսիայի մոդելում այն նվազեցնում է գլխուղեղի իշեմիկ վնասման օջախը՝ ցուցաբերելով արտահայտված հակահիպոքսանտային ազդեցություն (Vakhitova Y.V. et al., 2016): Չակաօքսիդանտային ազդեցության մեխանիզմների հետազոտությունները ցույց են տվել, որ ուղեղի արյան շրջանառության խանգարումների պայմաններում այն կանխում է LԳ-ման արգասիքներից մեկի՝ լիպոֆոսֆոսցինի կուտակումը ուղեղային հյուսվածքում (Африкян Ш.Г. и соавт. 2013):

Օքսիբրալի ակտիվ բաղադրիչն է վինկամինը: Այն զգալիորեն մեծացնում է բջջի էներգետիկ պաշարները և դրանց կայունությունը հիպոքսիայի պայմաններում՝ շնորհիվ իր արտահայտված նյութափոխանակային ազդեցությունների՝ թթվածնի յուրացման խթանման և գլյուկոզի տեղափոխամբ դեպի բջիջներ (Wu L. et al., 2018): Օքսիբրալը օժտված է նյարդապաշտպան հատկություններով, խթանում է գլխուղեղի արյան շրջանառությունը և բարելավում է հետիշեմիկ խանգարումներով պայմանավորված հիշողության խանգարումները (Fandy TE. et al., 2016): Փորձարարական հետազոտությունները ցույց են տվել, որ օքսիբրալի հակաօքսիդանտային ազդեցությունը պայմանավորված է ուղեղային հյուսվածքում լիպիդների գերօքսիդացման արգասիք մալոնային դիալդեհիդի քանակի նվազմամբ, ինչպես նաև հակաօքսիդանտային համակարգի ֆերմենտներից սուպերօքսիդի սմոլտազի

ներբջջային քանակի մեծացմամբ, որի արդյունքում արեպարատը զգալիորեն նվազեցնում է ԹԱԶ-ի մակարդակը: Այսպիսով, օքսիբրալը մեծացնում է բջիջների պաշտպանական ֆունկցիան, նվազեցնում է ասպարտոզը և ցիտոտոքսիկոթյունը և լայնորեն կիրառվում է գլխուղեղի արյան շրջանառության տարբեր խանգարումների բուժման նպատակով, ինչպես նաև Ալցհեյմերի հիվանդության դեպքում (Han J. et al., 2017):

Վինպոցետին իրենից ներկայացնում է վինկամինի սինթետիկ ածանցյալ, որն օժտված է միաժամանակ նոոտրոպ, վազոակտիվ և հակահիպոքսանտային հատկություններով (Manda VK. et al., 2015): Որպես ցերեբրալ անոթալայնիչ՝ վինպոցետինը կիրառվում էր հիմնականում գլխուղեղի արյան շրջանառության քրոնիկ խանգարումների դեպքում, սակայն ակտիվ քննարկվում է նաև դրա կիրառման հարցը գլխուղեղի արյան շրջանառության սուր խանգարումների և նեյրոդեգեներատիվ հիվանդությունների համալիր բուժման մեջ (Hadjiev D. et al., 2003; Nyakas C. et al., 2009):

Վինպոցետինի անոթային ազդեցությունը պայմանավորված է Ca^{2+} /կալմոդուլին կախյալ ֆոսֆոդիէսթերազ-1 տիպի ֆերմենտի արգելակմամբ, որն ուղեկցվում է ներբջջային g_{LUS} -ի մակարդակի բարձրացմամբ՝ բերելով գլխուղեղի անոթների հարթ մկանների թուլացմանը և դրանց լայնացմանը, թրոմբոցիտների ագրեգացիայի ընկճմանը և ախտաբանորեն բարձրացված արյան մակարդեղնության նվազմանը, ինչպես նաև էրիթրոցիտների թաղանթների էլաստիկության վերականգնմանը (Patyar S. et al., 2011; Zhang Y.S. et al., 2017; Ahmed T.A. et al., 2018):

Կարևոր առանձնահատկություններից է, որ այս արեպարատը չի առաջացնում «կողոպտման» համախտանիշ, այն բարելավում է վնասված հատվածի արյունամատակարարումը, մինչդեռ այդ ընթացքում գլխուղեղի ինտակտ հատվածի արյունամատակարարումը մնում է անփոփոխ: Վինպոցետինի նյարդապաշտպան ազդեցությունը պայմանավորված է մի քանի մեխանիզմով՝ LԳ-ման գործընթացը ընկճող հակահիպոքսանտային ազդեցությամբ, NMDA ընկալիչների պաշարման և դեպի բջիջ Ca^{2+} իոնների մուտքի նվազմամբ պայմանավորված գլյուտամատային էքսայտոտոքսիկոթյան

թուլացման շնորհիվ, ինչպես նաև հատկապես հիպոկամպի հատվածում նեյրոնների ակտիվացումով և վերել ադրեներգիկ համակարգի խթանումով (Tárnok K. et al., 2008): Ըստ գրականության տվյալների՝ կաթվածով պայմանավորված խանգարումների պայմաններում այն բարելավում է գլխուղեղի արյան շրջանառությունը, կանխում է հիշողության կորուստը, կարգավորում ուսուցման գործընթացներն ու ճանաչողական ֆունկցիաները, ինչպես նաև կարգավորում է ուղեղային հյուսվածքում նկատվող նյութափոխանակային տեղաշարժերը (Valikovics A, et al., 2012; Liu Y. et al., 2019): Վինպոցետինը ցուցաբերում է բարձր հակահիպոքսանտային ակտիվություն, պաշտպանում է ուղեղային հյուսվածքը իշեմիկ տեղաշարժերից բնորոշ վնասումներից (Szapáry L. et al., 2012; Nadeem R.I. et al., 2018): Դրսևորելով գլխուղեղի կեղևի բջիջները պաշտպանող ունակություն՝ հիպոքսիկ վնասումից հետո կանխում է ապոպտոզը, մեծացնում է աստրոցիտների պրոլիֆերացիան և նպաստում է հիպոկամպի բջիջների կենսունակության պահպանմանը (Wu L.R. et al., 2017):

Բեդիտին: Արտահայտված հակահիպոքսանտային ազդեցությամբ օժտված է Օրգանական և դեղագործական քիմիայի գիտատեխնոլոգիական կենտրոնում սինթեզված α_2 -ադրենալալարիչ բենզոգոդիոքսանի ածանցյալ (2-(2-ամինո-4-թիագուլիլ)-1,4-բենզոգոդիոքսանի հիդրոքլորիդ) բեդիտինը (Ширинян Э.А. и соавт., 2003, Ширинян Э.А., Арутюнян С.А., 2015): Փորձարարական հետազոտությունները ցույց են տվել, որ բեդիտինը 3 մգ/կգ դեղաչափով, ի տարբերություն հայտնի α_2 -ադրենալալարիչ իդագոքսանի, առնետների և կատուների մոտ գլխուղեղի տարբեր կառույցներում զգալիորեն մեծացնում է արյունահոսքի արագությունը և նվազեցնում անոթների դիմադրությունը՝ առանց համակարգային հեմոդինամիկայի ցուցանիշների էական փոփոխության: Կատարված հետազոտությունների արդյունքները վկայում են, որ բեդիտինի հակահիպոքսանտային ազդեցության հիմքում ընկած մեխանիզմներից է գլխուղեղում իշեմիային բնորոշ լակտատդեհիդրոգենազի ակտիվության կտրուկ խթանումը և ազատ ամոնիակի մակարդակի աճը կանխելու ունակությունը՝

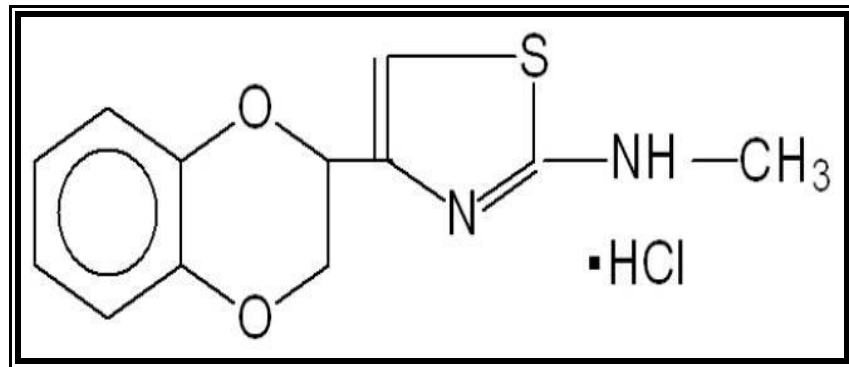
ընդհանուր քնային զարկերակի միակողմանի կապումով մակածված գլխուղեղի արյան շրջանառության խանգարումների պայմաններում: Բեդիտինի այս ազդեցությունը պայմանավորված է ամինացման վերականգնման ռեակցիայում գլյուտամատդեհիդրոգենազի ակտիվության խթանմամբ: Բացի այդ, բեդիտինը կանխում է նաև թրոմբոցիտների ագրեգացիան, սուպերօքսիդանիոնի առաջացումը (O₂-) պոլիմորֆոկորիզային էնկոցիտների ակտիվացման ժամանակ, ինչպես նաև պաշարում է արախիդոնաթթվի կասկադում 5-լիպոքսիգենազի ակտիվությունը (Мирзоян С.А. и соавт., 2000):

Բեդիտինը ցուցաբերում է նաև հակաօքսիդանտային ազդեցություն: Այսպես, պրեպարատի 2 մգ/կգ դեղաչափով նախնական ներորովայնային ներարկումը, ի տարբերություն իդազոքսանի, երկու ժամ աղմկային սթրեսի ենթարկած առնետների արյան շիճուկում կանխում է օքսիդատիվ սթրեսի մարկերներ հանդիսացող սափտակուցների կարբոնիլային ածանցյալներ՝ չեզոք դիսիտրոֆենիլ հիդրազոնների պարունակության աճը (Унанян Л.С. и соавт., 2010):

Մեսենդինը Օրգանական և դեղագործական քիմիայի գիտատեխնոլոգիական կենտրոնում սինթեզված հակահիպոքսանտային ազդեցությամբ օժտված համեմատաբար ցածր տոքսիկությամբ բենզոդիօքսանի նոր ածանցյալ (2-(2-մեթիլամինո-4-թիազոլիլ)-1,4-բենզոդիօքսանի հիդրոքլորիդ) α_2 -ադրենալաչարիչ է (նկ. 2): Մեսենդինը հանդիսանում է ալֆա ադրենալաչարիչ և օժտված է հակահիպոքսանտային և հակաագրեգանտային ազդեցություններով (Ширинян Э.А. и соавт., 2003):

Յետազոտությունների արդյունքները ցույց են տվել, որ մեսենդինը ցուցաբերում է արտահայտված հակահիպոքսանտային ազդեցություն փորձարարական կենդանիների մոտ առաջացված հիպոքսիայի տարբեր մոդելներում, մասնավորապես ներշնչվող օդում թթվածնի պակասով պայմանավորված հիպոքսիկ հիպոքսիայի, նատրիումի նիտրիտով թունավորմամբ պայմանավորված հեմիկ հիպոքսիայի և զարկերակի խցանումով պայմանավորված գլխուղեղի և սրտի ցիրկուլյատոր հիպոքսիայի պայմաններում՝

Երկարացնելով նրանց կյանքի տևողությունը (Ширинян Э.А., Арутюнян С.А., 2015):



Նկար 2. Մեսեդիլի կառուցվածքը (2-(2-մեթիլ ամինո-4-թիազոլիլ)-1,4-բենզոդիօքսանի հիդրոքլորիդ)

Ընդ որում, մեսեդիլն իր հակահիպոքսանտային ազդեցությամբ գերազանցում է հայտնի արեպարատներ պիրացետամին, վինպրոցետինին, ինչպես նաև բենզոդիօքսանի ածանցյալ α_2 -ադրենապաշարիչ բեդիտինին՝ ցուցաբերելով նվազագույն տոքսիկություն (Ширинян Э.А. и соавт., 2003): Այսպիսով, մեսեդիլը հանդիսանում է ունիվերսալ հակահիպոքսանտ և ցուցաբերում է նվազագույն թունայնություն դեղաչափի լայն դիապազոնով կիրառման դեպքում (Ширинян Э.А., Арутюнян С.А., 2015):

Փորձարարական հետազոտությունների արդյունքում պարզվել է նաև, որ մեսեդիլը ցուցաբերում է նեյրոգեն, նյարդապաշտպան և հակամիլոդոգեն ազդեցություններ: Մասնավորապես, փորձարարական կենդանիների գլխուղեղից անջատված բջջային կուլտուրայում հիպոքսիայի և նորմոքսիայի պայմաններում այն կանխում է լակտատդեհիդրոգենազի ձերբազատումն աստրոգլիայից, հիպոքսիայի պայմաններում խթանում է աստրոգլիայի ամիլոիդ-ի նյութափոխանակության ֆունկցիան, ինչպես նաև հզոր հակաբորբոքային, նյարդապաշտպան գործոն ինտերլեյկին (IL)-10 էքսպրեսիան՝ պաշտպանելով երիտասարդ նյարդային բջիջները և դրանց նախանյութերը հիպոքսիայի և գլյուտամատային էքսայտոտոքսիկ ազդեցություններից (Melkonyan M.M. et al., 2017):

Պարզաբանվել է նաև, որ մեսեդիլը ցուցաբերում է սթրես սահմանափակող ազդեցություն և ձայնային աղմուկի պայմաններում

(Melkonyan M.M. et al., 2015): Կատարված հետազոտությունները ցույց են տվել, որ մեստեդիսի ներմուծումը փորձարարական կենդանիներին ցուցաբերում է նշանակալի կարգավորիչ ազդեցություն սուր ձայնային սթրեսով մակածված արյան պլազմայի սպիտակուլների օքսիդացման վրա, որը հատկապես արտահայտված է էրիթրոցիտների թաղանթների վրա: Մեստեդիսի ազդեցության ուսումնասիրությունը առնետների արյան պլազմայի բաղադրիչների և էրիթրոցիտների թաղանթների սպիտակուլների օքսիդացիոն մոդիֆիկացման և լիպիդների գերօքսիդացման գործընթացների ինտենսիվության վրա՝ քրոնիկական աղմկային սթրեսի պայմաններում, ցույց է տվել, որ պրեպարատի ներորովայնային ներարկումը՝ 2 մգ/կգ դեղաչափով, հանգեցնում է ֆիբրինոգենի և էրիթրոցիտների թաղանթների սպիտակուլների կարբոնիլացման հավաստի նվազմանը, ինչպես նաև էրիթրոցիտների թաղանթային լիպիդների գերօքսիդացման գործընթացի զգալի կարգավորմանը (Manukyan A.L. et al., 2017):

Այսպիսով, նյարդապաշտպան միացությունների ստեղծման, կիրառման և արդյունավետության գնահատման գրականական վերլուծությունը վկայում է, որ չնայած վերոհիշյալ միջոցներով գլխուղեղի արյունամատակարարման խանգարումների բուժման ընթացքում գրանցված բազմաթիվ և լայնածավալ հետազոտություններին, սրանց ապացուցողական բժշկության տեսանկյունից հաստատված տվյալները՝ հիվանդության կլինիկական ախտանիշների նվազեցման ու հիվանդի կյանքի որակի բարելավման վերաբերյալ, վկայում են, որ դեղամիջոցների լայն ընտրանին ոչ լիարժեք է համապատասխանում ժամանակակից բժշկության պահանջներին: Նյարդապաշտպան ազդեցության դրսևորման համար միացությունների հակահիպոքսանտ և հակաօքսիդանտ հատկության կարևորումը հիմք հանդիսացավ հակահիպոքսանտ հատկություններով օժտված նոր միացության՝ մեստեդիսի արդյունավետության գնահատման համար ուղեղի սուր իշեմիկ խանգարումների պայմաններում:

ԳԼՈՒԽ 2.

ՀԵՏԱԶՈՏՈՒ ԹՅԱՆ ՆՅՈՒ ԹԸ ԵՎ ՄԵԹՈԴՆԵՐԸ

Առաջ ադրված խնդիրների լուծման համար կիրառվել են համալիր վալիդացված մեթոդներ, որոնք հնարավորություն են տալիս գնահատել կենդանիների ուղեղի կեղևի տեղային արյունահոսքի արագությունը, դրանց վարքը և հիշողությունը, ինչպես նաև բնութագրել ուղեղային հյուսվածքի մորֆոլոգիական և բիոքիմիական տեղաշարժերը:

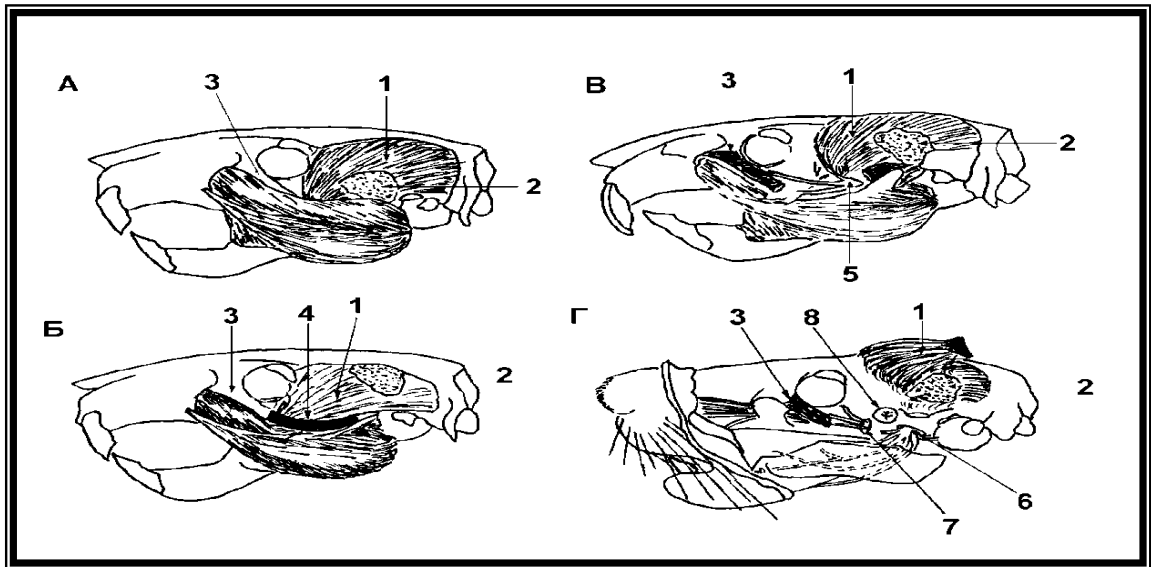
Փորձարարական բոլոր կենդանիները փորձերն իրականացնելուց առաջ 7-10 օր տնողությունը պահվել են լաբորատոր կենդանանոցի ստանդարտ պայմաններում՝ ջուր և սնունդ ստանալու ազատ հնարավորությամբ: Կենդանիների նշագծումը, ներարկումը և անհրաժեշտ այլ միջամտություններ կատարվել են՝ պահպանելով կենդանիների հետ աշխատելու ընդունված միջազգային ստանդարտները (“The PHS Guide for the Care and Use of Laboratory Animals”):

2.1. Միջին ուղեղային զարկերակի կապումով պայմանավորված գլխուղեղի տեղային իշեմիայի մոդել ավորում

Գլխուղեղի տեղային իշեմիայի մոդել ավորումը իրականացվել է ձախմիջին ուղեղային զարկերակի (ՄՈՒ2) կապման միջոցով՝ ըստ Tamura A. et al. (1981) կողմից առաջարկված և Топчян А.В. и соавт. (1997) կողմից մոդիֆիկացված մեթոդի: Փորձերը կատարվել են 170-240 գ քաշով սպիտակ արու անցեղ սեռահասուն առնետների վրա՝ քլորալ հիդրատային (400 մգ/կգ, ներորովայնային) անզգայացման պայմաններում: Վիրահատության կատարման նախորդ օրը կենդանիները զրկվել են սննդից՝ ունենալով ջուր խմելու ազատ հնարավորություն:

Հետազոտության իրականացման համար կենդանիները տեղադրվել են հատուկ նախատեսված հարթակի վրա, ինչը հնարավորություն է տալիս բռնիչների օգնությամբ ամուր և հարմար անշարժացնել կենդանու գլուխը՝ ձախ կողմով դեպի վեր ուղղված: Վիրահատությունը կատարվել է ЛОМО արտադրության

(Սանկտ Պետերբուրգ) լուսավորման սարքով նեյրովիրաբուժական բինոկուլյար խոշորացույցի օգնությամբ:



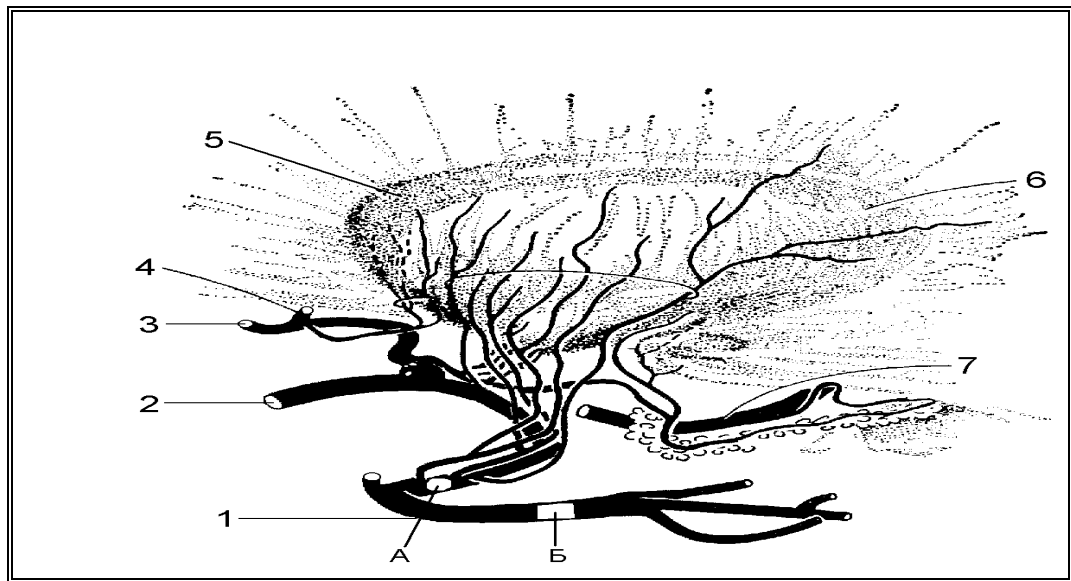
Նկար

3. Առնետների միջին ուղեղային զարկերակի կապման վիրահատական փուլերը (Ա,Բ,Գ,Դ) (Топчян А.В. и соавт., 1997)

1 - քունքային մկան, 2 - թքագեղձ, 3 - այտուկ, 4 - այտուկի հատման գոտի, 5 - ստորին ծնոտային նյարդ, 6 - ձևածևանցք, 7 - տեսողական նյարդի խողովակ, 8 - ՄՈւ 2-ի տեղակայման շրջանում գանգի ոսկրաշաղախման գոտի:

Կենդանիների մազածածկը հեռացնելուց և վիրահատական դաշտն ավտահանելուց հետո ձախայտուկի երկայնքով կատարվել է մաշկի մոտ 2 սմ երկարությամբ կտրվածք: Այնուհետև վերքալայնիչի օգնությամբ բացվել է վերքային մակերեսը՝ մինչև թքագեղձի նկատվելը (նկ. 3Ա): Միկրովիրաբուժական գործիքների օգնությամբ թքագեղձն անոթային հյուսակի հետզգուշությամբ առանձնացվել է շրջակա հյուսվածքներից և տեղաշարժվել վիրահատական դաշտի հետին վերին հատված հետագա անշարժացման նպատակով (նկ. 3Բ): Այտուկի մասնակի հեռացումից հետո բացվել են ստորին ծնոտի հետքունքամկանի կապման եզրերը, որից հետո այդ հատվածում բորմեքենայով զգուշորեն հատվել է ստորին ծնոտը (նկ. 3Գ): Այնուհետև կեռիկի օգնությամբ քունքամկանի ստորին եզրը բարձրացվել է դեպի վեր՝ (նկ. 3Դ) բացելով քունքային փոսը, որի

հատակը կազմում են թևակերպային մկանը և նրա հարևանությամբ անցնող ստործնոտային նյարդը: Հատուկ նախագծված վերքալայնիչի օգնությամբ տեղաշարժվել է թևակերպային մկանը՝ ձվածն անցքի և տեսողական նյարդի խողովակի միջև ընկած հատվածում բացելով գանգոսկրի մակերեսը (նկ. 3Դ): Եվ հենց այս հատվածում՝ քունք-ստործնոտային հողի ստորին եզրի տակ, շաղափվել է մոտ 2 մմ տրամագծով անցք՝ բացելով միջին ուղեղային զարկերակի տեղակայման դաշտը (նկ. 3Դ):



Նկար 4. Միջին ուղեղային զարկերակի խորանիստճյ ուղեր
 1-միջին ուղեղային զարկերակ, 2- ներքին քնային զարկերակ,
 3- առաջային ուղեղային զարկերակ, 4- առաջային կապակցող
 զարկերակ, 5- պրջավոր կորիզ, 6- կեղև, 7- հետին ուղեղային
 զարկերակ, A- կապման հատված՝ ըստիրականացված
 մոդիֆիկացիայի
 B- կապման հատված՝ ըստ Tamura A. et al., (1981):

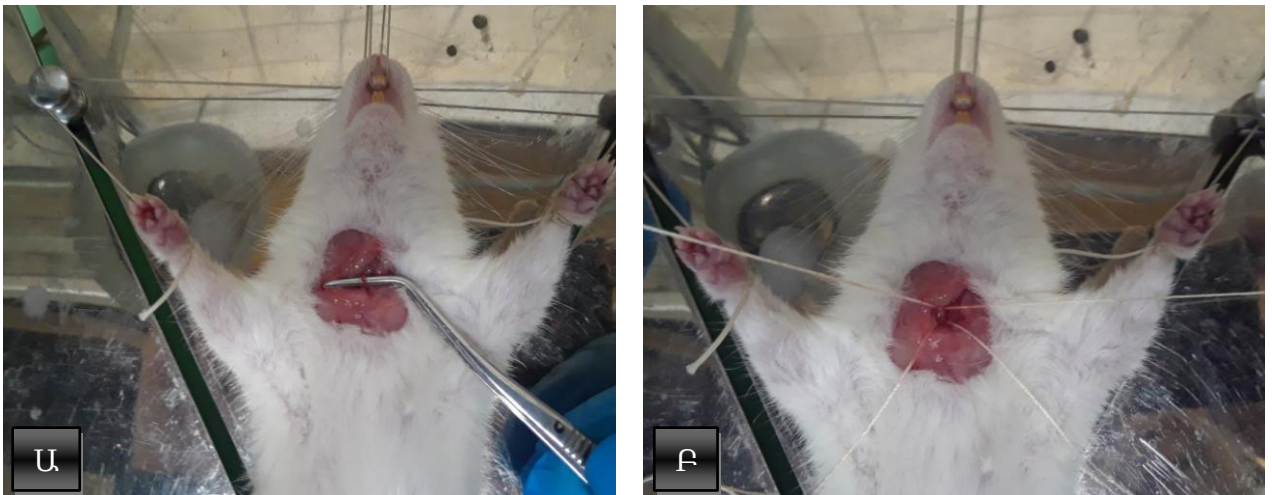
ՄՈՒ2-ի կապման հետագա գործընթացը իրականացվել է մեծ կիզակետային հեռավորությունն ունեցող ($f=190$ mm) բինօկուլյար մանրադիտակի օգնությամբ (ՕԳՄՅ-ՈՅ): Բավականաչափ մեծ ($14,0 \times 3,3$) խոշորացման պայմաններում 10-0 չլուծվող միաշյուս թելով (AD Surgical, Unify ®) ձախ ՄՈՒ2-ին դրվել է կրկնակի կապ՝ հատելով կարծրենին: Ի տարբերություն Tamura A. et al. (1981) մեթոդի, կարծրենին չի հեռացվում, այլ կապվում է ՄՈՒ2-ի հետ, և ուղեղի

իշեմիկ ախտահարման ծավալը մեծացնելու նպատակով, (Bacigaluppi M. et al., 2010) կապը դրվում է ՄՈՒՉ-ի հիմքի մոտարոքսիմալ հատվածում` (նկ. 3Դ) ըստ Топчян А.В. и соавт. (1997) մոդիֆիկացված մեթոդի (նկ. 4):

Վիրահատված կենդանիների մոտհետագա փորձերի իրականացման նպատակով հնարավորինս վերականգնվել է մկանների և փափուկ հյուսվածքների տեղագրությունը վիրահատական դաշտում: Մասնավորապես, ծամելու գործընթացը պահպանելու համար քունքամկանի շլերը ֆիքսվել են ստորին ծնոտին: Փակված վերքի մակերեսը մշակվել է պենիցիլինով, իսկ առնետը տեղափոխվել է կենդանանոց մինչև հետագա փորձերի իրականացումը:

2.2. Ուղեղի արյան շրջանառության սուր խանգարման մոդելավորում

Ուղեղի արյան շրջանառության սուր խանգարման մոդելավորումն իրականացվել է առնետների աջ ընդհանուր քնային զարկերակի (աՇԶ) կապման պայմաններում: Փորձերը կատարվել են 170-230 գ քաշով սպիտակ արու անցեղ առնետների վրա` ընդհանուր անզգայացման պայմաններում (ն/ո քլորալ հիդրատ 400 մգ/կգ):



Նկար 5. Աջ ընդհանուր քնային զարկերակի (աՇԶ) կապման մոդելավորում

Մոդելավորման իրականացման համար կենդանիներն անշարժացվել են հատուկ կաղապարի վրա, վզի առաջային մակերեսի վրայից հեռացվել է մազածածկույթը, և վիրահատական դաշտը

մշակելուց հետո արվել է կտրվածք՝ գտնելով աՇՔ2-ը, որի վրա դրվել է մետաքսե թելից անոթակապ (նկ. 5Ա,Բ):

2.3. Առնետների ուղեղի տեղային արյան շրջանառության հետազոտությունը և ազեր-դոպլերային հոսքաչափության մեթոդով

Փորձերը կատարվել են 170-230 գ քաշով սպիտակ արու անցեղ առնետների վրա՝ քլորալ հիդրատի 400 մգ/կգ ներորովայնային ներմուծմամբ առաջացված ընդհանուր անզգայացման պայմաններում: Փորձերի կատարման նախորդ օրը կենդանիները զրկվել են սննդից՝ ունենալով ջուր խմելու ազատ հնարավորություն:

Ուղեղի տեղային արյան շրջանառության (ՌԻՏԱՇ) հետազոտությունն իրականացվել է ոչ ինվազիվ և ազեր-դոպլերային հոսքաչափության վալիդացված մեթոդով (Александрин В.В. и соавт., 2002; Tonnesen J., 2005; Sutherland B.A., 2014): ՌԻՏԱՇ-յան գրանցումն իրականացվել է BLF-21 (Transonic System Inc., ԱՄՆ) և ազեր-դոպլերային հոսքաչափի N տեսակի ասեղնաձև գրանցիչով, որը հնարավորություն է տալիս գրանցել հյուսվածքի մազանոթային արյունահոսքը (նկ. 6Ա):



Նկար 6. Ա - BLF-21 դոպլերային հոսքաչափի N տեսակի ասեղնաձև գրանցիչով

Բ - առնետների անշարժացման համար նախատեսված ստերեոտաքսիկ կադաստրը

Մեթոդի էությունը կայանում է նրանում, որ այս հոսքաչափում ներդրված և ազերային դիոդից անջատված ցածր և արվածության միագույն կարմիր և ուլտրա, անցնելով առաձգական և ուսատարով, ասեղնաձև գլխիկով և ուսավորում է հետազոտվող հյուսվածքը, իսկ

անդրադարձող լույսի մի մասը կլանվում է հոսքաչափի ընդունող լուսատարով և հասնում է ֆոտոդիոդային ընդունիչին: Համաձայն Դոպլերի օրենքի՝ միայն շարժման մեջ գտնվող մասնիկներից, մասնավորապես էրիթրոցիտներից անդրադարձած լույսը կունենա փոփոխված հաճախականություն, և կգրանցվի շեղում սկզբնական հաճախականության համեմատ: Հենց այս փոփոխության գրանցումն է հանդիսանում լազեր-դոպլերային հոսքաչափի աշխատանքի սկզբունքը: Ընկած և անդրադարձած լույսի հաճախականությունների տարբերությունը, որը կախված է էրիթրոցիտների խտությունից և շարժման արագությունից, արտացոլում է տեղային արյան շրջանառությունը և արտածվում պայմանական միավորներով (perfusion units, PU) (Александрин В.В., 2006; Ayata C. et al., 2004):

Դեպի ուղեղային հյուսվածք լույսի ներթափանցման խորությունը կազմում է 0,6-1,5 մմ, ինչը հնարավորություն է տալիս գնահատել կենդանիների գլխուղեղի կեղևային շերտի միկրոշրջանառությունը գրեթե ամբողջ խորությամբ (Саркисов К.Г., Дужак Г.В., 1999):

Այս մեթոդի առավելությունը կայանում է նրանում, որ այն հնարավորություն է տալիս երկարատև և անընդհատ գրանցել ՌԻՏԱԾ-ը մի քանի ժամվա ընթացքում (Tonnensen et al., 2005):

ՌԻՏԱԾ-ը դիտարկվել է ինչպես ելակետային վիճակում, այնպես էլ աԸԲԶԿ-ով մակածված ուղեղի արյան շրջանառության խանգարումների պայմաններում: Աջ ընդհանուր քնային զարկերակի վրա անոթակապ դնելուց հետո (առանց կապման) առնետները տեղափոխվել են ստերեոտաքսիկ կադավարի վրա (Stoelting, Wood Dale, IL, USA), որտեղ ակնջի, քթի և բերանի հատուկ բռնիչներով անշարժացվել է կենդանու գլուխը (նկ. 6Բ): Այնուհետև հեռացվել է գլխի գագաթային հատվածի մագածածկույթը, ախտահանվել է վիրահատական դաշտը և միջին գծից ձախ հատվածում կատարվել է 1 սմ երկարությամբ մաշկի կտրվածք: Ապա գլխի փափուկ հյուսվածքների հերձումից հետո իպսիլատերալ կիսագնդի գագաթքունքային հատվածում իրականացվել է գանգատուփի ոսկրաշաղափում («պատուհան» 5×3 մմ) մինչև կարծրենու մակարդակ, որը մնացել է անվնաս (նկ. 6Բ):

Այնուհետև լազեր-դոպլերային հոսքաչափի հատուկ նախատեսված լծակի վրա ամրացված 0,8 մմ տրամագծով ասեղնաձև գրանցիչը ուղղահայաց դիրքով անշարժացվել է չափման գոտում: Ստացված ցուցանիշների հավաստիությունը բարձրացնելու նպատակով բացառվել է գրանցիչի տեղադրումը խոշոր անոթի վրա և դրա անմիջական հարումը թաղանթին (Ulrich et al., 1998):

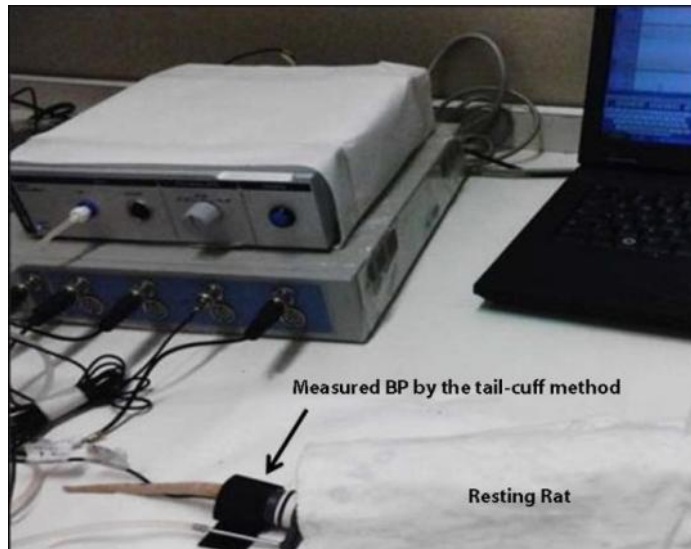
Փորձի նախապատրաստական մասն ավարտելուց հետո իսիլատերալ կիսագնդում մինչև 30 րոպեի ընթացքում դիտարկվել է ՌԲՏԱԾ-ն ելակետային մակարդակը (ներքին հսկիչ ցուցանիշ): Ապա կապվել է աջ ընդհանուր քնային զարկերակը, և ուսումնասիրվել են ՌԲՏԱԾ-ն տեղաշարժերը մինչև ցուցանիշի կայունացումը: Մեսենդիսի ազդեցությամբ ՌԲՏԱԾ-ն տեղաշարժերը գրանցվել են 60 րոպեի ընթացքում, դրաներորոպ նային ներմուծումից հետո:

2.4. Առնետների համակարգային զարկերակային ճնշման գրանցումը «Tail-cuff» ոչ ինվազիվ մեթոդով

Գրականության մեջ լայն ճանաչում ստացած ոչ ինվազիվ «Tail-cuff» մեթոդը (Feng M. et al., 2008) լայնորեն կիրառվում է կրծողների մոտ համակարգային զարկերակային ճնշումը (ՉՃ) չափելու նպատակով (Kurtz T.M. et al., 2005; Feng M. et al., 2009): Նմանատիպ մեթոդների առավելությունը կայանում է նրանում, որ հնարավորություն է ընձեռնվում արթուն կենդանիների մոտ ՉՃ-ն բազմակի և հաջորդական չափման համար (ինչը բացառում է անզգայացման ազդեցությունը) տարբեր տևողությամբ փորձերում: Սիստոլիկ և դիաստոլիկ ՉՃ-ները գրանցվել են պոչային զարկերակում՝ 170-230 գքաշով արթուն սպիտակ արու անցեղ առնետների մոտ LE5001 սարքավորման օգնությամբ (նկ. 7), որը հնարավորություն է տալիս գրանցել նաև միջին ՉՃ-ը և սրտի կծկման հաճախականությունը (ՍԿՀ): Հաշվի առնելով կենդանիների ցիրկադային ռիթմը՝ ՉՃ-ը չափվել է 13.00-15.00-ն ընկած ժամանակահատվածում: Փորձի համար ընտրված կենդանիները նախապես 3 հաջորդական օրվա ընթացքում 15-ական րոպե տևողությամբ պահվել են պլաստմասե պատյանում: Կենդանիները պոչից բռնած զգուշորեն տեղադրվել են պատյանի

մեջ այնպես, որ առանց վնասելու մարմնի հարբեր հատվածները սահմանափակվեն նրանց շարժումները: Ընդունիչի թեզանիքը ամրացվել է հենահարթակին տեղադրված պատյանում գտնվող կենդանու պոչին: Պոչային զարկերակի անփոփոխ տոնուսի պահպանման նպատակով՝ փորձի ամբողջ ընթացքում հատուկ տաքացուցչի օգնությամբ ապահովվել է 35°C հաստատուն ջերմաստիճան (Daugherty A. et al., 2009):

Փորձի արդյունքների վրա արտաքին գործոնների ազդեցությունից խուսափելու համար շրջապատող միջավայրի բոլոր պայմանները (ջերմաստիճան, լուսավորում, ձայնամեկուսացում), ինչպես նաև կենդանիների ներարկումը, պատյանի մեջ տեղադրումը և հեռացումը իրականացվել են ընդունված ստանդարտներին համապատասխան (Kurtz T.M. et al., 2005):



Նկար 7. Համակարգային զարկերակային ճնշման որոշման «Tail-cuff» սարքավորում

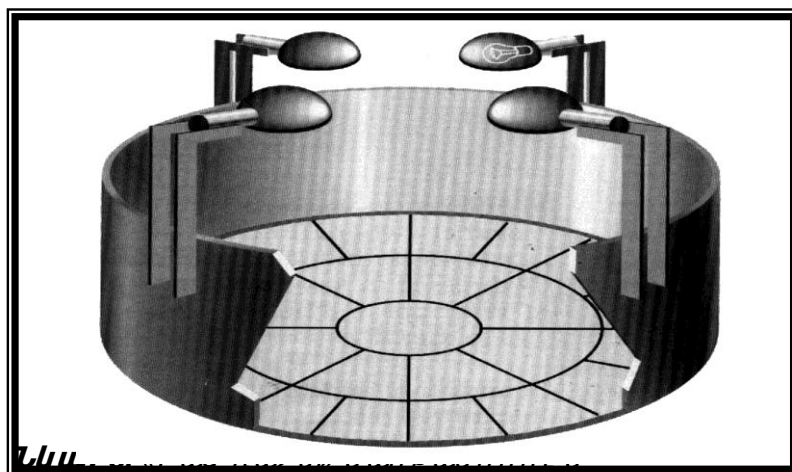
Փորձերի իրականացման համար նախապես վարժեցված կենդանիները տեղադրվել են պատյանի մեջ, և 30 րոպեի ընթացքում՝ յուրաքանչյուր 5 րոպե նեկ հաջորդականությամբ, կատարվել է ելակետային համակարգային 2Ճ և ՍԿՅ-ն գրանցում (որպես 2Ճ-ն և ՍԿՅ-ն ելակետային մակարդակ ընդունվել է այդ բոլոր գրանցումների միջին արժեքը):

Այնուհետև կենդանիները հեռացվել են պատյանից և ստացել են մեստեդին 10 մգ/կգ դեղաչափով ներորովայնային ներմուծմամբ:

Յաջորդիվ, նրանց կրկին տեղադրելով պատյանի մեջ, իրականացվել է 2Ճ-ն և ՍԿՅ-ն փոփոխության մշտադիտարկում 60 րոպեի ընթացքում՝ յուրաքանչյուր 10 րոպե նմեկ դրանց հաջորդական չափումով: 2Ճ-ն մակարդակը արտահայտված է մմ-ով ըստ սնդիկի սյան:

2.5. Առնետների բաժանումը ըստ շարժողական ակտիվության «Բաց դաշտ» թեստում

«Բաց դաշտ» (ԲԴ) թեստը կիրառվել է առնետների հոլզականության և շարժողական ակտիվության գնահատման համար (Seredenin S.B. et al., 2002; Бессалова Е.Ю., 2011): ԲԴ սարքավորումը 200սմ տրամագծով սպիտակ շրջանաձև դաշտ է՝ շրջապատված 50սմ բարձրությամբ կողերով: Դաշտի մակերեսը, որը բաժանված է 16 արտաքին և 8 կենտրոնական հատվածների, լուսավորվում է մակերեսից 100 սմ բարձրության վրա տեղադրված 100 Վտ հզորությամբ 4 լամպով (նկ. 8): ԲԴ սարքավորումը տեղադրվել է աղոտ լուսավորությամբ, ձայնամեկուսացված և անփոփոխ ջերմաստիճանային ռեժիմ ունեցող սենյակում: Յետազոտության արձանագրությունը ներառել է նախապատրաստական շրջանը և բուն թեստավորումը: Թեստավորումից մեկ ժամ առաջ բացառվել են բոլոր միջամտությունները՝ կենդանիների կերակրումը, վերախմբավորումը և այլն: Թեստավորումից անմիջապես առաջ կենդանիները 1 րոպե պահվել են մուխ տեղում, ապա տեղափոխվել են դաշտի որևէ ծայրամասային սեգմենտի վրա՝ դեմքով դեպի կենտրոն:

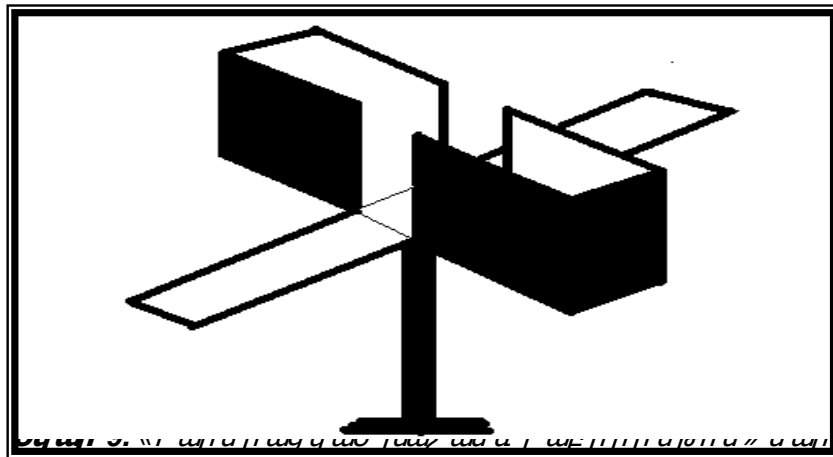


Յետազոտումը իրականացվել է 5 րոպե, որի ընթացքում գրանցվել է կենդանու կողմից՝

- բաց դաշտի ծայրամասային սեգմենտների հատումների թիվը՝ որպես ծայրամասային ակտիվություն,
 - բաց դաշտի կենտրոնական սեգմենտների հատումների թիվը՝ որպես կենտրոնական ակտիվությունը,
 - վերև ձգումների թիվը՝ որպես ուղղահայաց ակտիվությունը,
 - դեֆեկացիաների քանակը ամբողջ թեստի ընթացքում՝ որպես հոլզականություն ցուցանիշ,
 - բաց դաշտի ծայրամասային և կենտրոնական սեգմենտների հատումների, ինչպես նաև վերև ձգումների ընդհանուր թիվը՝ որպես ընդհանուր շարժողական ակտիվություն:
- Կենդանին համարվել է սեգմենտը հատած, եթե առաջին 2 թաթերով գտնվել է տվյալ սեգմենտի վրա: Յուրաքանչյուր կենդանու թեստավորումից հետո դաշտը մաքրվել է թաց սպունգով:

2.6. Առնետների վարքի ուսումնասիրությունը «Բարձրացված խաչածև և լաբիրինթոս» թեստում

«Բարձրացված խաչածև և լաբիրինթոս» (ԲԽԼ) թեստում (Pellow S. et al., 1985; Баласанян М.Г., 2003; Feyissa D.D. et al., 2017) ուսումնասիրվել է հետազոտվող միացության տազնապամարիչ ազդեցությունը: Առնետների տազնապի գնահատման համար նախատեսված լաբիրինթոսը, որը պատրաստված է փայտից և ունի խաչի տեսք, բաղկացած է երկու բաց (երկարությունը 50 սմ, լայնությունը 10 սմ, բարձրությունը 1սմ) և երկու փակ (երկարությունը 50 սմ, լայնությունը 10 սմ, բարձրությունը 40 սմ) թևերից (նկ. 9): Խաչածև և լաբիրինթոսը ներկված է սև գույնով և տեղադրված է գետնից 50 սմ բարձրության վրա: Թեստավորումից առաջ կենդանիները 1 րոպե պահվել են մուխ տեղում, այնուհետև տեղափոխվել են լաբիրինթոսի կենտրոն՝ դեմքով դեպի բաց թևերից մեկը:



Տարբալորում

Հաջորդ 5 բուսերի ընթացքում գրանցվել են կենդանու՝

- մուլ տքերի քանակը և աբիրինթոսի բաց թևեր (ԲԹ),
- մուլ տքերի քանակը և աբիրինթոսի փակ թևեր (ՓԹ),
- և աբիրինթոսի բաց թևերում գտնվել ու ժամանակը,
- և աբիրինթոսի փակ թևերում գտնվել ու ժամանակը,
- և աբիրինթոսի կենտրոնում գտնվել ու ժամանակը:

Լաբիրինթոսում կենդանիների վարքը բնութագրող ցուցանիշների գրանցումը իրականացվել է միևնույն սենյակում՝ և աբիրինթոսից մոտ 1 մետր հեռավորության վրա:

Բոլոր փորձերը կատարվել են սենյակային և ուսավորության պայմաններում 9⁰⁰–14⁰⁰– ն ընկած ժամանակահատվածում: Տվյալ մոդելում տագնապամարիչ ազդեցության գնահատման ցուցանիշներ են հանդիսացել կենտրոնում և ԲԹ-ում գտնվել ու ժամանակը, ինչպես նաև ԲԹ մուլ տքերի տկոսը:

2.7. Առնետների հիշողության և ուսուցման գործընթացների ուսումնասիրությանը «Պասիվ խոլեստիման պայմանական ռեֆլեքս» թեստում

Հիշողության և ուսուցման գործընթացները ուսումնասիրվել են «Պասիվ խոլեստիման պայմանական ռեֆլեքս» (ՊԽՊԻ) թեստում (Бурев Я. и соавт., 1991): ՊԽՊԻ սարքավորումը 50սմ բարձրությամբ, էլեկտրական հոսանքին միացված հատակով, փակ, մուլթիցիկ է, որին կցված է բաց, և ուսավորվող հարթակ: Կենդանիները տեղադրվել են

լուսավորվող հարթակի վրա՝ արչն ուղղված դեպի մութ խցիկը: Ուսուցման և հիշողության գործընթացները գնահատելու համար գրանցվել է կենդանու խցիկ մտնելու վերաբերյալ որոշում ընդունելու և ատենտ ժամանակը: Առնետները, կրծողներին բնորոշ ռեֆլեքսի համաձայն, նախընտրում են տեղափոխվել մութ խցիկ: Խցիկ տեղափոխվելու ն գուգընթաց փակվում է վերջինիս շարժական դուռը և էլեկտրոդային հատակին հաղորդվում է էլեկտրական հոսանք 0,3 mA ուժով (3 անգամ 3 վրկ տևողությամբ), որը ծառայում է որպես ուսուցանող էլեկտրացավային դրդում: Այսպիսով, կենդանիների մոտ նախապես մշակվում է ՊԽՊ, որի ստուգումն իրականացվում է 24 ժամ հետո: Ռեֆլեքսը համարվում է մշակված, եթե կենդանիները 180 վայրկյանի ընթացքում չեն մտնում մութ խցիկ: Ավելի փոքր ատենտ ցուցանիշով կենդանիները չեն ընդգրկվել հետագա փորձերում:

2.8. Առնետների շարժողական կոորդինացիայի գնահատումը «Պտտվող ձող» թեստում

Կենդանիների շարժողական կոորդինացիան գնահատվել է «Պտտվող ձող» թեստում (Jones B.J. et al., 1968; Abada Y.S. et al., 2013; Oliván S. et al., 2014), Rota-Rod Treadmills for rats 7700 (“UGO Basil”, Italy) սարքավորման օգնությամբ (նկ. 10): Սարքավորումը բաղկացած է 7 սմ տրամագծով չորս թմբկազլանից, որոնք միմյանցից առանձնացված են տափակ սկավառակներով: Նման կառուցվածքը հնարավորություն է տալիս թեստն իրականացնել միաժամանակ մի քանի կենդանիների համար, ավտոմատ կերպով գրանցելով յուրաքանչյուր կենդանու՝ պտտվող ձողի վրա պահվելու ժամանակահատվածը նախատեսված արագության (8, 10, 12, 14, 16 rpm) (վրկ.): Փորձերն իրականացնելուց առաջ կենդանիները նախապես վարժեցվել են պտտվող ձողի վրա՝ 2-3 անգամ, 1-2 րոպե տևողությամբ 2-3 ժամ ընդմիջումներով (Abada Y.S. et al., 2013): Կենդանու մոտ ուսուցման գործընթացը համարվել է մշակված, եթե թեստը կրկնելու դեպքում պտտվող ձողի վրա նրա պահվելու ժամանակը չի նվազել:

Փորձի ժամանակ կենդանիները արչից բռնած տեղադրվել են 16 բրո արագու թյամբ պտտվող թմբկազլանի վրա այնպես, որ շարժվեն առանցքի պտտմանը հակառակ ուղղությամբ:



Նկար 10. Առնետների շարժողական կոորդինացիայի գնահատման «Պտտվող ձող» սարքավորումը

2.9. Առնետների ուղեղային հյուսվածքում մալոնային դիալդեհիդի քանակական որոշման սաֆկտոֆոսֆոմետրիկ եղանակը

Մալոնային դիալդեհիդի (ՄԴԱ) քանակական փոփոխությունների ուսումնասիրությունը իրականացվել է օքսիդացման ասկորբատկախյալ համակարգում լիպիդների գերօքսիդացման գործընթացի ինտենսիվությունը բնութագրելու նպատակով: Մեթոդի հիմքում ընկած է ՄԴԱ-ի փոխազդեցության ռեակցիան թիոբարբիտուրաթթվի հետ, որը իրականանում է բարձր ջերմաստիճանում և թթվային PH-ի պայմաններում՝ բերելով գունավոր տրիմեթիլային կոմպլեքսի առաջացմանը (Владимиров Ю.А. и соавт., 1972; Khoubnasabjafari M. et al., 2015):

Փորձերը կատարվել են 170-220գ քաշով սպիտակ արու անցեղառնետների վրա՝ քլորալ հիդրատի (400 մգ/կգ) ներորովայնային ներմուծմամբ առաջացված ընդհանուր անզգայացման պայմաններում: Փորձերի կատարման նախորդ օրը կենդանիները զրկվել են սննդից՝ ունենալով ջուր խմելու ազատ հնարավորություն:

Կենդանիների ուղեղային հյուսվածքում ՄԴԱ-ի քանակական որոշման համար վերցվել է յուրաքանչյուր կիսագունդը առանձին և հոմոգենիզացվել՝ ավելացնելով 10 մլ 1 գ հյուսվածքին

հաշվարկով տրիս HCl բուժեր: Այնուհետև հոմոգենատից վերցվել է 0,1 մլ և ավելացվել է ինկուբացիոն խառնուրդի վրա, որը բաղկացած է 0,3 մլ 40 mM տրիս HCl բուժերից (pH 7,4), 0,3 մլ Մորի աղից ($\text{Fe}(\text{NH}_4)(\text{SO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 10^{-6}M) և 0,3 մլ 0,8 mM ասկորբինաթթվից: Ինկուբացիան, որի ընթացքում տեղի է ունենում լիպիդների գերօքսիդացման գործընթացը, իրականացվել է 30 րոպե 37°C ջրային բաղնիքում՝ փորձանոթների անընդհատ թափահարման պայմաններում: Որից հետո ռեակցիան դադարեցվել է՝ ավելացնելով 1 մլ 30% եռքլորթացախաթթու, իսկ նստվածքը անջատվել է՝ ցենտրիֆուգելով այն 10 րոպե 3000 պտ/ր: 1 մլ վերնստվածքային հեղուկին ավելացվել է 0,2 մլ 0,6 M HCl-ի և 0,8 մլ 0,12 M թիոբարբիտուրաթթվի լուծույթներ, ապա խառնուրդը 10 րոպե տևողությամբ տաքացվել է 100°C: Գունավորման ինտենսիվությունը գնահատվել է սպեկտրոֆոտոմետրիկ եղանակով՝ 535 նմ ալիքի երկարության պայմաններում: ՄԴԱ-ի քանակական որոշման հաշվարկը կատարվել է ընդունված բանաձևի համաձայն՝

$$C_{\text{M}} = D/\varepsilon, \text{ մկմոլ / 1գ հյուսվածքին}$$

որտեղ՝ D-ն նմուշի օպտիկական խտությունն է

$$\varepsilon = 1,56 \times 10^5 \text{ մոլ}^{-1} \cdot \text{սմ}^{-1} \text{ մոլ յար էքստինկցիայի ցուցանիշն է:}$$

2.10. Առնետների ուղեղային հյուսվածքում սափտակուցների կարբոնիլային ածանցյալների քանակական որոշման սպեկտրոֆոտոմետրիկ եղանակը

Սափտակուցների օքսիդացիոն մոդիֆիկացիայի (UOU) գնահատման համար կիրառվել է սափտակուցների կարբոնիլային ածանցյալների մակարդակի որոշումը՝ ըստ Levine R.L. et al. (1990) մեթոդի՝ Дубинина Е.Е. и соавт. (2006) մոդիֆիկացիայով: ՍՕՄ-ի գնահատման մեթոդի հիմքում ընկած է սափտակուցների օքսիդացված ամինաթթվային մնացորդների կարբոնիլային ածանցյալների փոխազդեցության ռեակցիան 2,4-դինիտրոֆենիլ հիդրազինի (2,4-ԴՆՖ) հետ՝ 2,4-դինիտրոֆենիլ հիդրազոնների առաջացմամբ (Wong C.M et al., 2013; Боев К.В. и соавт., 2014):

Փորձերը կատարվել են 170-220 գ քաշով սպիտակ արու անցեղ առնետների վրա՝ քլորալ հիդրատի (400 մգ/կգ) ներորոգվայնային ներմուծմամբ առաջացված ընդհանուր անզգայացման պայմաններում: Փորձերի կատարման նախորդ օրը կենդանիները զրկվել են սննդից՝ ունենալով ջուր խմելու ազատ հնարավորություն:

Կենդանիների ուղեղային հյուսվածքում 2,4-դինիտրոֆենիլ հիդրազոնների քանակական որոշման համար առանձին վերցվել է կենդանու ուղեղի յուրաքանչյուր կիսագունդը և հոմոգենիզացվել՝ ավելացնելով 5 մլ 0,5 գ հյուսվածքին հաշվարկով 0,25 M (1:10) սախարոզայի լուծույթ: Սպիտակուլների կարբոնիլային ածանցյալների մակարդակի աղավաղված բարձր ցուցանիշներից խուսափելու նպատակով՝ ստացված հոմոգենատներից նստեցման ճանապարհով անջատվել են նուկլեինաթթուները: Վերջիններիս նստեցումն իրականացվել է՝ ուղեղային հյուսվածքի 0,5 մլ հոմոգենատին 10% 4,5 մլ (1:9) ստրեպտոմիցինի սուլֆատի լուծույթ ավելացնելով և թողնելով այն սենյակային ջերմաստիճանում 15 րոպե տևողությամբ: Այնուհետև խառնուրդը ցենտրիֆուգվել է 15 րոպե 800g պայմաններում և հետագա փորձերի համար օգտագործվել է վերնստվածքային հեղուկը: 0,1 մլ վերնստվածքային հեղուկին ավելացվել է 0,9 մլ 20% եռքլորքացախաթթու (սպիտակուլների նստեցման համար), 1մլ 0,1 M 2,4-ԴՆՖՅ-ի լուծույթ՝ լուծված 2M HCl-ում և 1մլ 2 M HCl: Ստացված խառնուրդը ինկուբացվել է սենյակային ջերմաստիճանում 1 ժամվա ընթացքում, որից հետո այն ցենտրիֆուգվել է 15րոպե 3000 պտ/ր պայմաններում: Նստվածքը 3 անգամ լվացվել է էթանոլի (96%) և էթիլացետատի 1:1 հարաբերությամբ 0,5 մլ խառնուրդով՝ օքսիդացված սպիտակուլների կարբոնիլային ածանցյալների հետ չռեակցված 2,4-ԴՆՖՅ-ի և լիպիդների հեռացման համար, ապա ցենտրիֆուգվել է 15 րոպե 3000 պտ/ր պայմաններում: Լվացված նստվածքը չորացվել է էթանոլ-էթիլացետատային լուծույթի մնացորդը հեռացնելու համար, ապա, ավելացնելով 1 կաթիլ HCl, լուծվել է 2,5 մլ 8 M միզանյութի լուծույթում: Ստացված լուծույթը դրվել է ջրային բաղնիք 10

րոպե տևողությամբ և սառեցվել է մինչև սենյակային ջերմաստիճան: Օքսիդացված սպիտակուցների կարբոնիլային ածանցյալները որոշվել են սպեկտրոֆոտոմետրիկ եղանակով՝ սպեկտրի ուլտրամանուշակագույն մարզում 356 նմ և 370 նմ ալիքների երկարության պայմաններում չեզոք բնույթի ալդեհիդ-դինիտրոֆենիլ հիդրազոնները և չեզոք բնույթի կետոն-դինիտրոֆենիլ հիդրազոնները համապատասխանաբար, իսկ տեսանելի լույսի մարզում 430 նմ և 530 նմ ալիքների երկարության պայմաններում հիմնային բնույթի ալդեհիդ-դինիտրոֆենիլ հիդրազոնները և հիմնային բնույթի կետոն-դինիտրոֆենիլ հիդրազոնները համապատասխանաբար (Овсебян Л.М. и соавт., 2016; Абаленихина Ю.В. и соавт., 2012):

Կարբոնիլացման հետևանքով ստացված արգասիքների մակարդակը հաշվարկվել է՝ կիրառելով մոլյար էքստինկցիայի ցուցանիշը ($21000 \text{ M}^{-1} \cdot \text{սմ}^{-1}$), և քանակապես արտահայտվել է օպտիկական խտության պայմանական միավորներով՝ հաշվարկված 1 գրամ հյուսվածքի վրա:

2.11. Առնետների գլխուղեղի հյուսվածքի մորֆոլոգիական հետազոտությունը

Փորձերը կատարվել են 170-240 գ քաշով սպիտակ արու անցեղ առնետների վրա: Մորֆոլոգիական հետազոտությունների իրականացման համար կենդանիները ենթարկվել են գլխատման, որից հետո ամբողջական գլխուղեղը ֆիքսվել է 10%-անոց չեզոք ֆորմալինի լուծույթում: Միջին ուղեղային զարկերակով սնուցվող ուղեղային հյուսվածքի հատվածից կատարվել են սագիտալ կտրվածքներ, որոնք լցունվել են պարաֆինով: Պարաֆինային բլոկներից պատրաստվել են հյուսվածաբանական պատրաստուկներ: Ուղեղային հյուսվածքի նյարդային և գլխաբջիջների կառույցների հայտնաբերման համար հյուսվածաբանական պատրաստուկները ներկվել են հեմատոքսիլին-էոզին ունիվերսալ և ալդեհիդ-ֆոլքսին մեթոդներով:

Հյուսվածքի մորֆոլոգիական հետազոտություններն իրականացվել են թվային AmScope 3,1 (3 մեգապիքսել)

լուսանկարչական սարքով և XSZ-107 մանրադիտակով (PLEUGER-BELGIUM):

2.12. Տվյալների վիճակագրական վերլուծությունը

Ստացված տվյալների վիճակագրական վերլուծությունն իրականացվել է IBM SPSS Statistics 21 և Microsoft Excel 2010 ծրագրերով: Չետագոտության տվյալները ներկայացված 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 Սոյոնդենտի t-թեստի երկկողմանի տարբերակը: Երկուսից ավելի խմբերի միջև տարբերության հավաստիությունը գնահատվել է միաչափ 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:

Փորձերի համար օգտագործվել է 180 ոչ ցեղական, 170-240 գրամ զանգվածով սպիտակ արու առնետ:

Չետագոտության ընթացքում կիրառվել են NaCl-ի (0,9%-անոց) իզոտոնիկ լուծույթ, 96%-անոց բժշկական սպիրտ («Լիկվոր» դեղագործական ձեռնարկություն ՓԲԸ), Ֆորմալինի 10%-անոց բուժերային լուծույթ, քլորալ հիդրատ, նեմբուտալ, ստրեպտոմիցինի սուլֆատ, մեսենդին՝ սինթեզված Օրգանական և դեղագործական քիմիայի գիտատեխնոլոգիական կենտրոնում, ինչպես նաև Մորի աղ, տրիս HCl բուժեր, ասկորբինաթթու, էթիլացետատ, միզանյութ, թիոբարբիտուրաթթու, 2,4-դինիտրոֆենիլ հիդրազին («Sigma Aldrich, Germany» Ltd), 6-0 համարի նեյլոնային («Surgical Specialties Co., Reading, PA, USA») ու 10-0 համարի էթիկոնային միկրովիրաբուժական թելեր («Johnson & Johnson» Ltd):

ԳԼՈՒԽ 3.

ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ԱՐԴՅՈՒՆՔՆԵՐԸ ԵՎ ԴՐԱՆՑ ՎԵՐԼՈՒԾՈՒԹՅՈՒՆԸ

3.1.1. Մեսեդիսի ուղեղանոթային ակտիվությունը ուսումնասիրության ուղի

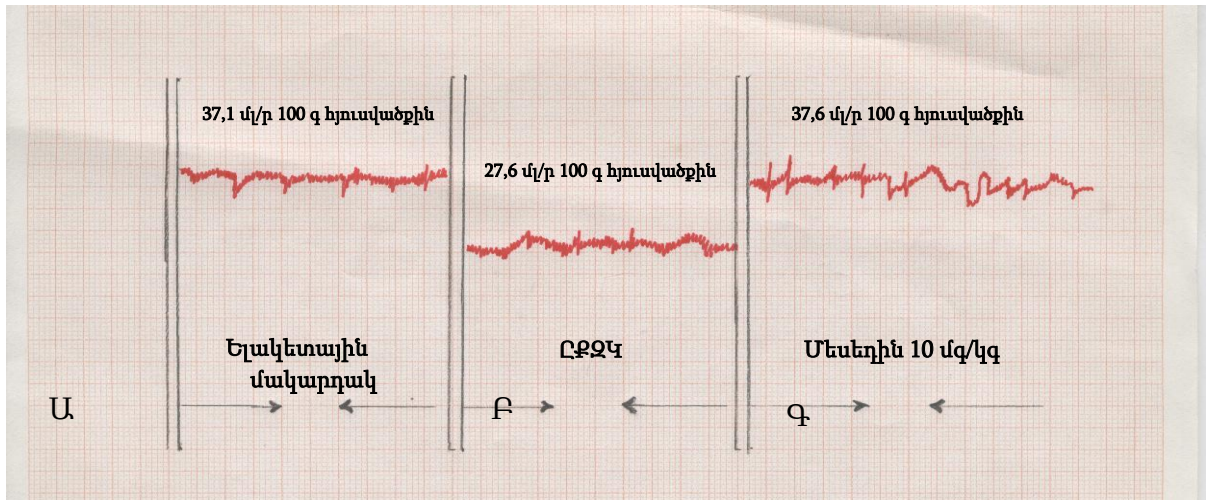
Մեսեդիսի ազդեցության հետազոտությունը սկսվել է ուղեղի տեղային արյան շրջանառության վրա դրա ազդեցության ուսումնասիրության ամբ, որն իրականացվել է առնետների մոտլ ազեր-դոպլերային հոսքաչափության մեթոդով, ինչպես նորմալ, այնպես էլ ուղեղի արյան շրջանառության խանգարման պայմաններում: Մեսեդիսի ուսումնասիրվող ուղեղանոթային ազդեցությունը ՈՒՏԱԾ-ն վրա ունեցած համակարգային հեմոդինամիկայի ազդեցությունից զատելու նպատակով, հետազոտվել է նաև դրա ազդեցությունը համակարգային ՉՃ-ն և ՍԿՅ-ն վրա:

Հիմք ընդունելով ընդհանուր քնային զարկերակներից որևէ մեկի պերմանենտ կապումը որպես փորձարարական կենդանիների ուղեղի արյան շրջանառության անցողիկ խանգարումների մոդելավորման ընդունված մեթոդ՝ մեր փորձերում կենդանիների գլխուղեղի արյան շրջանառության խանգարումը մոդելավորվել է աջ ընդհանուր քնային զարկերակի միակողմանի կապման եղանակով (Mendelov A.D. et al., 1984; Polycarpou A. et al., 2016): Օկլյուզիայի համար աջ ընդհանուր քնային զարկերակի ընտրությունը հիմնավորվում է գրականության մեջ եղած տվյալներով, համաձայն որոնց՝ կլինիկայում հանդիպող ուղեղի արյան շրջանառության խանգարումների 65%-ը պայմանավորված է հենց աջ ընդհանուր քնային զարկերակի խցանումով (Bajko Z. et al., 2013):

Մեսեդիսի ազդեցությունը ուսումնասիրվել է դրա 10 և 25 մգ/կգ դեղաչափերի կիրառման պայմաններում, հաշվի առնելով նախկինում ճիրինյանի և համահեղի-նակների կողմից այդ դեղաչափերով բացահայտված պրեպարատի հակահիպոթեստային ազդեցությունը (Ширинян Э.А. и соавт., 2003; Ширинян Э.А., Арутюнян С.А., 2015):

Ինչպես վկայում են իրականացված փորձերի արդյունքները ԸՔԶԿ-ն պայմաններում, երբ ՈՒՏԱԾ-ը նվազած էր ելակետային

մակարդակի մոտ մեկ քառորդի չափով ($24,67\% \pm 2,79$ -ով), մեսեդինի 10 մգ/կգ դեղաչափով ներորովայնային ներմուծումը ուղեկցվել է ուղեղի հեմոդինամիկայի վրա արեպարատի խթանող ազդեցությամբ (աղ. 1, նկ. 11): Մեսեդինի 10 մգ/կգ դեղաչափով ներորովայնային ներմուծման առաջին 20 րոպեի ընթացքում ՌԲՏԱԾ-ն փոփոխությունները աննշան էին, տարաբնույթ և վիճակագրորեն ոչ նշանակալի:



Նկ

պր 11. Առնետի իսպիլ ատերալ կիսազնդում ՌԲՏԱԾ-ն տեղաջարժերը
 Ա - աջ ընդհանուր քնային զարկերակի կապու մից առաջ,
 Բ - աջ ընդհանուր քնային զարկերակի կապու մից հետո,
 Գ - մեսեդինի 10 մգ/կգ դեղաչափով ներորովայնային ներարկման 60-րդ րոպե

Մեսեդինի ներորովայնային ներմուծումից 25ր անց գրանցվել է ՌԲՏԱԾ-ն վիճակագրորեն նշանակալի բարձրացում, որն իր առավելագույն արժեքին է հասել արեպարատի ներմուծման 60-րդ րոպեին: Հատկանշական է, որ ՌԲՏԱԾ-ն արժեքները փորձի նշված ժամանակահատվածում մոտ էին ելակետային մակարդակին՝ կազմելով արյունահոսքի մեկնարկային արժեքների $101,10\% \pm 3,69$ ($p < 0,05$) (աղ. 1): Մեսեդինի ազդեցությամբ ՌԲՏԱԾ-ն հետագա գրանցման արդյունքում ստացված տվյալները վկայում են, որ 60-րդ րոպեից հետո գրանցված փոփոխությունները էապես չեն տարբերվել ընդհուպ մինչև փորձի 90-րդ րոպեն:

ՈՒՏԱԾ-ն փոփոխություն ունեցող (%) մեստրիների (10 մգ/կգ, ն/ո)
ազդեցություն ամբ
(n=6, M±SD)

Փորձի պայմաններ		ՈՒՏԱԾ
Ել ակետային մակարդակ (%)		100
ԸՔՉԿ		75,34 ± 2,79*
Մեստրիների 10 մգ/կգ դեղաչափով ներմուծումից հետո	5 րոպե	79,05 ± 4,34
	10 րոպե	78,87 ± 5,55
	15 րոպե	80,11 ± 4,29
	20 րոպե	81,49 ± 6,62
	25 րոպե	83,29 ± 6,22**
	30 րոպե	83,89 ± 6,00**
	35 րոպե	85,56 ± 5,84**
	40 րոպե	87,37 ± 6,11**
	45 րոպե	90,82 ± 6,71**
	50 րոպե	94,29 ± 5,17**
	55 րոպե	95,35 ± 5,65**
	60 րոպե	101,10 ± 3,69**

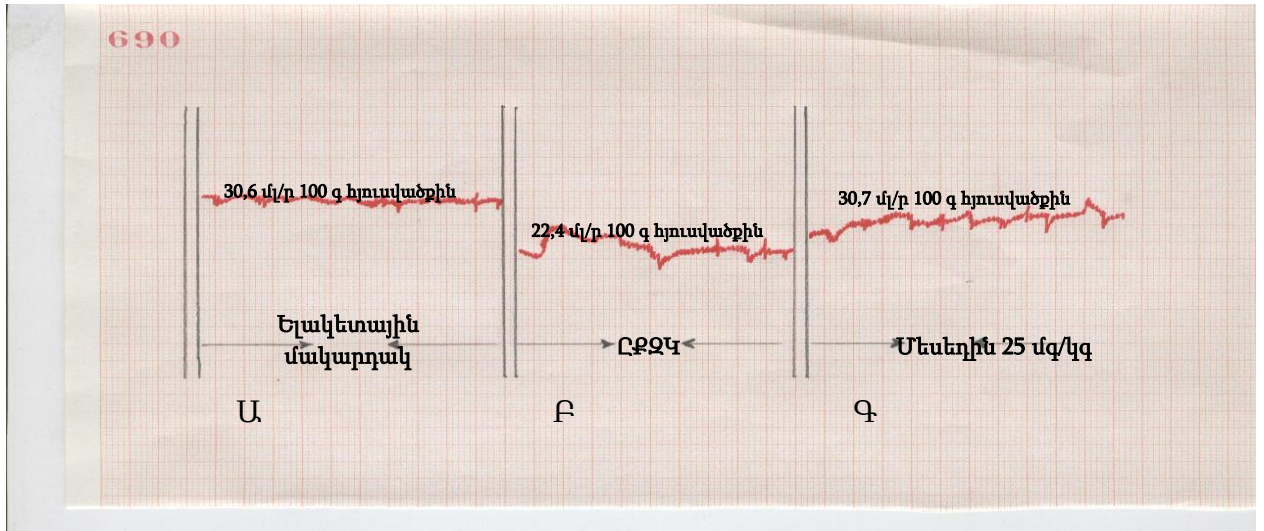
*p<0,05 – ել ակետային մակարդակի համեմատ,

**p<0,05 – ԸՔՉԿ-ն համեմատ

Հետազոտման հաջորդ փուլում ուսումնասիրվել է մեստրիների ազդեցությունը ՈՒՏԱԾ-ն վրա 25 մգ/կգ դեղաչափով: Ինչպես վկայում են փորձերի այս շարքում կատարված հետազոտությունների արդյունքները, ԸՔՉԿ-ն պայմաններում գրանցվում է տեղային արյան մատակարարման նվազում 26,30%±3,88-ով (p<0,05) (նկ. 12):

Ուղեղի արյան շրջանառության սուր խանգարման կիրառված մոդելում մեստրիների դեղաչափի մեծացումը ուղեկցվել է ոչ այնքան քանակական փոփոխություններով, որքան ավելի որակապես է տարբերվել ազդեցության բնույթով նախորդ դեղաչափի կիրառման համեմատ: Այսպես, երբ ԸՔՉԿ-ն պայմաններում ՈՒՏԱԾ-ն մակարդակը միջինում կազմել է ել ակետային արժեքի 73,70%±3,88, մեստրիների

Ներմուծումից հետո ՌԻՏԱԾ-ն բարձրացումը նկատվել է ավելի վաղ: Առաջին իսկ րոպեներից (առաջին 15 րոպեի ընթացքում) կենդանիների 66,67%-ի մոտ գրանցվել է ուսումնասիրվող ցուցանիշի թեպետև վիճակագրորեն ոչ նշանակալի, սակայն կայուն աստիճանական բարձրացում:



Նկար 12. Առնետի իսպիլ ատերալ կիսազնդում ՌԻՏԱԾ-ն տեղաշարժերը
 Ա - աջ ընդհանուր քնային զարկերակի կապու մից առաջ,
 Բ - աջ ընդհանուր քնային զարկերակի կապու մից հետո,
 Գ - մեսեդիսի 25 մգ/կգ դեղաչափով ներորոգվայ նային ներարկման 60-րդ րոպե

Մեսեդիսի ներմուծման 20-րդ րոպեից սկսած գրանցվել է ՌԻՏԱԾ-ն վիճակագրորեն նշանակալի բարձրացում, որն իր առավելագույն արժեքին է հասել դիտարկման 60-րդ րոպեին: Ինչպես վկայում է ստացված տվյալների վիճակագրական վերլուծությունը, պրեպարատը նշանակալի վերականգնում է խաթարված արյան շրջանառությունը մինչև ՌԻՏԱԾ-ն ելակետային մակարդակի $101,17\% \pm 3,97$ ($p < 0,05$) (աղ. 2, նկ. 12): Յետագայում ՌԻՏԱԾ-ն շոշափելի փոփոխություններ չեն գրանցվել մինչև փորձի 90-րդ րոպե:

ՈՒՏԱՇ-ն փոփոխությունները (%) մեստերիների (25 մգ/կգ, ն/ն)
ազդեցության ամբ
(n=6, M±SD)

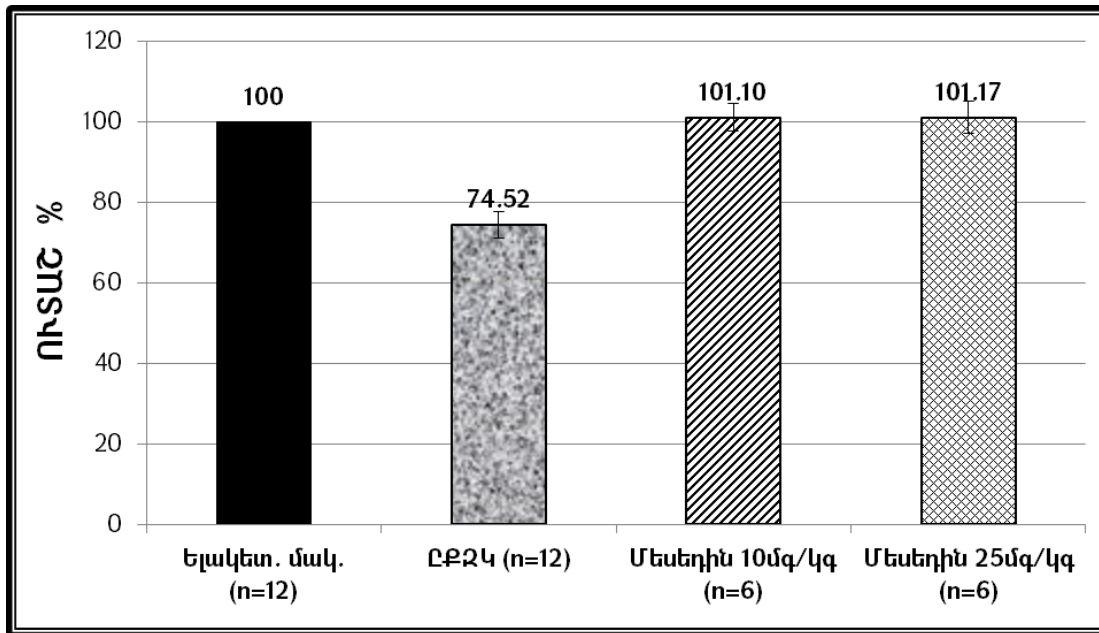
Փորձի պայմաններ		ՈՒՏԱՇ
Ելակետային մակարդակ (%)		100
ԸՔԶԿ		73,70 ± 3,88*
Ժամանակը մեստերիների 25 մգ/կգ դեղաքանակի ներմուծումից հետո	5 րոպե	76,49 ± 3,96
	10 րոպե	77,93 ± 4,66
	15 րոպե	78,54 ± 3,49
	20 րոպե	81,37 ± 2,90**
	25 րոպե	82,79 ± 2,55**
	30 րոպե	85,21 ± 3,32**
	35 րոպե	87,41 ± 3,77**
	40 րոպե	90,12 ± 2,80**
	45 րոպե	93,31 ± 1,31**
	50 րոպե	95,62 ± 2,30**
	55 րոպե	98,68 ± 3,42**
	60 րոպե	101,17 ± 3,97**

*p<0,05 – ելակետային մակարդակի համեմատ,

**p<0,05 – ԸՔԶԿ-ն համեմատ

Այսպիսով, փորձերի բերված երկու շարքում իրականացված հետազոտության արդյունքները ցույց են տվել, որ աջ ընդհանուր քնային զարկերակի կապումը ուղեկցվում է ՈՒՏԱՇ-ն մակարդակի վիճակագրորեն նշանակալի իջեցմամբ (p<0,05)՝ իսպիլատերակի սազնդում միջինում կազմելով ելակետային մակարդակի (պայմանականորեն վերցված 100%) 74,52%±3,33 (նկ. 13): Մեստերիների ՈՒՏԱՇ-ն վրա ազդեցության վերլուծությունը վկայում է, որ պրեպարատը բարելավում է ուղեղի արյան շրջանառությունը վերջինիս խանգարման պայմաններում: Ընդ որում, մեստերիների դեղա-

չ ափի բարձրացումը չի ուղեկցվում ՌԻՏԱԾ-ն էական փոփոխություններով (նկ. 13):



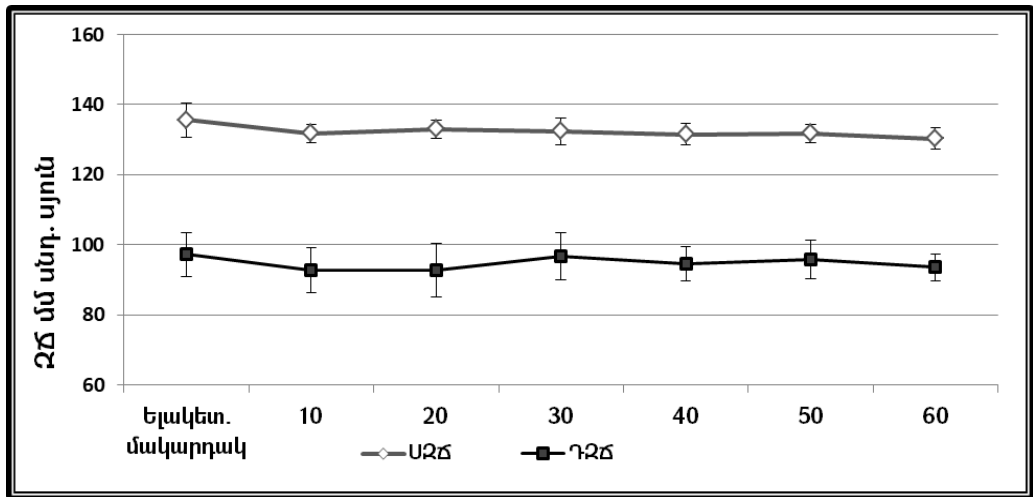
Նկար

13. Ներորովայնային ներարկման պայմաններում մեսեդինի տարբեր դեղաչափերով (10 մգ/կգ, 25 մգ/կգ,) ազդեցությունը ՌԻՏԱԾ-ն վրա՝ արտահայտված տոկոսներով աԸՔՉԿ-ն մոդելում (n=12, M±SD):

3.1.2. Մեսեդինի ազդեցությունը առնետների զարկերակային ճնշման և սրտի կծկման հաճախականության վրա

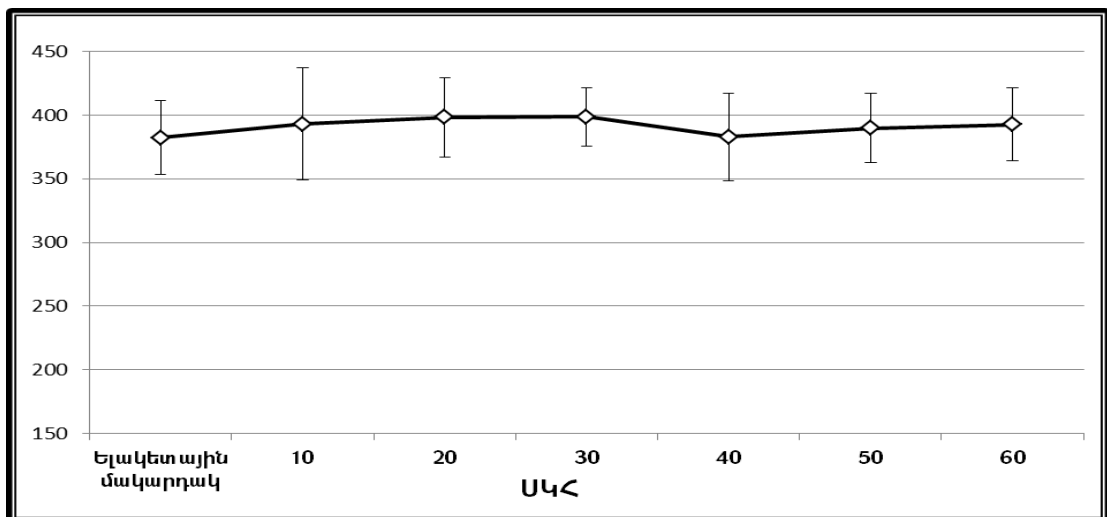
Մեսեդինի կողմից ուղեղի արյան շրջանառությունը բարելավելու հատկությունը ճիշտ մեկնաբանելու նպատակով՝ արդյոք դա արեպարատի ուղեղի անոթների վրա ունեցած անմիջական ազդեցությունն է, թե զարկերակային ճնշման տատանման հետևանք, ուսումնասիրվել են առնետների համակարգային զարկերակային ճնշման և սրտի կծկման հաճախականության փոփոխությունները: Կենդանիների մոտ մեսեդինի 10 մգ/կգ դեղաչափով ներորովայնային միանվագ ներարկման պայմաններում մեկ ժամվա ընթացքում գրանցվել են սիստոլիկ ու դիաստոլիկ զարկերակային ճնշումները և սրտի կծկման հաճախականությունը:

Հետազոտման ժամանակի տևողությունը և արեպարատի դեղաչափը ընտրվել են՝ հիմք ընդունելով ԸՔՉԿ-ն պայմաններում ՌԻՏԱԾ-ն վրա մեսեդինի ազդեցության փորձերի արդյունքները:



Նկար 14. Մեստեդիսի ազդեցությունը առնետների սիստոլիկ (ՍՁՃ) և դիաստոլիկ (ԴՁՃ), զարկերակային ճնշումների վրա 10 մգ/կգ դեղաչափով և/ո միանվագ ներմուծման պայմաններում, (n=6) (M±SD):

Չե տազոտման արդյունքում պարզվել է, որ մեստեդիսի 10 մգ/կգ դեղաչափով ներորովայնային միանվագ ներմուծումը փորձարարական կենդանիների մոտ (n=6) գրանցման ամբողջ ընթացքում ուղեկցվում է սիստոլիկ (ՍՁՃ), դիաստոլիկ (ԴՁՃ) զարկերակային ճնշումների և սրտի կծկման հաճախականության (ՍԿՀ) աննշան և վիճակագրորեն ոչ նշանակալի փոփոխություններով՝ ելակետային մակարդակի համեմատ (նկ. 14, նկ. 15):



Նկար 15. Մեստեդիսի ազդեցությունը առնետների սրտի կծկման հաճախականության վրա 10 մգ/կգ դեղաչափով և/ո միանվագ ներմուծման պայմաններում, (n=6) (M±SD):

Այսպես, գրանցման ամբողջ ընթացքում սիստոլիկ զարկերակային ճնշման մակարդակի տատանումները մեկ ժամվա ընթացքում կազմել են ընդամենը 4 մմ սնդ. սյուլն՝ նվազելով 135,3±4,8 մմ սնդ. սյուլնից փորձի մեկնարկին, մինչև 130,3±3,0 մմ սնդ. սյուլն՝ փորձի 60-րդ րոպեին (աղ. 3):

Նմանատիպ պատկեր գրանցվել է նաև դիաստոլիկ զարկերակային ճնշման մշտադիտարկման ընթացքում, որտեղ ԴՉՃ-ն ելակետային միջին մակարդակը կազմել է 97,2±6,3 մմ սնդ. սյուլն, իսկ փորձի ավարտին գրանցվել է 94,3±1,6 մմ սնդ. սյուլն:

Ինչ վերաբերում է սրտի կծկման հաճախականության մշտադիտարկմանը, այստեղ ևս չեն գրանցվել վիճակագրորեն նշանակալի շեղումներ ելակետային միջին արժեքի համեմատ: Այսպես, սրտի կծկման հաճախականության միջին արժեքը մինչև մեստերիսի ներմուծումը կազմել է 382,3±29,1, իսկ մեստերիսի ներմուծումից 60 րոպե հետո՝ 392,5±28,6 (աղ. 3):

Աղյուսակ 3.

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

Չեսագոտվող ցուցանիշ		ՍՉՃ (մմ ս. ս.)	ԴՉՃ (մմ ս. ս.)	ՍԿՀ (զարկ/րոպե)
Ելակետային մակարդակ		135,3±4,8	97,2±6,3	382,3±29,1
Ժամանակը մեստերիսի 10մգ/կգ դեղաչափով	10 րոպե	131,8±2,6	92,7±6,4	393,0±44,1
	20 րոպե	132,3±2,7	92,7±7,5	398,3±31,3
	30 րոպե	132,3±3,8	96,7±6,6	398,7±23,0
	40 րոպե	131,5±3,0	94,5±5,0	382,8±34,1
	50 րոպե	131,7±2,7	95,7±5,5	389,7±27,2
	60 րոպե	130,3±3,0	93,5±3,9	392,5±28,6

*ՍՉՃ- սիստոլիկ զարկերակային ճնշում,
ԴՉՃ – դիաստոլիկ զարկերակային ճնշում,
ՍԿՀ- սրտի կծկման հաճախականություն*

Այս պիսով, ստացված արդյունքները հիմք են փաստելու, որ մեստեդիսի՝ ուղեղի արյան շրջանառության սուբ խանգարումների պայմաններում ուղեղի արյունամատակարարումը խթանելու հատկությունը պայմանավորված չէ դրա ազդեցությամբ համակարգային զարկերակային ճնշման կրած փոփոխություններով:

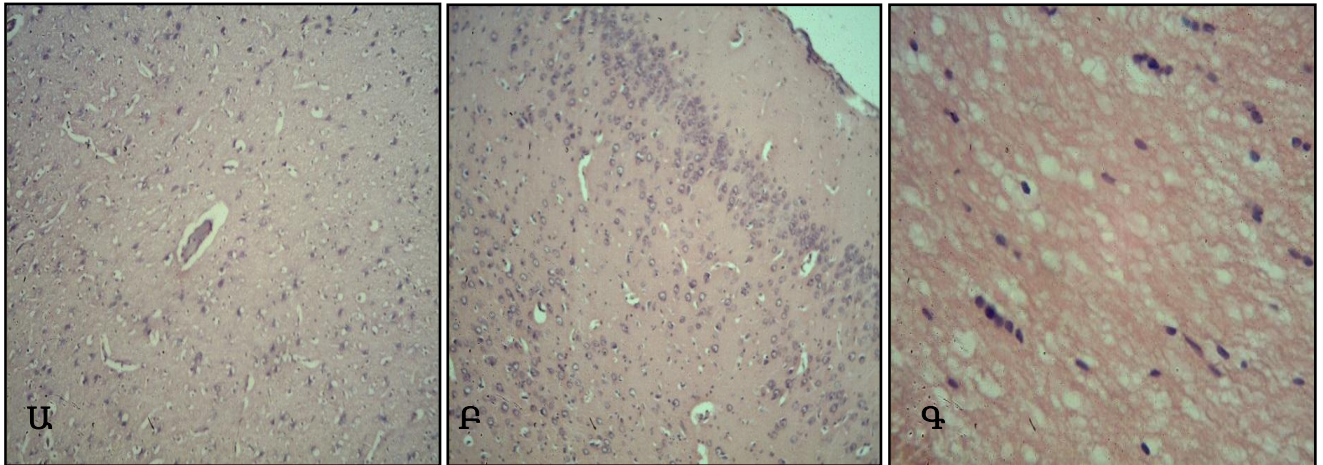
Ամփոփելով մեստեդիսի ուղեղանոթային ազդեցության ուսումնասիրության արդյունքների վերլուծությունը՝ կարելի է եզրակացնել, որ մեստեդիսը օժտված է ուղեղի արյան շրջանառությունը խթանելու հատկությամբ՝ վերջինիս խանգարումների պայմաններում: Հատկանշական է, որ պրեպարատի ազդեցությունը ուղեղի արյան շրջանառության վրա բնութագրվում է ընտրողականությամբ, ինչի մասին վկայում է պրեպարատի համակարգային զարկերակային ճնշման վրա ազդեցության բացակայությունը: Այս ամենը մատնանշում է մեստեդիսի հնարավոր նյարդապաշտպան ունակությունը, որը հիմք է հաջորդիվ ուսումնասիրելու պրեպարատի ազդեցությունը լոկալ իշեմիայով մակածված ուղեղային հյուսվածքի կառուցվածքային տեղաշարժերի և իշեմիկ խանգարումների հետևանք հանդիսացող վարքի փոփոխությունների վրա:

3.2. Մեստեդիսի՝ տեղային իշեմիայով մակածված գլխուղեղի կառուցվածքային փոփոխությունները կանխելու ունակությունը

Լոկալ իշեմիկ խանգարումների պայմաններում մեստեդիսի ազդեցությունը ուղեղային հյուսվածքի կառուցվածքային տեղաշարժերի վրա ուսումնասիրվել է ՄՈՒՉԿ-ն 6-րդ և 12-րդ օրերին, քանի որ, համաձայն գրականության տվյալների, իշեմիկ օջափամբողջական ձևավորումը, ըստ ՄՄՌ-ով ստացված պատկերի, արձանագրվում է հենց 6-րդ օրը (Баласанян М.Г., 2003; Amorim R.L. et al., 2014): Բացի այդ, հետազոտողները պրեպարատների կայուն ձևավորված ազդեցությունը լոկալ իշեմիկ խանգարումների շտկման նպատակով դիտարկում են ՄՈՒՉԿ-ն 12-րդ օրը:

Ինչպես վկայում են կատարված հետազոտությունները, ՄՈՒԶԿ-ն 6-րդ օրը հսկիչ խմբի կենդանիների (n=6) հյուսվածաբանական արեպարատներում ուղեղային հյուսվածքի մորֆոլոգիական պատկերը դրսևորվում է փոքր զարկերակների լուսանցքի արտահայտված պարետիկ լայնանքով, միաժամանակ հայտնաբերվում են ուղեղային հյուսվածքի հատվածներ, որտեղ փոքր և միջին տրամաչափի զարկերակները, ինչպես նաև զարկերակիկները գտնվում են ստազի վիճակում: Հետազոտվող հյուսվածքի տարածուն հատվածներում նկատվում է արտահայտված պերիվասկուլյար և պերիցելյուլյար այտուց (նկ. 16Ա): Գլխուղեղի կեղևի բուրբուռները դասավորված են փոքր-ինչ քառակ, և վեց շերտերի միջև խախտված է սահմանների հստակությունը (նկ. 16Բ): Այս պայմաններում ստազով կամ միկրոթրոմբոզներով անոթների շուրջ և հարակից հյուսվածքում դիտարկվում են միկրոնեկրոզներով օջախներ (նկ. 16Գ), նյարդային և գլխալ բջիջներից դատարկված հատվածներ և նեկրոբիոզի օջախներ: Հարկ է նշել, որ գուգահեռ մեռուկացման երևույթներին և նեյրոնների վակուոլային դիստրոֆիային, առանձին տեսադաշտերում հայտնաբերվել են հսկայական հիպերթրոմ կորիզներով և կորիզակներով բրգածև տիպի բջիջների՝ նեյրոնների հիպերտրոֆիայի ենթարկված խմբեր: Հանդիպում են նաև թույլ ներկվող ցիտոպլազմայով կորիզազուրկ բջիջներ՝ բջիջներ-սովերներ: Հսկիչ խմբի կենդանիների հյուսվածաբանական արեպարատներում հայտնաբերվել են նաև գլխալ բջիջների՝ օլիգոդենդրոցիտների և աստրոցիտների պրոլիֆերացիայի հատվածներ: Պարավենտրիկուլյար և սուպրաօպտիկ կորիզների նեյրոսեկրետոր բջիջները գտնվում են տարբեր ֆունկցիոնալ վիճակներում. այդ բջիջներում հիմնականում դիտարկվում են վակուոլային դիստրոֆիայի և նեկրոբիոզի երևույթներ, բջիջ-սովերները հանդիպում են եզակի տեսադաշտերում: Հիպերտրոֆիայի ենթարկված և նորմալ նեյրոսեկրետոր բջիջների ցիտոպլազմայում պլազմոլոգի-ֆունկցիոնալ ներկման ժամանակ հայտնաբերվում են նեյրոսեկրետի մանր հատիկներ, որոնք դիստրոֆիայի ենթարկված բջիջներում բացակայում են: Ուշադրություն է գրավում միջին ուղեղային

գարկերակի ավազանում նեյրոպիլի պատկերը, որը բնութագրվում է արտահայտված այտուցով, նյարդային բրգային ուղիների քառակուսյամբ: Միջբջջային նյութում որոշ տեղերում հայտնաբերվում են օջախային մանր և խոշոր արյունազեղումներ, որոնք կան նաև ուղեղի փափուկ թաղանթի տակ՝ ստազի վիճակում գտնվող անոթների մոտ: Այսպիսով, միջին ուղեղային գարկերակի կապումից 6 օր հետո ձևավորվում է իշեմիային բնորոշ պատկեր:



Նկար 16. Առնետի ուղեղային հյուսվածքի մորֆոլոգիական պատկերը ՄՈՒՉԿ-ն 6 օրը՝

Ա – փերիվասկուլյար և փերիցելյուլար այտուց, դիստրոֆիայի վիճակում գտնվող

գլիալ բջիջներ (ներկված հեմատոքսիլին էոզինով $\times 100$)

Բ – ուղեղային հյուսվածքի ֆրոնտալ կտրվածքում արտացոլված 6 շերտերը՝

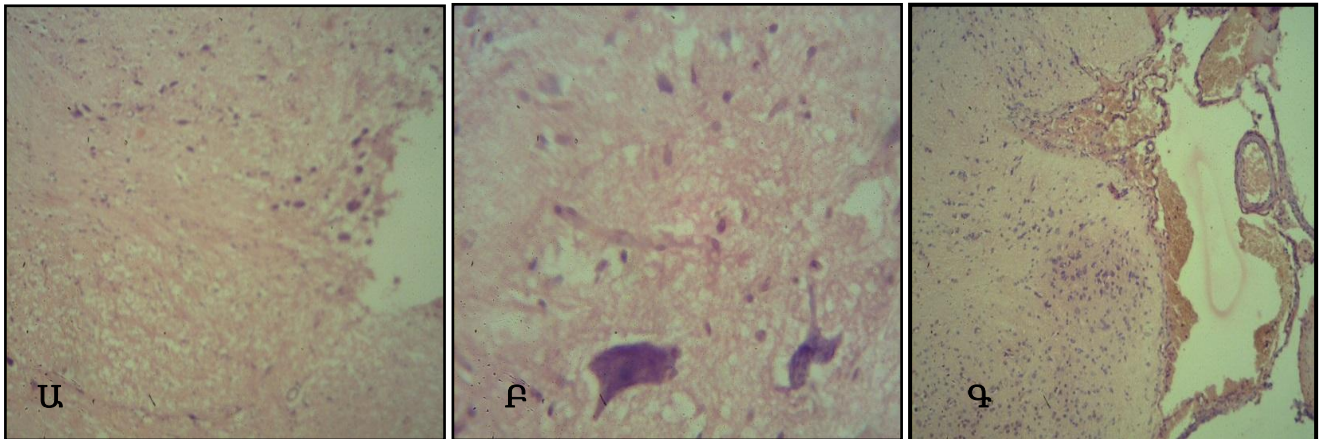
ջրգողային դիստրոֆիկ փոփոխությունների ենթարկված նեյրոններով, փերիվասկուլյար այտուց (ներկված հեմատոքսիլին էոզինով $\times 100$):

Գ – օջախային արտահայտված սպունգանման փոփոխություններ, կոլիկվացիոն

մեռուկի օջախներ (ներկված հեմատոքսիլին էոզինով $\times 400$):

Իշեմիկ ժամանակահատվածի երկարագումը ցույց տվեց, որ ՄՈՒՉԿ-ից 12 օր անց հսկիչ խմբի կենդանիների ($n=6$) սագիտալ կտրվածքով հյուսվածքանական արեպարատներում ի հայտ են գալիս ուղեղային հյուսվածքի տարածուն փոփոխություններ, որոնք առավել ապս դրսևորվում են սպունգանման փոփոխություններով և մեռուկի օջախներով (նկ. 17Ա): Այս փոփոխություններին զուգահեռ

հայ տնաբերվում են առանձին գլխալ բջիջների պրոլիֆերացիաներ, որոնցում առկա է կորիզների և կորիզակների չափսերի մեծացում (նկ. 17Բ): Դիտարկվել են նաև հատվածներ, որտեղ էրիթրոցիտները մանր արյունազեղումների օջախներում եղել են քայքայման վիճակում՝ որոշ տեղերում հեմոսիդերինի հատիկների առկայությամբ: Ուշագրավ է, որ միկրոցիրկուլյատոր հունի անոթների շրջանում հիպերտրոֆիայի ենթարկված բջիջների շուրջ հայտնաբերվել են նոր ստեղծված մազանոթներ՝ միմյանց միջև ստեղծված բերանակցումներով: Աջ միջին ուղեղային զարկերակի ավազանում գլխուղեղի աջ կեսի կառուցվածքային տարրերի զննման արդյունքում հայտնաբերվել են հատվածներ՝ անոթների գերարյունությամբ, առանձին օջախների նեյրոնների հիպերտրոֆիայով, ուղեղային հյուսվածքի աննշան այտուցով (նկ. 17Գ):



Նկար 17. Առնետի ուղեղային հյուսվածքի մորֆոլոգիական պատկերը ՄՈՒՉԿ-ն 12-րդ օրը՝

Ա – ուղեղային հյուսվածքի տարածուն փոփոխություններ՝ սպունգանման փոփոխություններ և մեռուկի օջախներ (ներկված հեմատոքսիլին էոզինով $\times 100$)

Բ – պրոլիֆերացիայի ենթարկված խոշոր գլխալ բջիջ՝ արտահայտված հիպերքրոմ

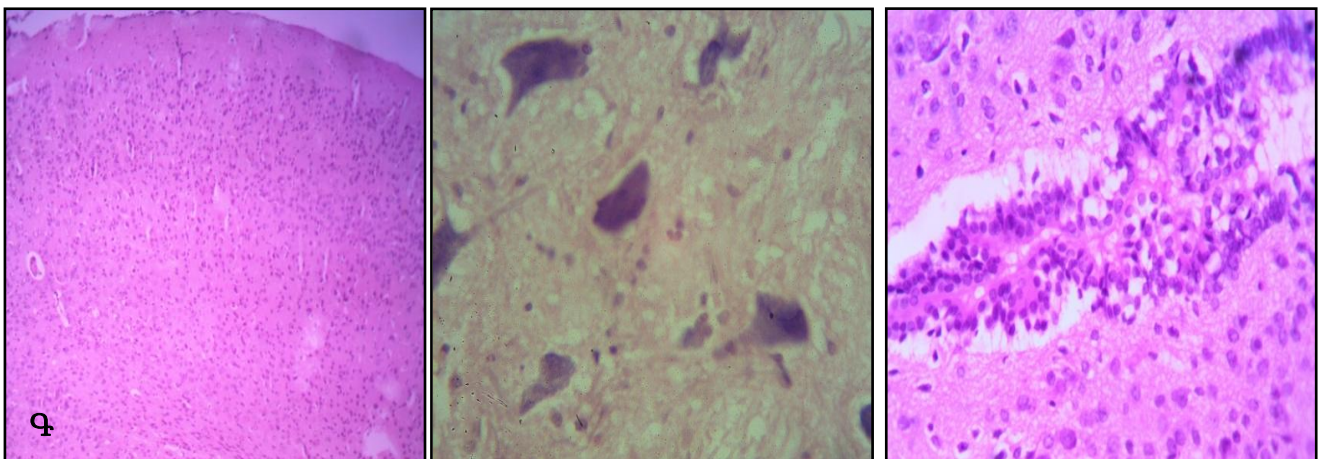
կորիզով (ներկված հեմատոքսիլին էոզինով $\times 400$)

Գ – միջին ուղեղային զարկերակի ավազանում կանգային գերարյուն անոթներ,

հիպերտրոֆիայի ենթարկված առանձին նեյրոնների օջախներ, թուլլայ տուցված

ուղեղային հյուսվածք (ներկված հեմատոքսիլին էոզինով $\times 100$):

Մեսենդիսի՝ օրը 2 անգամ 10 մգ/կգ դեղաչափով կիրառումից 6 օր անց փորձարարական խմբի կենդանիների (n=6) գլխուղեղի միջին ուղեղային զարկերակի ավազանի հյուսվածքի սագիտալ և ֆրոնտալ կտրվածքների գննումը ցույց տվեց, որ նկատվում են միկրոնեկրոզի և նեկրոբիոզի օջախներ, նեյրոններից դատարկված դաշտի հատվածներ: Պերիվասկուլյար և պերիցելյուլար այտուցների հատվածները չափսերով փոքրացած են, նեյրոփիլիպատները ձգտում է նորմայի, վերել նյարդային ուղիները ավելի կարգավորված են (նկ. 18Ա):



Նկար 18. Մեսենդին ստացած առնետի ուղեղային հյուսվածքի մորֆոլոգիական պատկերը ՄՈՒՉԿ-ան 6-րդ օրը՝

Ա – եզակի ջրգողային դիստրոֆիայի ենթարկված բջիջներ, թուլլայ պերիցելյուլար

այտուց (ներկված հեմատոքսիլին էոզինով $\times 100$)

Բ – հիպերտրոֆիայի ենթարկված հիպերթրոմ կորիզներով բրգած և բջիջներ՝

շրջապատում առկա կնճռոտված նեյրոններով (ներկված հեմատոքսիլին էոզինով $\times 400$)

Գ – էպենդիմալ բջիջների պրոլիֆերացիա (ներկված հեմատոքսիլին էոզինով $\times 400$):

Գլխուղեղի կեղևի գրանուլյար գոտու նյարդային բջիջներում դիտարկվել են վակուոլյար դիստրոֆիայի երևույթներ, իսկ նեկրոզի և նեկրոբիոզի օջախներում՝ մանրբջջային կազմափոխումներ և լիմֆոպլազմոբջջային ներսփռանքներ: Հայտնաբերվում են հիպերքրոմ կորիզներով հիպերտրոֆիայի ենթարկված բրգածև բջիջներ՝ ամբողջ երկայնքով պահպանված աքսոններով, որոնց շուրջ կան նաև կնճռոտ նեյրոններ կամ բջիջ-սովերներ (նկ. 18Բ): Գլխալ բջիջները, օլիգոդենդրոցիտները, աստրոցիտները պրոլիֆերացված են այն օջախներում, որտեղ դիտարկվել է միկրոցիրկուլյատոր տիպի անոթների գերարյունություն: Պարավենտրիկուլյար և սուպրատիկ կորիզների նեյրոսեկրետոր բջիջները հիմնականում պահպանված են, ալդեհիդ-ֆոսֆոսինով ներկման ժամանակ նեյրոսեկրետոր գրանուլներ պարունակող ցիտոպլազմայում այդ կորիզների բազմաթիվ բջիջներից հատուկ ենտ բջիջներ են կնճռոտված՝ ցիտոպլազմայի և կորիզի ջնջված սահմանով:

Հյուսվածաբանական պրեպարատներում ուսումնասիրվել են նաև գլխուղեղի III և IV փորոքները ծածկող էպենդիմալ բջիջները, գլխուղեղի փորոքների անոթային ցանցը և սինուսոիդալ բջիջները (նկ. 18Գ): Երևան են եկել խցանված անոթներ, ստազի հատվածներ անոթներում, էպենդիմալ բջիջների պրոլիֆերացիա: Աջ միջին ուղեղային զարկերակի ավազանի ուղեղային հյուսվածքի միկրոցիրկուլյատոր հունում դիտարկվել են գերարյունությամբ հատվածներ և հիպերտրոֆիայի ենթարկված բրգածև բջիջներ:

Հետազոտվել է նաև փորձարարական կենդանիների ($n=6$) աջ և ձախ միջին ուղեղային զարկերակների ավազանի ուղեղային հյուսվածքը՝ ձախ միջին ուղեղային զարկերակի կապումից, և միաժամանակ մեսենդիմի՝ 10 մգ/կգ դեղաչափով օրը 2 անգամ 12 օր կիրառումից հետո: Հյուսվածաբանական պրեպարատների սերիական զննումը սագիտալ և ֆրոնտալ հատույթներում հնարավորություն է ընձեռնել համեմատել ու միջին ուղեղային զարկերակի ավազանի վնասված կողմի ուղեղային հյուսվածքը և ուղեղային հյուսվածքի հակառակ՝ առողջ, չվնասված մասի մորֆոլոգիական պատկերները: Առնետի ուղեղի միևնույն հյուսվածաբանական պրեպարատի

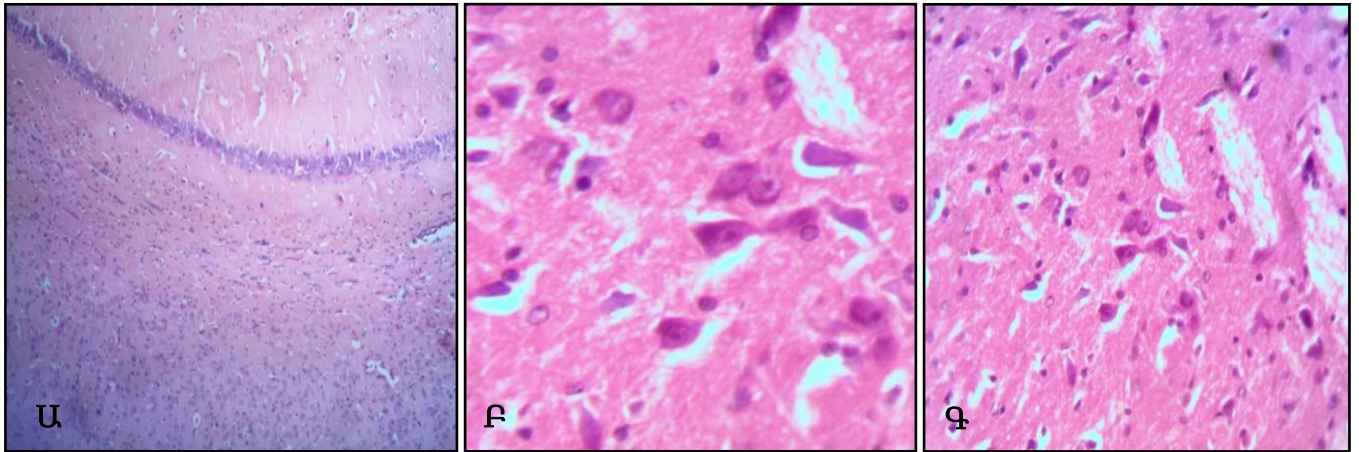
սագիտալ և ֆրոնտալ հատույթներում հայտնաբերվել են ուղեղային հյուսվածքի բուր 2 Երտերի, կեղևի, գորշ և սպիտակ նյութերի, ենթակեղևային հանգույցների և գլխուղեղի փոքրքերը ծածկող Էպենդիմալ բջիջների փոփոխություններ: Պրեպարատներում գլխուղեղի կեղևի բուր 6 2 Երտերը հայտնաբերվել են հստակ սահմաններով: Այդ 2 Երտերի բջիջները բազմաձև են, հայտնաբերվում են բրգային, աստղաձև, իլիկաձև և հորիզոնական նեյրոններ: Մուլեկուլյար և արտաքին հատիկավոր 2 Երտերում՝ իլիկաձև և փոքր աստղաձև նեյրոնների միջև, դիտարկվում են ջրգողային դիստրոֆիայի երևույթներ կորիզի և բջջաթաղանթի ջնջված սահմաններով միայն եզակի բջիջ-ստվերներ (նկ. 19Ա): Բրգաձև 2 Երտում տարբեր մեծության նեյրոններն իրենց դենդրիտներով առանձին հատվածներում սինապտիկ կապ են ստեղծում բրգաձև 2 Երտի միջանկյալ բջիջների դենդրիտների միջև: Հետազոտության այս ժամկետներում ձախ միջին ուղեղային զարկերակի ավազանում հայտնաբերվում են առանձին օջախներ, որտեղ բրգաձև բջիջները կառուցվածքով պահպանված են (նկ. 19Բ): Մանրադիտակով ուսումնասիրված մանրբշտային փոփոխությամբ հատվածները կնճռոտված բրգաձև բջիջներով (բջիջ-ստվերներ) ի հայտ են գալիս միայն փոքր մեռուկի օջախներում:

Միկրոցիրկուլյատոր մազանոթները ստազի վիճակում են՝ լուսանցքի որոշակի տեղերում հիալինային թրոմբների առաջացմամբ: Ներքին գրանուլյար գոտու կողմից յուրահատուկ մորֆոլոգիական փոփոխություններ չեն դիտարկվում: Գլխուղեղի մեծ կիսագնդերի կեղևի հանգուցային գոտում հայտնաբերվում են մեծ բրգաձև բջիջներ (Բեցի բջիջներ)՝ ցիտոպլազմայում արտահայտված բազոֆիլիայով և բազմաթիվ դենդրիտներով, որոնք ապահովում են կեղև-ողնուղեղային և կեղև-կորիզային կապը:

Գլխուղեղի մեծ կիսագնդերի կեղևի վերջին գոտում դիտարկվում են տարատեսակ բջիջներ՝ իլիկաձև, խոշոր բրգաձև և հատկապես դիտարկվում են նեյրիտներ, որոնք ստեղծում են սպիտակ նյութի Էֆերենտ ուղիները: Այս խմբի հետազոտության բուր դեպքերում հայտնաբերվում են գլխային նեցուկ հանդիսացող, մեկուսացնող և պաշտպանող բջիջներ: Երկու տիպի գլխալ բջիջներն

Էլ առավել հաճախ խիտ հայտնաբերվում են նեկրոբիոզի օջախների շուրջ և մեռուկացված հյուսվածքի տեղում՝ հիպերտրոֆիայի ենթարկված պահպանած նեյրոնների առանձին հատվածների շուրջ: Գլխուղեղի վնասված հատվածի (ձախմիջին ուղեղային զարկերակի ավազան) մակրոգլիայի բջիջները, Էպենդիմոգլիան, աստրոցիտները և օլիգոդենդրոցիտները տեղ-տեղ օջախային պրոլիֆերացիայի վիճակում են՝ հատկապես խիտ մազանոթային կոլատերալ ցանցի շուրջ: Գլխուղեղի III և IV փորոքների խոռոչը ծածկող Էպենդիմոցիտները տեղ-տեղ առաջացնում են խիտ պրոլիֆերացված հանգուցային պատեր: Գլխուղեղի կեղևում պահպանված բրգածև և այլ նեյրոնների շուրջ մակրոգլիալ բջիջների պրոլիֆերացիան ունի նեցուկային և պաշտպանիչ ֆունկցիա. այս տեսանկյունից նրանց պրոլիֆերացիան նպաստում է կաթվածից վնասված դիստրոֆիայի ենթարկված նեյրոնների վերականգնմանը: Չայտնաբերված ֆագոցիտար ակտիվությամբ օժտված միկրոգլիալ բջիջների պրոլիֆերացիան (գլիալ մակրոֆագեր) նպաստում է ուղեղային հյուսվածքի վնասված, մեռուկացված հատվածների ֆագոցիտոզին և միկրոգլիալ բջիջներից և բշտիկային մանր խոռոչներից բաղկացած հսկայական դաշտերի առաջացմանը:

Նյարդաթելերի շրջանում դիտարկվում է աննշան այտուց, որտեղ հայտնաբերվում են գլիայի եզակի բջիջներ: Պարավենտրիկուլյար և սուպրաօպտիկ կորիզների նեյրոսեկրետոր բջիջները ֆունկցիոնալ ակտիվության տարբեր փուլերում են, որը հայտնաբերվում է հիպերտրոֆիայի ենթարկված բջիջներում նեյրոսեկրետի գրանուլների առկայությամբ՝ ըստ Յոմորիի ալդեհիդ-ֆունքսիևոլ ներկման ժամանակ (նկ. 199):



Նկար 19. Մեսենդին ստացած առնետի ուղեղային հյուսվածքի մորֆոլոգիական պատկերը ՄՈՒՉԿ-ան 12-րդ օրը՝

Ա – բազմաձև՝ բրգային, աստղաձև, իլիկաձև և հորիզոնական նեյրոնների արտահայտված պրոլիֆերացիա, թույլ արտահայտված պերիվասկուլյար այտուց (ներկված հեմատոքսիլին էոզինով $\times 100$)

Բ – բրգաձև բջիջների հիպերտրոֆիա էլուստների պահպանմամբ՝ շրջապատված մանր և խոշոր գլիալ բջիջներով, թույլ արտահայտված պերիցելյուլյար այտուց՝ միկրոկիստոզային օջախների առաջացմամբ (ներկված ալդեհիդֆուքսինով ըստ Յոմորիի $\times 400$)

Գ – առանձին, հիպերտրոֆիայի ենթարկված պարավենտրիկուլյար և սուլարապոփկ կորիզների նեյրոսեկրետոր բջիջներ՝ նեյրոսեկրետի գրանուլների առկայությամբ (ներկված ալդեհիդֆուքսինով ըստ Յոմորիի $\times 400$)

Ուղեղային հյուսվածքում, հատկապես ուղեղի թաղանթների հատվածում նկատվում է երկրորդային բորբոքային ռեակցիաներկայացված լիմֆոհյուսվածքի բջիջներով:

Փաստորեն, մեսենդինի կիրառումը մինչև 12 օր նպաստում է բավական արտահայտված պաշտպանական փոփոխությունների: Նշվածը հաստատվեց նաև համեմատելով պարավենտրիկուլյար և սուլարապոփկ կորիզների բջիջների վիճակը և մորֆոլոգիական կառուցվածքը կոնտրալատերալ կողմի հետ: Պարզվեց, որ իշեմիայի ենթարկված և առողջ կիսագնդերի միջև առանձնահատուկ փոփոխություններ չեն նկատվել, ընդ որում՝ հակառակ կողմի ուղեղային հյուսվածքի համամասն հատվածի մորֆոլոգիական պատկերը բացահայտում է, որ կոմպեսատոր-վերականգնողական

բնույթի երևույթներն աննշան են և արտահայտվում են անոթների գերարյունություններով, նեյրոնների հիպերտրոֆիայով, գլխաբջիջների առանձին օջախների արուիֆերացիայով:

ՄՈԻ24-ով հարուցված իշեմիկ գոտու կտրվածքների մորֆոլոգիական գննման ամփոփ արդյունքները վկայում են, որ մեսենդիները նպաստում է այդ շրջանի մազանոթային ցանցի մեծացմանը, նեյրոնների ներբջջային վերականգնմանը (հատկապես բրգածև բջիջների), ուղեղային հյուսվածքի մեռուկացված հատվածի բջիջների ֆագոցիտոզին, որն արտահայտվում է մանրբջջային խոռոչների առաջացմամբ, այտուցի փոքրացմանը, նեկրոբիոզի և դիստրոֆիայի վիճակում գտնվող բջիջների քանակի քչացմանը:

Այսպիսով, կատարված հետազոտությունները թույլ տվեցին պարզաբանել, որ մեսենդիները դրսևորում է ուղեղի իշեմիզացված հյուսվածքը պաշտպանելու հատկություն, որի մասին է վկայում պրեպարատի նյարդային հյուսվածքի վնասումը մեղմելու ունակությունը:

3.3.Ուղեղի արյան շրջանառության սուր խանգարումների պայմաններում առնետների ուղեղային հյուսվածքում օքսիդատիվ սթրեսի բիոմարկերների քանակական փոփոխությունները մեսենդինի ազդեցությամբ

Գլխուղեղի իշեմիան անկախ ախտածնություններից միշտ ուղեկցվում է պաթոբիոքիմիական ռեակցիաների կասկադով կամ իշեմիկ կասկադով՝ պայմանավորված արյան շրջանառության խանգարումներով, որի անբավարար համուղղումը բերում է նյարդային հյուսվածքի անդարձելի վնասման (Vidale S. et al., 2017): Օքսիդատիվ սթրեսը, ուղեկցվելով թթվածնի ակտիվ ձևերի կուտակումով, նպաստում է լիպիդների, սպիտակուցների, նուկլեինաթթուների և ածխաջրերի օքսիդացիոն դեստրուկցիային, որը հանգեցնում է բջջի մահվան (Jie Yin et al., 2013; Suzuki YJ. et al., 2017): Քանի որ ազատ ռադիկալային և գերօքսիդային օքսիդացման գործընթացը ախտաբանական վիճակների ժամանակ խիստ խթանված է բջջի նորմալ կենսագործունեության գործընթացի համեմատ, ուստի

կարող է հանդիսանալ դեղաբանական թիրախ հակահիպոքսանտային և հակաօքսիդանտային ակտիվության շնորհիվ՝ բջջապաշտան ազդեցության համար (Dalle-Donne I. et al., 2006):

Օքսիդատիվ սթրեսի վաղ մարկերներից է լիպիդների գերօքսիդացման արգասիք մալոնային դիալդեհիդը, որը նպաստում է այս գործընթացի այլ մարկերների՝ սպիտակուլների օքսիդացիոն մոդիֆիկացման արգասիքների քանակի բարձրացմանը (Arapova A.M., и соавт., 2016; Некрасов Э.В., 2012; Tsai NW. et al., 2014), որի հետևանքով զարգանում է սպիտակուլների յուրահատուկ ֆունկցիաների խանգարում և անգամ դրանց իսպառվելուց: Ուստի ֆերմենտների և կառուցվածքային սպիտակուլների օքսիդացիոն մոդիֆիկացիան կարևոր մասնակցություն ունի մի շարք ախտաբանական վիճակների, այդ թվում՝ կաթվածի պատճառագիտության մեջ (Dalle-Donne I. et al., 2003; Fedorova M. et al. 2014):

Վերը նշվածը հիմք հանդիսացավ ուսումնասիրելու մեսենգիների ազդեցությունը մալոնային դիալդեհիդի և սպիտակուլների կարբոնիլային ածանցյալների քանակական փոփոխությունների վրա, ուղեղի արյան շրջանառության սուր խանգարումների պայմաններում՝ պրեպարատի նյարդապաշտպան հատկության հնարավոր մեխանիզմների բացահայտման նպատակով:

Մեսենգիների ազդեցության մեխանիզմների մոտ օքսիդատիվ սթրեսը գնահատվել է օքսիդացման ասկորբատ-կախյալ համակարգում լիպիդների գերօքսիդացման գործընթացի ինտենսիվության աստիճանի որոշմամբ և սպիտակուլների կարբոնիլացված ածանցյալների մակարդակով՝ սպիտակուլների օքսիդացիոն մոդիֆիկացիայի գնահատմամբ:

Որպես հիպոքսիկ տեղաշարժերի մարկեր՝ մեր կողմից ուսումնասիրվել է մեսենգիների ազդեցությունը լիպիդների գերօքսիդացման և սպիտակուլների օքսիդացիոն մոդիֆիկացման արգասիքների մակարդակների վրա (Suzuki Y.J., 2010; Khoubnasabjafari M. et al., 2015; Некрасов Э. В., 2012):

Հիմք ընդունելով ընդհանուր քնային զարկերակներից որևէ մեկի պերմանենտ կապումը որպես փորձարարական կենդանիների ուղեղի արյան շրջանառության սուր խանգարումների

մոդել ավորման ընդունված մեթոդ՝ մեր փորձերում կենդանիների գլխուղեղի արյան շրջանառության խանգարումը մոդելավորվել է աջ ընդհանուր քնային զարկերակի կապման եղանակով (Mendelov A.D. et al., 1984; Polycarpou A. et al., 2016):

Լիպիդների գերօքսիդացման գործընթացի հետազոտության համար կենդանիները (n=28) բաժանվել են 3 խմբի՝

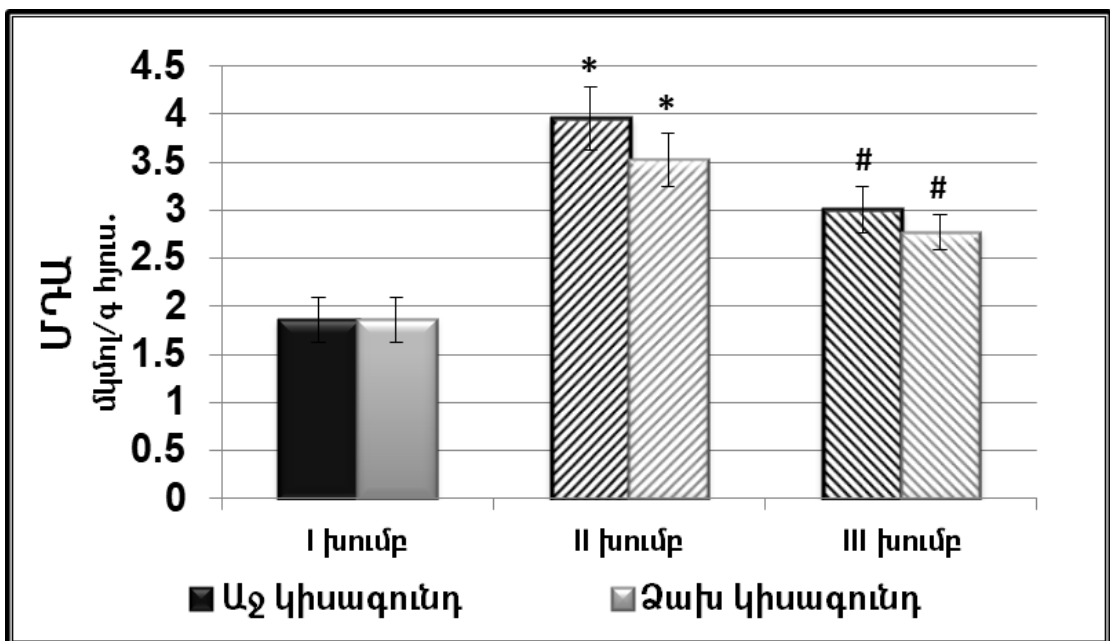
- I – հսկիչ խմբի կենդանիներ (n=6), որոնք գլխատումից առաջ չեն ենթարկվել աՇՔ24-ն,
- II – իշեմիզացված կենդանիների խումբ (n=11), որոնք ենթարկվել են աՇՔ24-ն, կապումից անմիջապես հետո ներորովայնային ստացել են ֆիզիոլոգիական լուծույթ և 60 րոպե հետո ենթարկվել գլխատման,
- III – մեսենդին ստացած կենդանիների խումբ (n=11), որոնք ենթարկվել են աՇՔ24-ն, կապումից անմիջապես հետո ներորովայնային ստացել են մեսենդին 10 մգ/կգ դեղաչափով և 60 րոպե հետո ենթարկվել գլխատման:

Լիպիդների գերօքսիդացման գործընթացի ուսումնասիրությունները փորձարարական իշեմիայի պայմաններում ցույց տվեցին, որ գլխուղեղի արյան շրջանառության խանգարումները ուղեկցվում են ուղեղային հյուսվածքի հոմոգենատում Լիպիդների գերօքսիդացման արգասիք՝ մալոնային դիալդեհիդի քանակի բարձրացմամբ: Մալոնային դիալդեհիդի քանակը հսկիչ խմբի կենդանիների մոտ ասկորբատ-կախյալ օքսիդացման ժամանակ կազմել է $1,86 \pm 0,21$ մկմոլ/1գ հյուսվածքին աջ և $1,86 \pm 0,25$ մկմոլ/1գ հյուսվածքին ձախ կիսազնդերում համապատասխանաբար: Ի համեմատ հսկիչ խմբի՝ իշեմիզացված կենդանիների մոտ աջ ընդհանուր քնային զարկերակի կապումից 1 ժամ հետո գրանցվել է մալոնային դիալդեհիդի քանակի վիճակագրորեն նշանակալի ($p < 0,005$) բարձրացում աջ կիսազնդում ավելի քան 2 անգամ՝ կազմելով $3,95 \pm 0,33$ մկմոլ/1գ հյուսվածքին և ձախ կիսազնդում $89,25\%$ -ով՝ կազմելով $3,52 \pm 0,28$ մկմոլ/1գ հյուսվածքին:

Հետազոտության արդյունքները ցույց են տվել, որ մեսենդինի 10մգ/կգ դեղաչափով ներորովայնային ներմուծումը աջ ընդհանուր

քնային զարկերակի կապումից անմիջապես հետո, 1 ժամվա ընթացքում նպաստում է մալոնային դիալդեհիդի քանակի աճի որոշակի կանխմանը ($p < 0,005$) իշեմիզացված կենդանիների խմբի համեմատ, որի մասին վկայում է նրա իջեցումը աջ կիսագնդում մինչև $3,00 \pm 0,24$ մկրմոլ /1գ հյուսվածքին և ձախ կիսագնդում՝ $2,77 \pm 0,18$ մկրմոլ /1գ հյուսվածքին:

Փաստորեն, իշեմիկ խանգարումների պայմաններում մեսենդիները կանխում է իշեմիայի պայմաններում նկատվող մալոնային դիալդեհիդի աճը՝ 45,45%-ով աջ և 45,18%-ով ձախ կիսագնդերում համապատասխանաբար (նկ. 20):



Նկար

20. Մեսենդիների ազդեցությունը նրա ՄԴԱ-ի պարունակության վրա ուղեղային հյուսվածքում,

*- $p < 0,005$ հսկիչ խմբի համեմատ,

#- $p < 0,005$ իշեմիզացված կենդանիների խմբի համեմատ ($M \pm \sigma_x$)

Փորձերի հաջորդ շարքում ուսումնասիրվել են սալտակոնցների օքսիդացիոն մոդիֆիկացման գործընթացի արգասիք հանդիսացող կարբոնիլային ածանցյալների՝ չեզոք բնույթի ալդեհիդ-դինիտրոֆենիլ հիդրազոնների (ԱԴՆՖՅս) և չեզոք բնույթի կետոն-դինիտրոֆենիլ հիդրազոնների (ԿԴՆՖՅս), ինչպես նաև հիմնային բնույթի ալդեհիդ-դինիտրոֆենիլ հիդրազոնների (ԱԴՆՖՅ vs) և հիմնային բնույթի կետոն-դինիտրոֆենիլ հիդրազոնների (ԿԴՆՖՅ vs) քանակական տեղաշարժերը:

Յետազոտության իրականացման համար կենդանիները (n=28) բաժանվել են 3 խմբի՝

- I – հսկիչ խմբի կենդանիներ (n=8), որոնք գլխատումից առաջ չեն ենթարկվել աՇՔ24-ն,
- II – իշեմիզացված կենդանիների խումբ (n=10), որոնք ենթարկվել են աՇՔ24-ն, կապումից անմիջապես հետո ներորոգվայնային ստացել են ֆիզիոլոգիական լուծույթ և 60 րոպե հետո ենթարկվել գլխատման,
- III – մեսենդին ստացած կենդանիների խումբ (n=10), որոնք ենթարկվել են աՇՔ24-ն, կապումից անմիջապես հետո ներորոգվայնային ստացել են մեսենդին 10 մգ/կգ դեղաչափով և 60 րոպե հետո ենթարկվել գլխատման:

Փորձարարական իշեմիայի պայմաններում իրականացված ուսումնասիրությունները ցույց տվեցին, որ աջ ընդհանուր քնային զարկերակի կապումով մակածված գլխուղեղի արյան շրջանառության խանգարումները ուղեկցվում են ուղեղային հյուսվածքի հոմոգենատում սպիտակուլների օքսիդացումը բնութագրող հիմնական ցուցանիշների վիճակագրորեն նշանակալի ($p < 0,005$) բարձրացմամբ հսկիչ խմբի համեմատ (աղ. 4):

Այսպես, ինտակտ կենդանիների մոտ ԱԴՆՖՅՅ-ի քանակը (արտահայտված օպտիկական խտության պայմանական միավորներով, ՕԽՊՄ) կազմել է $7,62 \pm 0,87$ և $7,59 \pm 0,81$, իսկ ԱԴՆՖՅՅ-ի՝ $6,48 \pm 0,38$ և $6,53 \pm 0,39$ աջ և ձախ կիսագնդերում համապատասխանաբար: Ինչ վերաբերում է ԿԴՆՖՅՅ-ին և ԿԴՆՖՅՅ-ին, դրանց քանակը կազմել է $6,37 \pm 1,04$ և $6,42 \pm 1,08$; $6,07 \pm 0,81$ և $6,13 \pm 0,74$ աջ և ձախ կիսագնդերում համապատասխանաբար:

Իշեմիզացված կենդանիների խմբի մոտ աջ ընդհանուր քնային զարկերակի կապումից 60 րոպե հետո աջ և ձախ կիսագնդերում հսկիչ խմբի համեմատ բարձրանում է ԱԴՆՖՅՅ-ի քանակը ավելի քան 4 անգամ ($32,52 \pm 5,20$ և $32,71 \pm 5,99$ համապատասխանաբար), ԱԴՆՖՅՅ-ի քանակը ևս աճում է մոտ 4 անգամ ($27,69 \pm 4,35$ և $25,38 \pm 38,9$ համապատասխանաբար): Ինչ վերաբերում է ԿԴՆՖՅՅ և ԿԴՆՖՅՅ-ին, վերջիններս ևս ենթարկվում են նմանատիպ փոփոխությունների, սակայն մի փոքր ավելի քիչ արտահայտված: Այսպես ԿԴՆՖՅՅ-ի քանակը աճում է մինչև $20,33 \pm 2,90$ և

19,80±2,61, իսկ ԿԴՆՏՅՅ vs-ի քանակը՝ մինչև 17,54±2,36 և 17,30±3,36՝ աջ և ձախկի սագնդերում համապատասխանաբար:

Մետեդիկական ազդեցությունը սափտակուցների կարրոնիլային ածանցյալների (ՍԿԱ) պարունակությունը վրա(օ.խ.մ./գ հյուսվածքին)

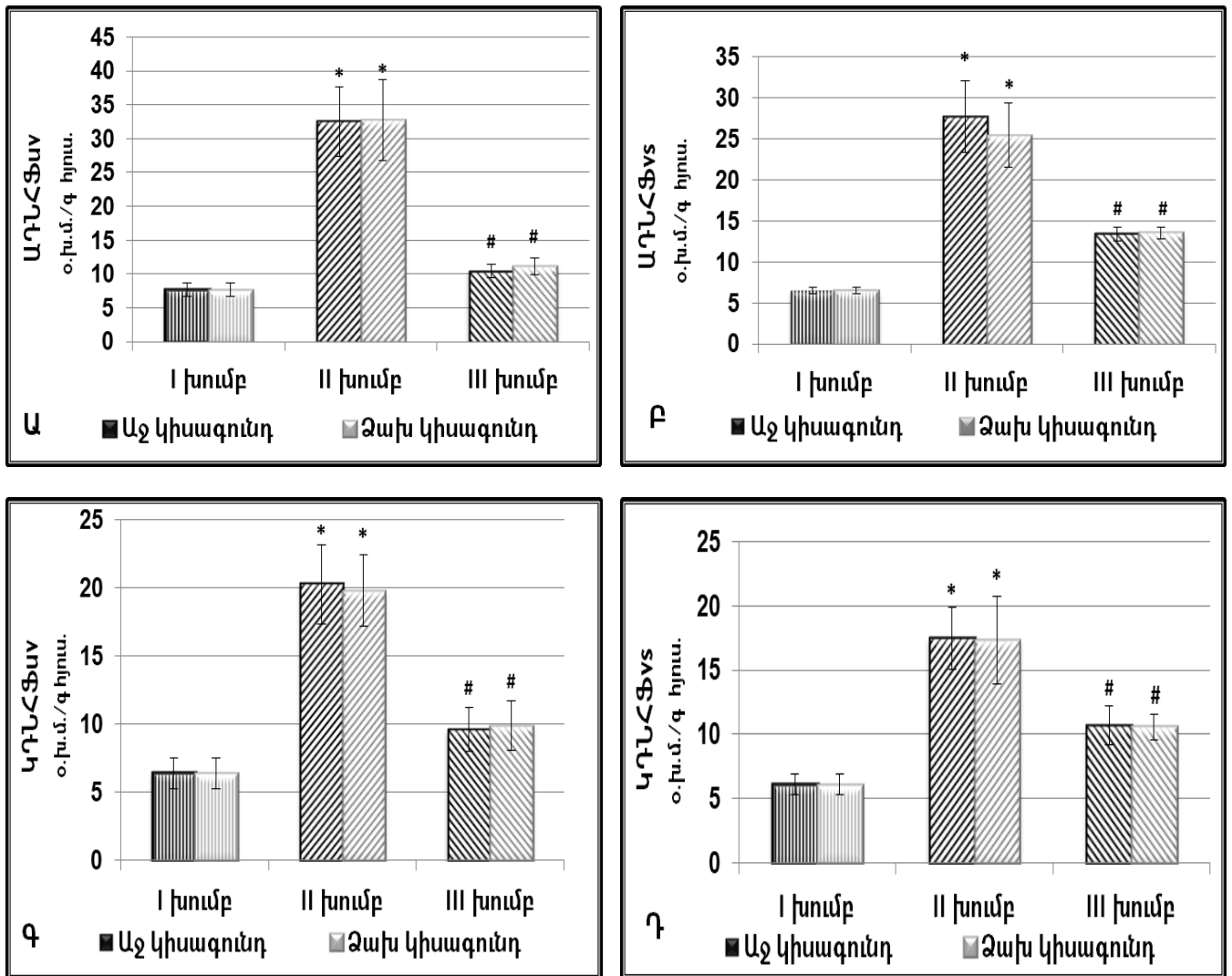
ՍԿԱ օ.խ.մ./գ հյուսվածք ին	I խումբ (n=8)		II խումբ (n=10)		III խումբ (n=10)	
	Աջ կիսագու նդ	Փախ կիսագու նդ	Աջ կիսագու նդ	Ձախ կիսագու նդ	Աջ կիսագու նդ	Ձախ կիսագու նդ
ԱԴՆՏՅ uv	7,62 ± 0,87	7,59 ± 0,81	32,52 ± 5,20*	32,71 ± 5,99*	10,40 ± 0,97 [#]	11,09 ± 1,15 [#]
ԱԴՆՏՅ vs	6,48 ± 0,38	6,53 ± 0,39	27,69 ± 4,35*	25,38 ± 3,89*	13,40 ± 0,81 [#]	13,52 ± 0,66 [#]
ԿԴՆՏՅ uv	6,37 ± 1,04	6,42 ± 1,08	20,33 ± 2,90*	19,80 ± 2,61*	9,57 ± 1,59 [#]	9,86 ± 1,79 [#]
ԿԴՆՏՅ vs	6,07 ± 0,81	6,13 ± 0,74	17,54 ± 2,36*	17,30 ± 3,36*	10,72 ± 1,52 [#]	10,63 ± 1,03 [#]

*-p<0,005 հսկիչ խմբի համեմատ (I խումբ); [#]-p<0,005 իշեմիզացված կենդանիների խմբի համեմատ (II խումբ) (n=28, M ± σ_x)

Ամփոփելով վերը նկարագրված փորձերի արդյունքները՝ կարելի է փաստել, որ ուղեղի արյան շրջանառության սուր խանգարման մոդելում գրանցվում է սափտակուցների օքսիդացիոն մոդիֆիկացման գործընթացի խթանում, որը բնութագրվում է այս փոփոխության վերջնարդյունք դիսիտրոֆենիլ հիդրոպոնների քանակի աճով՝ ավելի ընդգծված օքսիդատիվ սթրեսի առաջնային մարկերներ ավելի ընդգծված օքսիդատիվ սթրեսի առաջնային մարկերներ ավելի ընդգծված օքսիդատիվ սթրեսի առաջնային մարկերներ՝ կետոնային ածանցյալների քանակի աճ, սակայն ավելի քիչ արտահայտված, որը համընկնում է գրականության տվյալների հետ (Ильичева А.С. и соавт., 2015; Арапова А.И. и соавт., 2016):

Ինչպես ցույց տվեցին փորձերը, աԸԲԿ-ից անմիջապես հետո մետեդիկական/ն/ո ներմուծումը 10 մգ/կգ դեղաչափով, 1 ժամվա ընթացքում նպաստում է իշեմիայով պայմանավորված սափտակուցների գերօքսիդացման ինտենսիվության աճի կանխմանը, որի մասին վկայում են աջ և ձախ կիսագնդերում ԱԴՆՏՅ uv-ի քանակի՝ 3 անգամ, ԱԴՆՏՅ vs-ի քանակի՝ 2 անգամ, ԿԴՆՏՅ uv-ի քանակի՝ 2 անգամ, ինչպես նաև ԿԴՆՏՅ vs-ի քանակի՝ 1,6 անգամ իջեցումը՝ իշեմիզացված

կենդանիների խմբի համեմատ, համապատասխանաբար կազմելով՝ 10,40±0,97; 13,40±0,81; 9,57±1,59; 10,72±1,52 աջ կիսագնդում և 11,09±1,15; 13,52±0,66; 9,86±1,79; 10,63±1,03 ձախ կիսագնդում (նկ. 21 Ա,Բ,Գ,Դ)



Նկար 21. Մեսեդիևի ազդեցությունը նրբ սափտակուցների կարթոնիլ ային ածանցյալների քանակական պարունակությունը անվրառողից հյուսիսում, Ա - Ա7ԼՖ3ս-ի քանակական փոփոխությունը ներքին, Բ - Ա7ԼՖ3vs-ի քանակական փոփոխությունը ներքին, Գ - Կ7ԼՖ3ս-ի քանակական փոփոխությունը ներքին, Դ - Կ7ԼՖ3vs-ի քանակական փոփոխությունը ներքին, * - $p < 0,005$ հսկիչ խմբի համեմատ, # - $p < 0,005$ իշեմիզացված կենդանիների խմբի համեմատ ($M \pm \sigma_x$)

Փաստորեն իշեմիկ խանգարումների պայմաններում մեսեդիևը զգալիորեն կանխում է իշեմիայի ժամանակ նկատվող սափտակուցների օքսիդացիոն մոդիֆիկացիան բնութագրող հիմնական ցուցանիշների՝ Ա7ԼՖ3ս-ի (88,84%-ով և 86,07%-ով), Ա7ԼՖ3vs-ի (67,37%-ով և 62,92%-ով), Կ7ԼՖ3ս-ի (77,08%-ով և 74,29%-ով) և Կ7ԼՖ3vs-ի

(59,46%-ով և 59,71%-ով) աճը՝ աջ և ձախ կիսագնդերում համապատասխանաբար :

Այսպիսով, կատարված հետազոտությունները վկայում են, որ մեստեդիսի նյարդապաշտպան ազդեցության հնարավոր մեխանիզմներից է դրա՝ ուղեղի արյան շրջանառության խանգարումներով պայմանավորված օքսիդատիվ սթրեսի մարկերներ՝ մալոնային դիալդեհիդի, ինչպես նաև ԱԴՆՖՅսv-ի, ԱԴՆՖՅvs-ի, ԿԴՆՖՅսv-ի և ԿԴՆՖՅvs-ի քանակի բարձրացումը զգալիորեն կանխելու ունակությունը, ընկճելով Լիպիդների գերօքսիդացումը և սպիտակուցների օքսիդացիոն մոդիֆիկացիան:

3.4. Գլխուղեղի տեղային իշեմիկ խանգարումներով պայմանավորված վարքային փոփոխությունների կանխումը մեստեդիսով

Հիմնվելով կատարված հետազոտությունների արդյունքների վրա, որոնք վկայում են մեստեդիսի ուղեղի արյան շրջանառությունը խթանելու հատկության և Լոկալ իշեմիկ խանգարումներով պայմանավորված կառուցվածքային տեղաշարժերը մեղմելու մասին, հետազոտություններում նպատակն էր գնահատել պրեպարատի նշված ազդեցության արտացոլումը կենդանիների վարքի վրա:

Առնետների վարքը գնահատելու համար ընտրվել է «Բարձրացված խաչածև Լաբիրինթոս» թեստը, քանի որ վախի զարգացումը համարվում է իշեմիկ կաթվածի բնորոշ դրսևորումներից մեկը (Chun H.Y. et al., 2018; Kim J.S. et al., 2016; Rafsten L. et al., 2018): Ընդ որում, հոգեկենսաբանական և վարքային փոփոխությունների դրսևորումը կախված է ախտահարման օջախի տեղակայումից: Մասնավորապես դեպրեսիայի հետ զուգակցված տագնապի դրսևորումը կամ առանձին միայն տագնապը արտահայտված դրսևորվում է հատկապես կեղևի ձախակողմյան վնասման դեպքում (Castillo et al., 1993):

Նախկինում կատարված փորձերով հաստատվել է, որ ընտրված մեթոդի՝ միջին ուղեղային զարկերակի պրոքսիմալ կապման պայմաններում փոխվում է կենդանիների վարքը, որը

բնութագրվում է վիրահատական միջամտությունից հետո տարբեր ժամկետներում տազնապի զարգացումով (Баласанян М.Г., 2003):

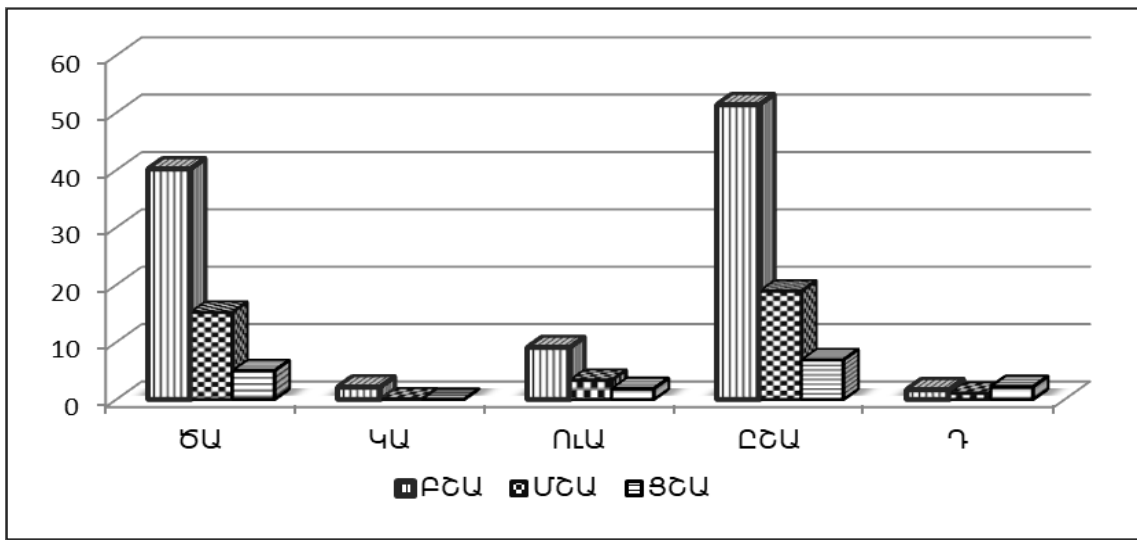
Մեսենդիևի՝ ուղեղի տեղային իշեմիկ խանգարումների պայմաններում կենդանիների մոտ տազնապի զարգացումը կանխելու ունակությունը ուսումնասիրելու համար ընտրված «Բարձրացված խաչածև լաբիրինթոս» թեստի մոդելը (Pellow S. et al., 1985; Баласанян М.Г., 2003) ներկայումս լայնորեն կիրառվող վալիդացված մեթոդ է, որը մինչ օրս չի կորցրել իր արդիականությունը (Ari C. et al., 2019):

Ըստ գրականության տվյալների՝ «Բարձրացված խաչածև լաբիրինթոս» թեստը, ի տարբերություն այլ մոդելների, կրծողների մոտ 5 րոպեի ընթացքում տազնապի գնահատման հասարակ մոդել է, որը չի պատճառում ֆիզիկական ցավ կենդանիներին, չի ներառում այնպիսի անցանկալի գործոններ, ինչպիսիք են էլեկտրաշոկը և վախի մակածումը, չի պահանջում այնպիսի սահմանափակումներ, ինչպիսիք են սննդից և ջրից զրկումը: Այսպիսով, այն չի ներառում այնպիսի միջամտություններ, որոնք իրենք իրենցով կարող են շեղել կենդանու պատասխանը հետազոտվող միացությունն անկատմամբ:

Ըստ էության «Բարձրացված խաչածև լաբիրինթոս» թեստը հնարավորություն է տալիս հայտնաբերել տեսանելիորեն չնկատվող, բայց կենդանիներին բնորոշ տազնապի հոգեֆիզիոլոգիական տեղաշարժերը (Баласанян М.Г., 2003):

Կենդանիների վարքը ԲԽԼ թեստում, ինչպես նաև տազնապի գնահատման այլ մոդելներում ձևավորվում է նրանց անժանոթ պայմաններ տեղափոխելու արդյունքում զարգացող երկու հակադիր միտումից՝ ձգտել ուսումնասիրել նոր շրջապատը և ձգտել խուսափել վտանգից (Belovicova K. et al., 2017): Կրծողների մոտ ԲԽԼ թեստում դիտվում է լաբիրինթոսի բաց թևերը շրջանցելու բնական միտում (Feyissa D.D. et al., 2017): Տազնապը բնութագրող հիմնական ցուցանիշներն են հանդիսանում բաց թևերում գտնվելու ժամանակը և բաց թևեր մուտքերի տոկոսը, լաբիրինթոսի թևեր մուտքերի ընդհանուր քանակը բնութագրում է կենդանիների շարժողական, իսկ կենտրոնում գտնվելու ժամանակը՝ հետազոտական ակտիվությունները (Albani S.H. et al., 2015):

Հաշվի առնելով տարբեր շարժողական ակտիվությամբ բնութագրվող կենդանիների տարբեր պատասխանը հոգեհուզական ազդակների հանդեպ՝ լոկալ իշեմիայի ազդեցությունը առնետների մոտ տազնաափ զարգացման վրա ուսումնասիրելուց առաջ կենդանիները բաժանվել են ըստ ընդհանուր շարժողական ակտիվության (Середенин С.Б и соавт. 2001; Середенин С.Б и соавт. 2003): Հետագա փորձերը կատարվել են միայն բարձր ընդհանուր շարժողական ակտիվությամբ բնութագրվող կենդանիների վրա:



Բաց դաշտի ցուցանիշներ	ՑՇԱ կենդանիներ (n=9)	ՄՇԱ կենդանիներ (n=12)	ԲՇԱ կենդանիներ (n=65)
Ճայրամասային	5,00±1,57	15,17±2,75(P ₁ *)	40,18±3,95(P ₁ *P ₂ *)
Կենտրոնական	0	0,08±0,16	2,15±0,80(P ₁ *P ₂ *)
Ուղղահայաց	1,89±0,61	3,33±0,78(P ₁ *)	9,05±1,25(P ₁ *P ₂ *)
Ընդհանուր	6,89±2,03	18,86±2,84(P ₁ *)	51,38±4,80(P ₁ *P ₂ *)
Դեֆեկացիաների քանակ	2,22±1,63	1,08±0,61	1,69±0,40

Նկար 22. Տարբեր շարժողական ակտիվությամբ կենդանիների վարքը բնութագրող ցուցանիշները F_7 թեստում, (n=86) (M±SD)
*p<0,05, P₁–ՑՇԱ համեմատ, P₂– ՄՇԱ համեմատ

Կատարված փորձերը վկայում են, որ կենդանիների մեծ արարելիացիայից (n=86) տարբեր շարժողական ակտիվությամբ

առնետերը թեստավորման արդյունքում բաժանվել են հետևյալ կերպ.

- բարձր շարժողական ակտիվությամբ (ԲՇԱ) առնետները՝ թվով 65, որոնց ընդհանուր շարժողական ակտիվությունը (ԸՇԱ) գերազանցել է 30-ը, բնութագրվել են ծայրամասային (ԾԱ), կենտրոնական (ԿԱ), ուղղահայաց ակտիվության (ՈԻԱ) գումարային բարձր և դեֆեկացիաների համեմատական ցածր մակարդակներով,
- միջին շարժողական ակտիվությամբ (ՄՇԱ) առնետները՝ թվով 12, բնութագրվել են 10-30 ընդհանուր շարժողական ակտիվությամբ,
- ցածր շարժողական ակտիվությամբ (ՑՇԱ) առնետները՝ թվով 9, որոնց ընդհանուր շարժողական ակտիվությունը փոքր է եղել 10-ից, բնութագրվել են ծայրամասային, կենտրոնական, ուղղահայաց ակտիվության գումարային ցածր և դեֆեկացիաների բարձր մակարդակներով (նկ. 22):

Միջին և ցածր շարժողական ակտիվությամբ (ԸՇԱ մինչև 30 միավոր) կենդանիները հետագա հետազոտությունների մեջ չեն ընդգրկվել:

ԲԽԼ թեստում կենդանիների (n=48) վարքի գնահատումը ցույց տվեց, որ ՄՈԼ24-ով մակածված լոկալ իշեմիան ուղեկցվում տազնապի զարգացումով, ընդ որում տազնապը բնութագրող հիմնական ցուցանիշների փոփոխման աստիճանը կախված է իշեմիայի ժամկետներից:

Առյուսակ 5-ում ներկայացված տվյալները վկայում են, որ ՄՈԼ24-ով առնետների մոտ 6-րդ օրը դիտվում է տազնապը բնութագրող հիմնական ցուցանիշների՝ ԲԹ-ում գտնվելու ժամանակի, հետազոտական ակտիվությունը բնութագրող հիմնական ցուցանիշի՝ կենտրոնում գտնվելու ժամանակի, ինչպես նաև շարժողական ակտիվությունը բնութագրող՝ բաց ու փակ թևեր մուտքերի ընդհանուր քանակի վիճակագրորեն նշանակալի ($p < 0,05$) իջեցում էլ ակետային մակարդակի համեմատ: Ինչ վերաբերում է ԲԹ մուտքերի տոկոսին, ապա տազնապը բնութագրող այս ցուցանիշի փոփոխությունը չի կրում վիճակագրորեն նշանակալի բնույթ:

Այս ափսոսվ, ՄՈԼ 24-ից 6 օր հետո նվազում է ԲԹ-ում գտնվելու ժամանակը՝ 71,31%-ով, կենտրոնում գտնվելու ժամանակը 79,22%-ով, ԲԹ մուտքերի տոկոսը՝ 9,44%-ով, ինչպես նաև բաց ու փակ թևեր մուտքերի ընդհանուր քանակը՝ 73,93%-ով՝ ել ակետային մակարդակի համեմատ:

ԲԽԼ թեստում առնետների վարքը բնութագրող ցուցանիշները մեսեդիսի 10 մգ/կգ դեղաչափով ն/ո ներմուծման 6-րդ օրը ($M \pm \sigma_x$, $n=24$)

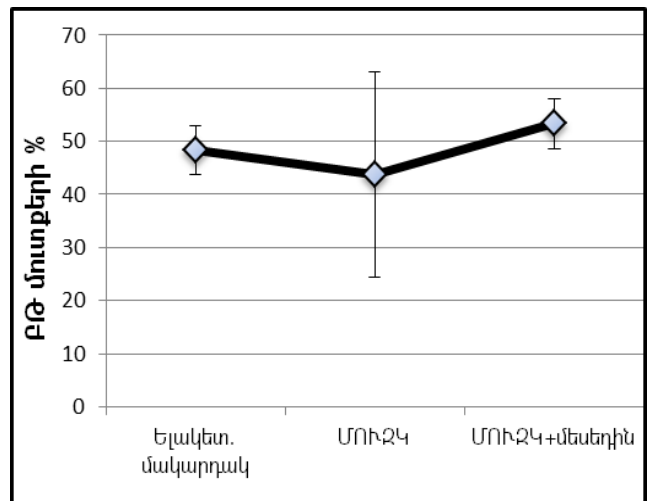
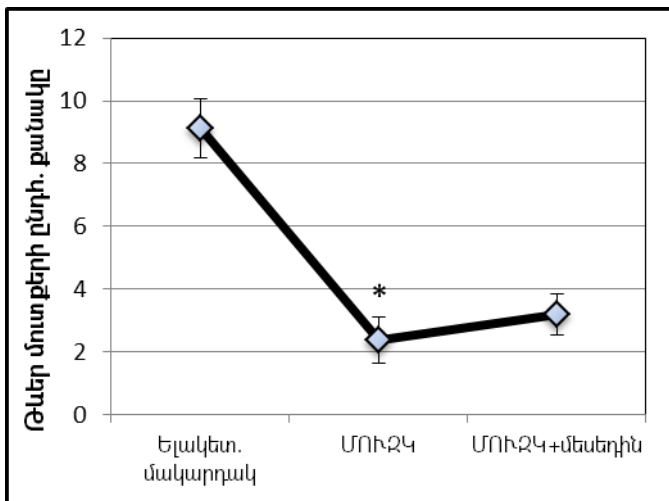
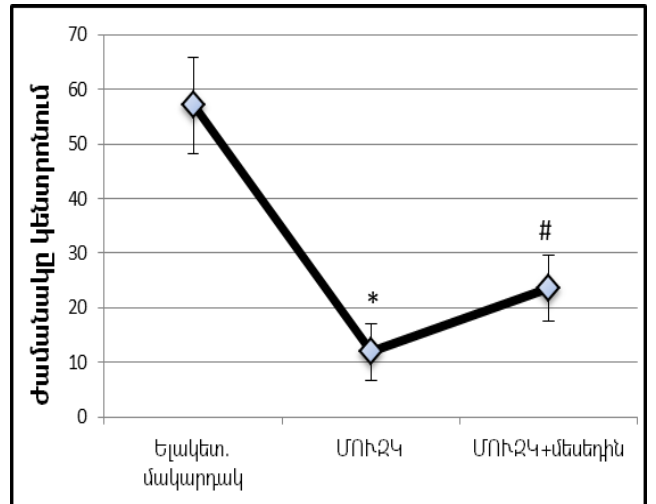
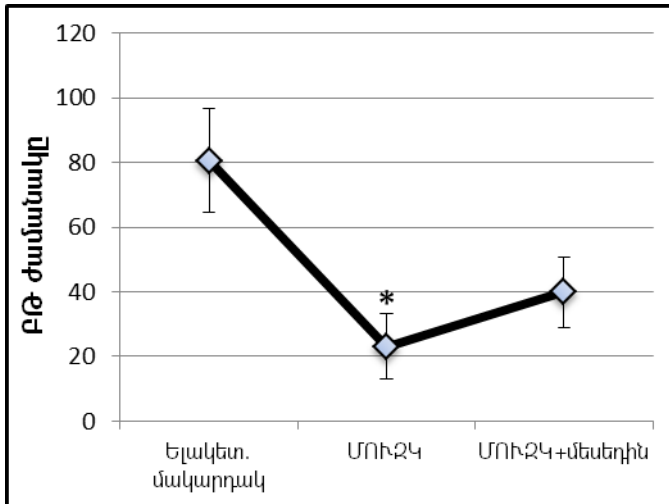
ԲԽԼ ցուցանիշներ	Ելակետային մակարդակ (n=24)	6-րդ օր	
		ՄՈԼ 24 (n=8)	ՄՈԼ 24+մեսեդիս (n=16)
ԲԹ մոլտքերի քանակը	4,33±0,54	1,25±0,61*	1,69±0,35
ԲԹ ժամանակը (վրկ)	80,63±15,97	23,13±9,98*	39,94±10,88
ԲԹ մոլտքերի %	48,31±4,56	43,75±19,46	53,30±4,67
ԲԹ ժամանակի %	26,88±5,32	7,71±3,33*	13,31±3,63
ՓԹ մոլտքերի քանակը	4,79±0,75	1,13±0,24*	1,50±0,40
ՓԹ ժամանակը (վրկ)	162,21±18,01	265,00±14,4*	236,50±13,00 [#]
Ժամանակը կենտրոնում (վրկ)	57,17±8,84	11,88±5,63*	23,56±6,96 [#]
Թներ մոլտքերի ընդհ. քանակը	9,13±0,95	2,38±0,73*	3,19±0,67

$p < 0,05$, p^* - ելակետային մակարդակի համեմատ,

$p^{\#}$ - ՄՈԼ 24-ն համեմատ

ԲԽԼ թեստում կենդանիների վարքի վրա մեսեդիսի ազդեցության դիսպերսիոն վերլուծությունը ցույց տվեց, որ փորձարարական խմբի կենդանիներին (n=16) մեսեդիսի 10 մգ/կգ դեղաչափով օրը 2 անգամ ներորովայնային ներմուծումը ՄՈԼ 24-ից հետո՝ 6 օրվա ընթացքում, թուլացնում է իշեմիայով պայմանավորված տագնապի զարգացումը, ինչի մասին վկայում են ԲԹ գտնվելու ժամանակի՝ 72,68%-ով, կենտրոնում գտնվելու ժամանակի՝ 98,32%-ով, ԲԹ մոլտքերի տոկոսի՝ 21,83%-ով, ինչպես նաև բացուցիկ թներ մոլտքերի ընդհանուր քանակի՝ 34,03%-ով բարձրացումը՝ ՄՈԼ 24-ն համեմատ:

ՄՈՒՉԿ-ն 6-րդ օր



Նկար 23. Մետեդինի ազդեցությունը ԲԽԼ թեստում առնետների վարքը բնութագրող ցուցանիշների վրա 10 մգ/կգ դեղաչափով ն/ո ներմուծման 6-րդ օրը (n=24) ($M \pm \sigma_x$), $p < 0,05$,
 p^* - ելակետային մակարդակի համեմատ, $p^\#$ - ՄՈՒՉԿ-ն համեմատ

Ընդ որում, ստացված տվյալները ցույց են տալիս, որ մետեդինի ներմուծումը ՄՈՒՉԿ-ից հետո՝ 6 օրվա ընթացքում, ավելի արտահայտված ազդում է տագնապածին և հետազոտական վարքը բնութագրող գործոնների վրա՝ բերելով ԲԹ-ում և կենտրոնում գտնվելու ժամանակների բարձրացման՝ ՄՈՒՉԿ-ն համեմատ: Ինչ վերաբերում է շարժողական ակտիվությունը բնութագրող ցուցանիշին՝ բացույթանաբար մուտքերի ընդհանուր քանակին, ապա դրա փոփոխությունը իշեմիայի տվյալ ժամկետում նախորդ

ցուցանիշների համեմատությունը է պլեյ ի թույլ արտահայտված (նկ. 23):

Իշեմիայի ժամանակի երկարաձգումը մինչև 12 օր՝ տազնապը բնութագրող ցուցանիշներից առավել արտահայտված փոփոխությունների է ենթարկվում բաց թներ մուտքերի տոկոսը, որը ելակետային արժեքին զիջում է 20,28%-ով, մինչդեռ ինչպես նշվեց ՄՈՒ 24-ն 6-րդ օրը այդ ցուցանիշը կազմում էր 9,44%:

Աղյուսակ 6

ԲԽԼ թեստում առնետների վարքը բնութագրող ցուցանիշները մեստեդինի 10 մգ/կգ դեղաչափով ն/ո ներմուծումից 12 օր հետո (M±σ, n=24)

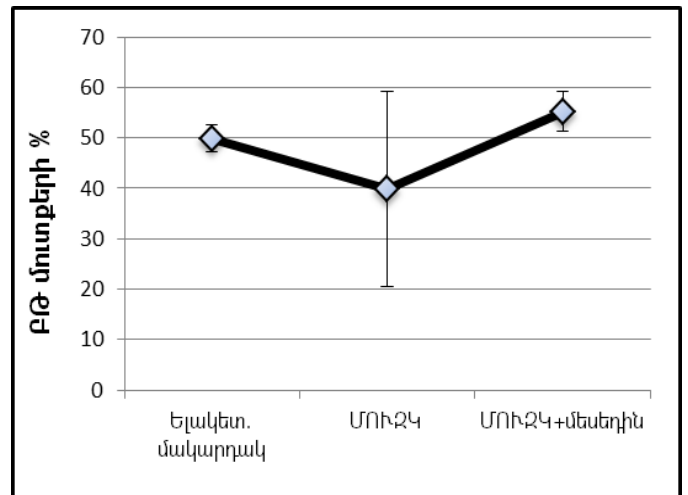
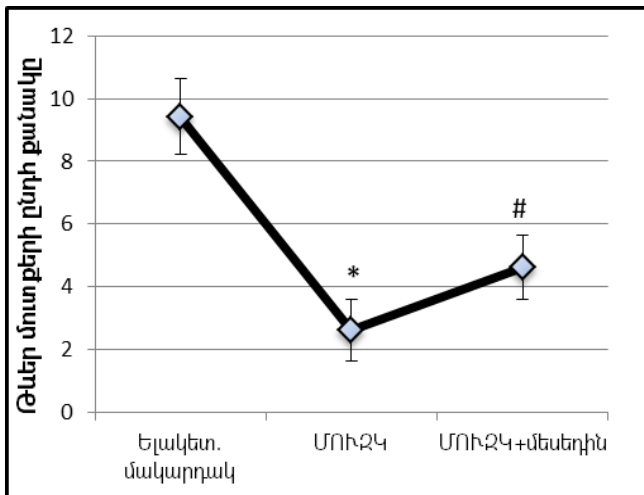
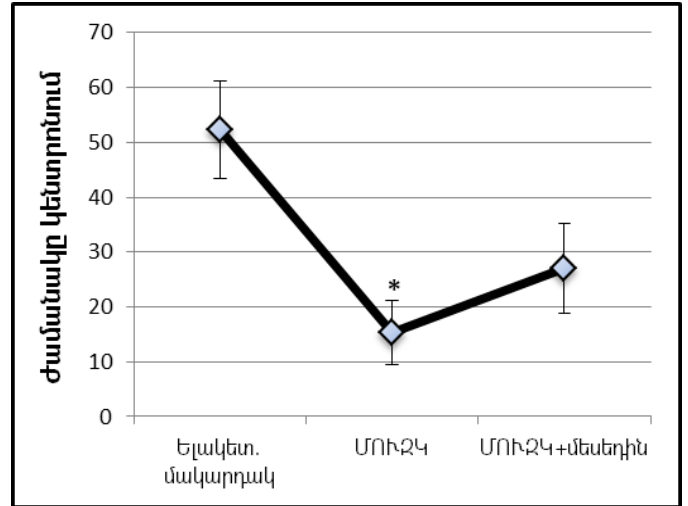
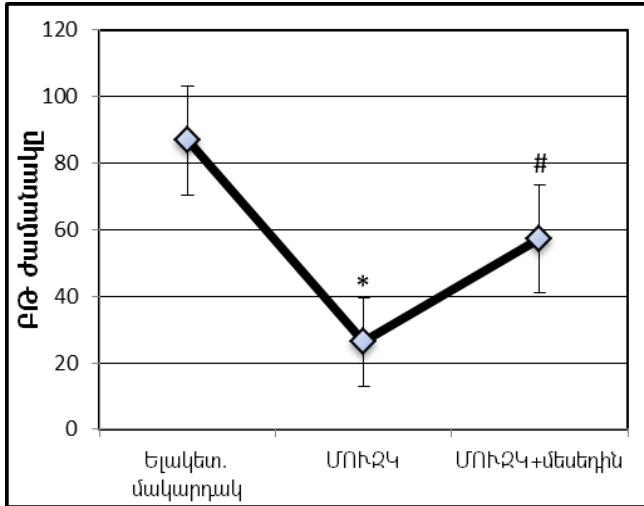
ԲԽԼ ցուցանիշներ	Ելակետային մակարդակ (n=24)	12-րդ օր	
		ՄՈՒ 24 (n=8)	ՄՈՒ 24+մեստեդին (n=16)
ԲԹ մուտքերի քանակը	4,67±0,59	1,25±0,72*	2,56±0,62 [#]
ԲԹ ժամանակը (վրկ)	86,75±16,29	26,25±14,52*	57,06±16,89 [#]
ԲԹ մուտքերի %	49,91±2,68	39,79±19,33	55,26±3,83
ԲԹ ժամանակի %	28,92±5,43	8,75±4,84*	19,02±5,63 [#]
ՓԹ մուտքերի քանակը	4,75±0,7	1,38±0,52*	2,06±0,55
ՓԹ ժամանակը (վրկ)	160,88±15,95	258,50±18,03*	215,94±21,05 [#]
Ժամանակը կենտրոնում (վրկ)	52,38±8,88	15,25±5,82*	27,0±8,19
Թներ մուտքերի ընդհ. քանակը	9,42±1,20	2,63±0,98*	4,63±1,12 [#]

p<0,05 p - ելակետային մակարդակի համեմատ, p[#] - ՄՈՒ 24-ն համեմատ*

ԲԽԼ-ում կենդանիների վարքը բնութագրող մյուս ցուցանիշների փոփոխությունները կրում են հետևյալ ուղղվածությունը՝ նշված ժամանակահատվածում նվազում է ԲԹ-ում գտնվելու ժամանակը 69,74%-ով, կենտրոնում գտնվելու ժամանակը՝ 70,89%-ով, բաց ու փակ թներ մուտքերի ընդհանուր քանակը՝ 72,1%-ով՝ ելակետային մակարդակի համեմատ: Ընդ որում, ԲԹ-ում և

կենտրոնում գտնվել ու ժամանակների և բաց ու փակ թւեր մուտքերի ընդհանուր քանակի իջեցումը կրում է վիճակագրորեն նշանակալի բնույթ ($p < 0,05$) (աղ. 6):

ՄՈՒՉԿ-ն 12-րդ օր



Նկար 24. Մետեդինի ազդեցությունը ունի ԲԽԼ թեստում մառնետների վարքը բնութագրող ցուցանիշների վրա 10 մգ/կգ դեղաչափով ն/ո ներմուծման 12-րդ օրը ($n=24$) ($M \pm \sigma_x$),

*- $p < 0,05$ էլակետային մակարդակի համեմատ, #- $p < 0,05$ ՄՈՒՉԿ-ն համեմատ

Մետեդինի 10մգ/կգ դեղաչափով օրը 2 անգամ ն/ո ներմուծումը ՄՈՒՉԿ-ից հետո՝ 12 օրվա ընթացքում, ուղեկցվել է կենդանիների վարքը բնութագրող բոլոր ցուցանիշների մեծացմամբ: Այսպես, գրանցվել է ԲԹ-ում գտնվել ու ժամանակի 117,37%-ով, ինչպես նաև բաց ու փակ թւեր մուտքերի ընդհանուր քանակի 76,05%-ով վիճակագրորեն նշանակալի ($p < 0,05$) բարձրացում՝ ՄՈՒՉԿ-ն համեմատ:

Ինչ վերաբերում է ԲԹ մուտքերի տոկոսին և կենտրոնում գտնվելու ժամանակին, ապա այս ցուցանիշները ՄՈՒԶԿ-ն համեմատ բարձրացել են 38,88%-ով և 77,05%-ով համապատասխանաբար, որոնք սակայն չեն կրել վիճակագրորեն նշանակալի բնույթ (աղ. 6, նկ. 24):

Այսպիսով, իրականացված հետազոտությունների արդյունքները վկայում են, որ ՄՈՒԶԿ-ն պայմաններում տազնապի զարգացումը հիմնականում ձևավորվում է իշեմիայի 6-րդ օրը և մինչև իշեմիայի 12-րդ օրը շարունակում է պահպանվել գրեթե նույն մակարդակի: Իսկ մեսենդիների տազնապամարիչ ազդեցության հետազոտության արդյունքները մատնանշում են, որ պրեպարատը կանխում է միջին ուղեղային զարկերակի կապումով մակածված տազնապը և որոշակիորեն նվազեցնում է շարժողական ակտիվության անկումը, ինչն առավել արտահայտված է իշեմիայի ավելի ուշ ժամկետներում:

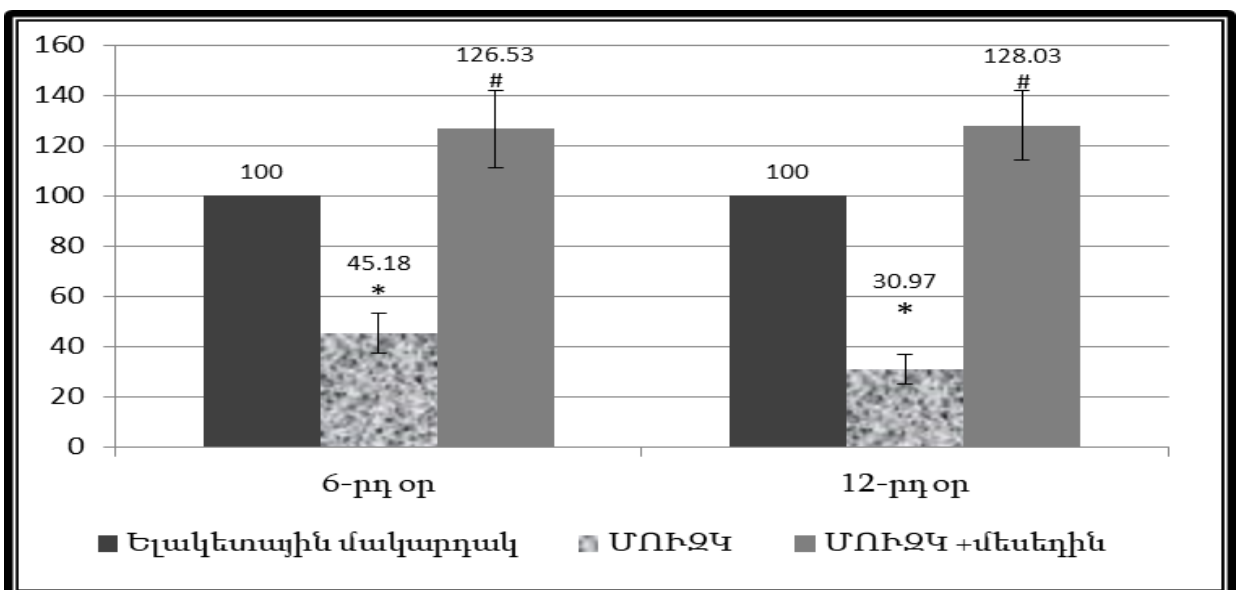
3.5. Գլխուղեղի տեղային իշեմիայով պայմանավորված շարժողական կոորդինացիայի խանգարումների կանխումը մեսենդինով

Գլխուղեղի լուկալ իշեմիկ տեղաշարժերի կարևոր ցուցանիշ են շարժողական կոորդինացիայի խանգարումները: Պարզաբանված է, որ կաթվածով հիվանդների 60%-ի մոտ դիտվում է շարժողական կողմնորոշման խանգարումներ, ընդ որում դրանց արտահայտվածության աստիճանը կախված է իշեմիկ օջախի տեղակայումից և մեծություներից (Hatem S.M. et al., 2016): Փորձարարական հետազոտություններում ևս ցույց է տրված, որ միջին ուղեղային զարկերակի ձախակողմյան կապման մոդելում գրանցվում են կենդանիների շարժողական կոորդինացիայի խանգարումներ: Ըստ գրականության տվյալների՝ կրծողների միջին ուղեղային զարկերակի միակողմանի պերմանենտ կապումով մակածված կոորդինացիայի խանգանումները ոչ միայն պահպանվում են երկար ժամանակահատվածի ընթացքում (մեկ ամսից մինչև երեք ամիս), այլ նաև ունեն խորանալու հակում (Borlongan C.V. et al., 1995):

Վերը նշվածը հիմք հանդիսացավ լուկալ իշեմիայի պայմաններում ուսումնասիրել մեսենդինի շարժողական կոորդինացիայի խանգարումները կանխելու ունակությունը:

Ձախ միջին ուղեղային զարկերակի կապումով պայմանավորված շարժողական ֆունկցիայի խանգարումների գնահատման համար առնետների շարժողական կոորդինացիան ուսումնասիրվել է «Պտտվող ձող» թեստում: Կենդանիների կոորդինացիան գնահատվել է պտտվող ձողի վրա նրանց պահվելու ունակությամբ և քանակապես արտացոլվել է մինչև կենդանու ընկնելը գրանցված պահվելու լատենտ ժամանակով (վայրկյաններով) (ՊԼԺ):

Շարժողական կոորդինացիայի խանգարումները բնութագրող ցուցանիշը՝ պտտվող ձողի վրա կենդանու պահվելու լատենտ ժամանակահատվածը գրանցվել է ինչպես ինտակտ առնետների մոտ, այնպես էլ միջին ուղեղային զարկերակի կապման 6-րդ և 12-րդ օրերին: Ինչպես ցույց են տվել հետազոտության արդյունքները, միջին ուղեղային զարկերակի կապումը հետազոտվող ժամկետներում ուղեկցվում է շարժողական կոորդինացիայի խանգարմամբ (նկ. 25): Այսպես, ՄՈՒԶԿ-ն 6-րդ օրը դիտվում է պտտվող ձողի վրա իշեմիզացված կենդանիների (n=16) պահվելու լատենտ ժամանակահատվածի նվազում 54,82±8,1%-ով ինտակտ կենդանիների խմբի համեմատ: ՄՈՒԶԿ-ն 12-րդ օրը նկատվող փոփոխությունները կրում է ինավելի արտահայտված բնույթ և գրանցվել է պտտվող ձողի վրա իշեմիզացված կենդանիների պահվելու լատենտ ժամանակահատվածի 69,03±5,8%-ով նվազում՝ ինտակտ կենդանիների խմբի համեմատ:



Նկար 25. Մեսեդիսի ազդեցութիւնը առնետների շարժողական կոորդինացիայի վրա «Պտտվող ձող» թեստում մ ՄՈՒՉԿ-ով մակածված կաթվածի 6-րդ և 12-րդ օրերին 10 մգ/կգ դեղաչափով ն/ո ներմուծման պայմաններում, (n=40) ($M \pm \sigma_x$), * - $p < 0,05$ էլ ակետային մակարդակի համեմատ, # - $p < 0,05$ ՄՈՒՉԿ-ն համեմատ

«Պտտվող ձող» թեստում կենդանիների շարժողական կոորդինացիայի վրա մեսեդիսի ազդեցության վերլուծությունը ցույց տվեց, որ փորձարարական խմբի կենդանիներին (n=24) մեսեդիսի 10 մգ/կգ դեղաչափով օրը 2 անգամ ներորովայնային ներմուծումը ՄՈՒՉԿ-ից հետո՝ 6 օրվա ընթացքում, ուղեկցվում է պտտվող ձողի վրա կենդանիների պահվելու լատենտ ժամանակահատվածի միջին արժեքի մեծացմամբ, որը կազմել է էլ ակետային մակարդակի 126,53%-ը և վիճակագրորեն նշանակալի տարբերվել է իշեմիզացված խմբի կենդանիների նույն ցուցանիշից՝ գերազանցելով այն 2,8 անգամ:

Մեսեդիսի 10 մգ/կգ դեղաչափով օրը 2 անգամ ներորովայնային ներմուծման երկարաձգումը ՄՈՒՉԿ-ից հետո մինչև 12 օր չի ուղեկցվել կենդանիների պտտվող ձողի վրա պահվելու լատենտ ժամանակահատվածի միջին արժեքի էական փոփոխությամբ 6-րդ օրվա համեմատ և կազմել է էլ ակետային արժեքի 128,03%-ը՝ գերազանցելով իշեմիզացված խմբի կենդանիների նույն ցուցանիշը մոտ 4 անգամ:

Հատկանշական է, որ իշեմիկ խանգարումները ուղեկցվել են ոչ միայն պտտվող ձողի վրա կենդանիների պահվելու լատենտ ժամանակահատվածի փոփոխություններով, այլ նաև ՊԼԺ-ի տարբեր ցուցանիշով կենդանիների տոկոսային հարաբերակցության փոփոխությամբ:

Աղյուսակ 7

Պտտվող ձողի վրա պահվելու լատենտ ժամանակահատվածի տարբեր ցուցանիշներով իշեմիզացված կենդանիների տոկոսային հարաբերակցությունը (n=16) ՄՈՒՉԿ-ն 6-րդ և 12-րդ օրերին

Ժամանակ (վրկ)	Էլ ակետային մակարդակ	ՄՈՒՉԿ	
		6-րդ օր	12-րդ օր
T < 90	62,50 %	75,00 %	81,25 %
90 < T < 180	12,5 %	25,00 %	18,75 %

180 < T < 300	25,00 %	0,00 %	0,00 %
T > 300	0,00 %	0,00 %	0,00 %

Այսպես, ՄՈՒԶԿ-ն 6-րդ և 12-րդ օրերին ՊԼԺ-ի մինչև 90 վրկ ցուցանիշով կենդանիների քանակը աճել է ելակետային քանակի համեմատ, իսկ 180 վրկ բարձր ցուցանիշով կենդանիներ չեն գրանցվել ոչ 6-րդ, ոչ էլ 12-րդ օրերին (աղ. 7)

Աղյուսակ 8

Պտտվող ձողի վրա պահվելու լատենտ ժամանակահատվածի տարբեր ցուցանիշներով կենդանիների (փորձարարական խմբի) տոկոսային հարաբերակցությունը (n=24) ՄՈՒԶԿ-ն 6-րդ և 12-րդ օրերին

Ժամանակ (վրկ)	Ելակետային մակարդակ	ՄՈՒԶԿ+մեսեդիս	
		6-րդ օր	12-րդ օր
T < 90	29,17 %	16,67 %	20,83 %
90 < T < 180	20,83 %	33,33 %	20,83 %
180 < T < 300	20,83 %	12,50 %	16,67 %
T > 300	29,17 %	37,50 %	41,67 %

Մեսեդիսի ներմուծման 6-րդ և 12-րդ օրերին ՊԼԺ-ի մինչև 90 վրկ ցուցանիշով կենդանիների քանակը նվազել է ելակետային քանակի համեմատ, իսկ 300 վրկ բարձր ցուցանիշով կենդանիների քանակը աճել է, որն առավել արտահայտված բնույթ է կրել 12-րդ օրը՝ 1,6 անգամ գերազանցելով ելակետային քանակին (աղ. 8):

Այսպիսով, ստացված տվյալները վկայում են, որ մեսեդիսը ոչ միայն կանխում, այլ նաև բարելավում է առնետների գլխուղեղի լոկալ իշեմիկ խանգարումներով պայմանավորված շարժողական կոորդինացիայի խանգարումները հետազոտման բոլոր ժամկետներում:

3.6. Մեսեդիսի՝ գլխուղեղի տեղային իշեմիայով մակածված հիշողության կորուստը կանխելու ու նակույթ ունը

Իշեմիկ խանգարումների դեղաբանական համուղղման համար փորձարկվող միջոցների արդյունավետության կարևոր ցուցանիշներ են հանդիսանում ուղեղի արյան շրջանառության, նյութափոխանակության և կառուցվածքային տեղաշարժերի հետմեկ-

տեղ կլինիկական հետիշտմիկ դրսևորումների գնահատումը: Գլխուղեղի կաթվածը ուղեկցող երկրորդային փոփոխությունները հանդիսանում են նեյրոքիմիական, անոթային և մորֆոլոգիական գործընթացների հետաձգված հետևանք:

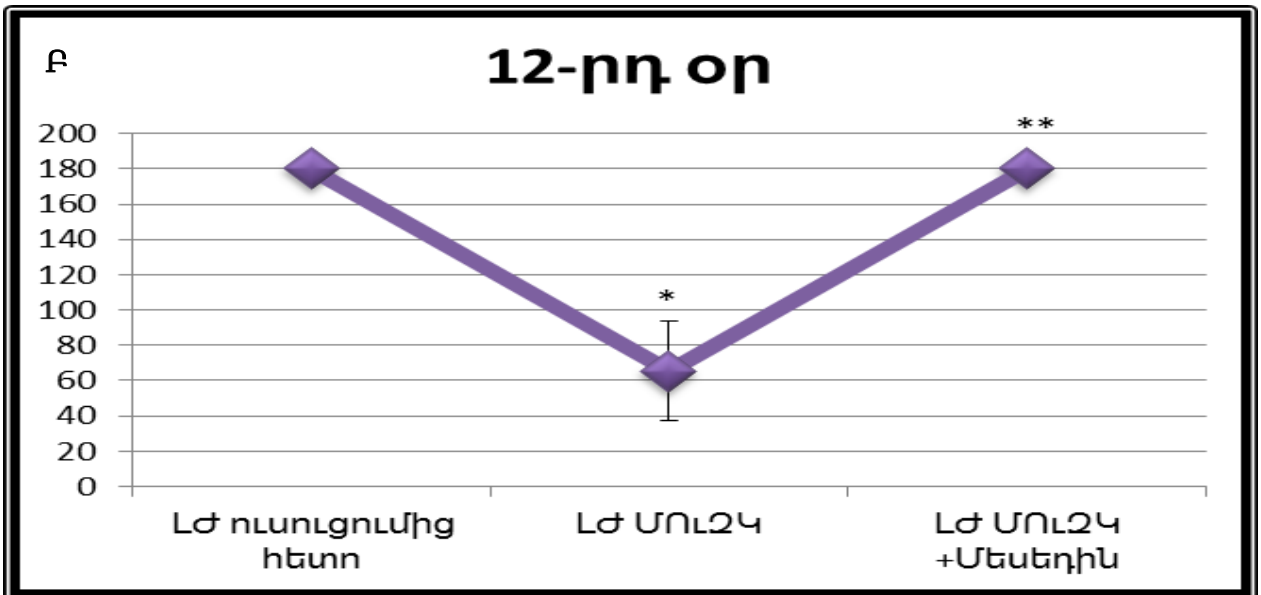
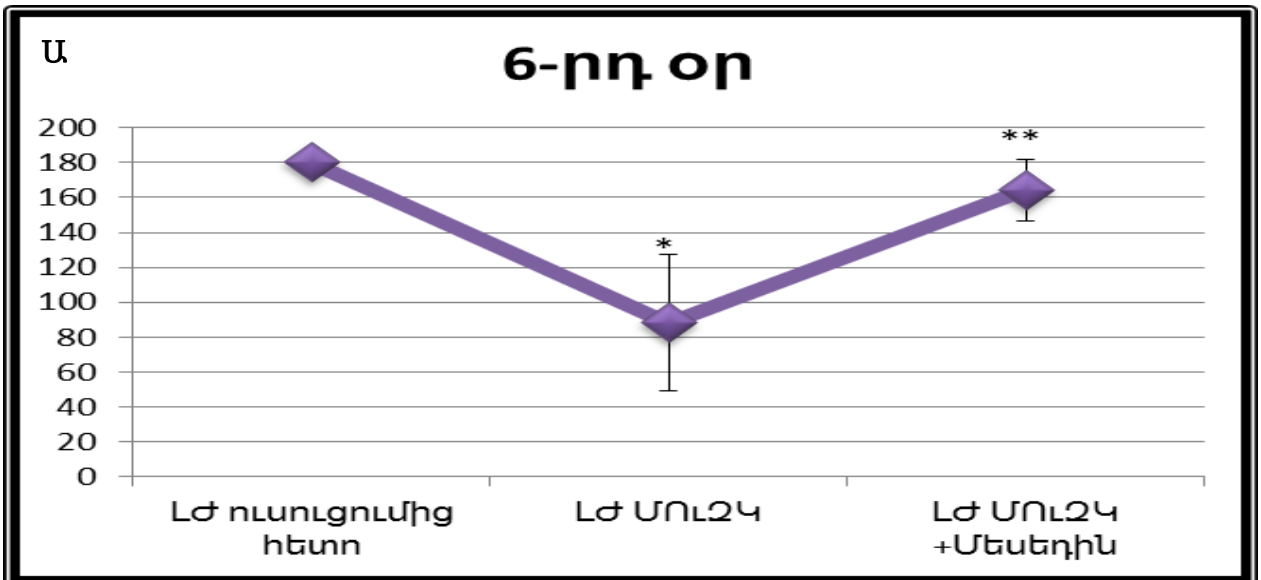
Գլխուղեղի լոկալ իշտմիկ խանգարումների կարևորագույն հետևանքներից են հանդիսանում ճանաչողական խանգարումները՝ հիշողության կորուստը և ուսուցման գործընթացի թուլացումը (Al-Qazzaz N.K. et al., 2014; Elgh E. et al., 2019; Wang C.J. et al., 2019), որոնց ուսումնասիրությունը հնարավորություն է տալիս գնահատել ու հետազոտվող միջոցների արդյունավետությունը (Semple B.D. et al., 2015): Հիշողության և ուսուցման գործընթացների, ինչպես նաև հուզականության և սթրեսային ռեակցիաների կարգավորման հիմնական պատասխանատուն հանդիսանում է հիպոկամպը, որը ճանաչված է իշտմիայի հանդեպ ընտրողական խոցելի կառուցվածք (Zhang T.Y. et al., 2018; Akinyemi R.O., et al; 2017): Հետազոտությունները ցույց են տվել, որ իշտմիկ կաթվածը բերելով հիպոկամպի ֆունկցիոնալ խանգարմանը՝ նպաստում է հիշողության թուլացմանը (Woitke F. et al., 2017; Karimian N. et al., 2018):

Կրծողների մոտ փորձարարական իշտմիայի պայմաններում ճանաչողական ֆունկցիաների գնահատման առավել պարզ, ինֆորմատիվ և լայնորեն կիրառվող մեթոդ է պասիվ խուսափման պայմանական ռեֆլեքսի մշակումը: Մեթոդի հիմքում ընկած է կրծողների՝ ավելի մոթ տարածքներ գերադասելու բնական նախապատվությունը: Հիշողության հետքի ձևավորման ցուցանիշ է լատենտ ժամանակը, որի ընթացքում կենդանին չի մտնում մոթ խցիկ հաջորդ կրկնվող թեստավորումների ժամանակ:

Ինչպես վկայում են կատարված հետազոտության արդյունքները, կենդանիների (n=38) մոտ մինչ պասիվ խուսափման պայմանական ռեֆլեքսի մշակումը առնետների մոթ խցիկ մտնելու լատենտ ժամանակը կազմել է $16,71 \pm 3,86$ վրկ: Հիշողության հետքի ամրագրումը ստուգվել է պայմանական ռեֆլեքսի մշակումից 24 ժամ հետո: Քանի որ ռեֆլեքսը համարվում է մշակված, երբ կենդանիները 180 վայրկյանի ընթացքում չեն մտնում մոթ խցիկ, ապա հետագա փորձերում ընդգրկվել են միայն այն կենդանիները, որոնց մոթ

խցիկ մտնել ու լ ատենտժամանակը հավասար է եղել կամ գերազանցել է նշված ցուցանիշը: Չետագա հետազոտությունների համար ընտրված կենդանիների մոտ հիշողության հետքը ստուգվել է ՄՈՒԶԿ-ն 6-րդ և 12-րդ օրերը՝ չափելով մինչև մոլթ խցիկ մտնելը, բաց հարթակի վրա գտնվել ու լ ատենտժամանակը:

Չետագոտության արդյունքները ցույց են տվել, որ ՄՈՒԶԿ-ով մակածված լոկալ իշեմիայի 6-րդ օրը իշեմիզացված կենդանիները (n=12) մոլտք են գործել մոլթ խցիկ՝ լոլսավոր հարթակի վրա տեղադրել ու ց 88,33±38,81 վրկ հետո: Նշված ցուցանիշը ավելի արտահայտված նվազել է ՄՈՒԶԿ-ն 12-րդ օրը՝ կազմելով 65,42±28,43 վրկ, ինչը վկայ ու մ է հիշողության հետքի խանգարման խորացման մասին իշեմիայի երկարաձգմանը զուգընթաց:

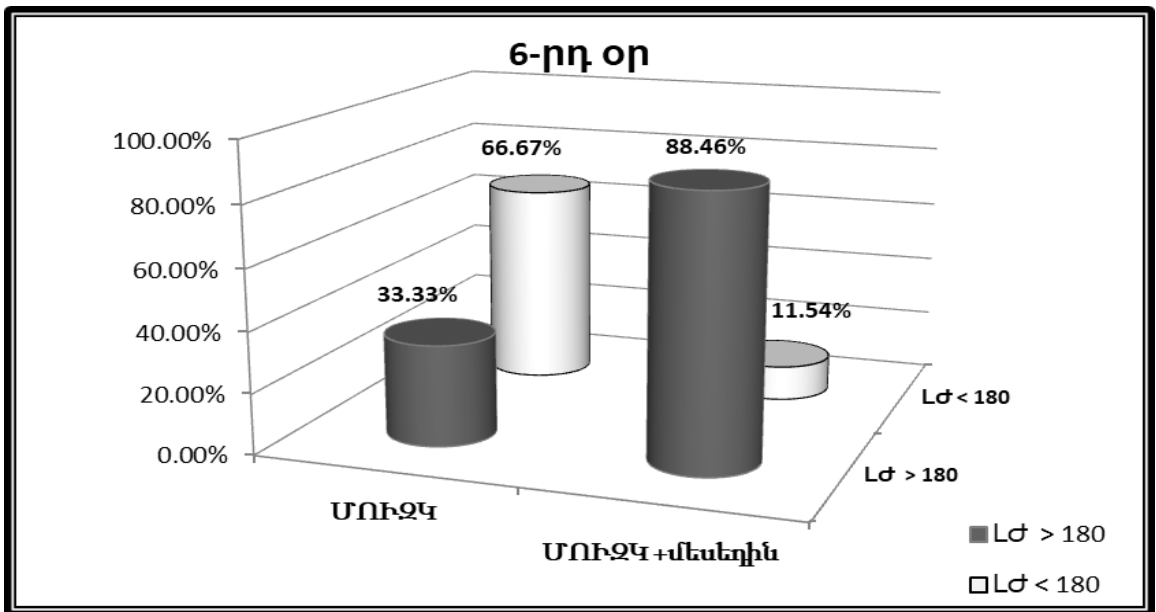


Նկար 26. Մեսեդիևի ազդեցությունը առնետների հիշողության վրա ՊԽՊԹ թեստում ՄՈՒՉԿ-ով մակածված կաթվածի պայմաններում: Ա- 6-րդ օրը, Բ -12-րդ օրը, *-p<0,01 ել ակետային ցուցանիշի համեմատ, **-p<0,01 ՄՈՒՉԿ-ն համեմատ ($M \pm \sigma_x$)

Փաստորեն ՄՈՒՉԿ-ն թե 6-րդ, թե 12-րդ օրերը գրանցվում են հիշողության հետքի պահպանման խանգարումներ: Ստացված արդյունքները համահունչ են գրականության տվյալների հետ, համաձայն որոնց գլխուղեղի իշեմիկ խանգարումները բերում են հիշողության հետքի զգալի խանգարման, ինչը դրսևորվում է պասիվ խուսափման պայմանական ռեֆլեքս թեստում և առենտ ժամանակահատվածի նշանակալի իջեցումով (Африкян Ш.Г. и соавт., 2013):

Մեսեդիևի 10 մգ/կգ դեղաչափով օրը 2 անգամ ն/ո ներմուծումը (n=26) ուղեկցվում է և առենտ ժամանակի բարձրացմամբ ՄՈՒՉԿ-ով մակածված և ոկալ իշեմիայի ինչպես 6-րդ օրը՝ կազմելով 164,23±17,7 վրկ (նկ. 26Ա), այնպես էլ 12-րդ օրը՝ կազմելով 180 վրկ, ինչը մատնանշում է, որ երկարատև մեսեդիև կիրառելու պայմաններում բոլոր փորձարկված կենդանիների մոտ և իովին կանխվում է հիշողության կորուստը (նկ. 26Բ):

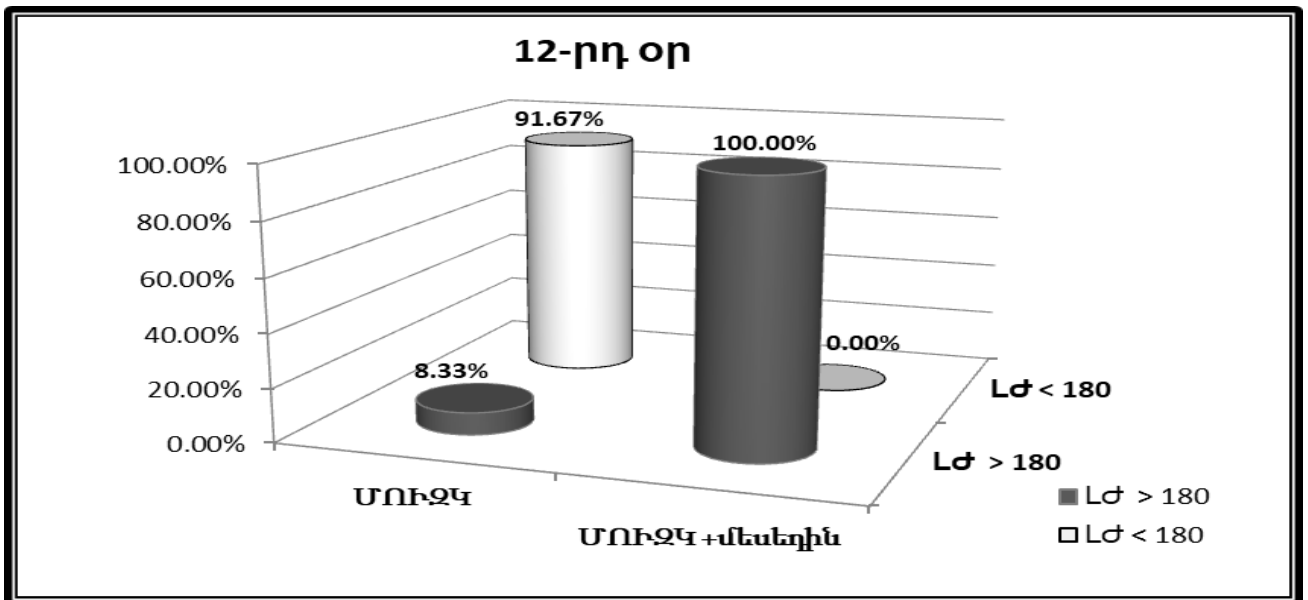
Հատկանշական է, որ իշեմիկ խանգարումները ուղեկցվել են ոչ միայն և առենտ ժամանակահատվածի նվազումով, այլ նաև ռեֆլեքսի և իարժեք ձևավորմամբ՝ 180 վրկ բարձր ԼԺ-ով կենդանիների տկոսային հարաբերակցության փոփոխությամբ: Այսպես, ՄՈՒՉԿ-ն 6-րդ օրը մոթե խցիկ մտել է իշեմիզացված կենդանիների 66,67%, իսկ 12-րդ օրը դրանց զգալի մեծամասնությունը՝ 91,67%-ը (նկ. 27, նկ. 28)



Նկար 27. Մենսեդիկների (10 մգ/կգ, ն/ո) ազդեցությունը նրա հիշողության վրա (արտահայտված՝ հիշողությունը պահպանած կենդանիների թվով)

ՊԽՊՌ թեստում ՄՈՒԶԿ-ով մակածված կաթվածի 6-րդ օրը:

Հարկ է նշել, որ մենսեդիկների 10 մգ/կգ դեղաչափով օրը 2 անգամ ներորոպայնային ներմուծումից հետո, հետազոտվող ժամկետներում 180 վրկ բարձր և ցածր լատենտ ժամանակահատվածով կենդանիների տոկոսային հարաբերակցությունը նույնպես փոխվել է և նշանակալի տարբերվել արեպարատ չստացող ՄՈՒԶԿ-ով խմբի կենդանիների համապատասխան ցուցանիշներից (նկ. 27, նկ. 28): Փաստորեն, մենսեդիկների 10 մգ/կգ դեղաչափով օրը 2 անգամ ներորոպայնային ներմուծման 6-րդ օրը կենդանիների զգալի մեծամասնությունը (88,46%) չի մտել մութխցիկ: Հատկանշական է, որ մենսեդիկների ներմուծման 12-րդ օրը չեն գրանցվել 180 վրկ ցածր լատենտ ժամանակահատվածով կենդանիներ, ինչը վկայում է նրանց մոտ հիշողության հետքի պահպանման մասին:



Նկար 28. Մեսեդինի (10 մգ/կգ, ն/ո) ազդեցութեանը հիշողութեան վրա (արտահայտված՝ հիշողութեանը պահպանած կենդանիների թվով) ՊԽՊԻ թեստում մՄՈՒԶԿ-ով մակածված կաթվածի 12-րդ օրը

Այս ախտով, կենդանիների հիշողութեան, վարքի և շարժողական կոորդինացիայի վրա մեսեդինի ազդեցութեան ուսումնասիրութեան ներքո վկայում են, որ իշեմիայի պայմաններում դիտվող արեպարատի բարենպաստ ազդեցութեանը ուղեղի արյան շրջանառութեան, նյութափոխանակութեան և կառուցվածքային տեղաշարժերի վրա արտացոլվում է վերջինիս ազդեցութեամբ առնետների շարժողական և հետազոտական ակտիվութեան թուլացման, տագնապի զարգացման, շարժողական կոորդինացիայի անկման, ինչպես նաև հիշողութեան խանգարումների կանխումով:

ԱՄՓՈՓՈՒՄ

Լոկալ իշեմիկ խանգարումների ժամանակակից դեղաբանական համուղղման վերլուծութեանը վկայում է, որ փորձարարական պայմաններում ապացուցված արդյունավետութեամբ շատ քիչ միացութեաններ են ցուցաբերում նույն ազդեցութեանը կլինիկական պայմաններում: Այս առումով մեծ ուշադրութեան են արժանի հակահիպոքսանտային և հակաօքսիդանտային ազդեցութեամբ օժտված դեղերը, որոնք ապացուցել են իրենց արդյունավետութեանը հատկապես հետիշեմիկ խանգարումների՝

տագնաափի և դեպրեսիայի, հիշողության կորստի և ուսուցման գործընթացի խափանման, ինչպես նաև շարժողական կոորդինացիայի շտկման գործընթացում (Кухтевич И.И. и соавт., 2015): Նման ազդեցությամբ դեղերի կիրառումը կարևորվում է՝ հաշվի առնելով ժամանակակից նյարդաբուժության ոչ միայն կաթվածից մահացությունը նվազեցնելու հիմնահարցը, այլ նաև կաթվածով հիվանդների կյանքի որակի բարելավումը:

Ուղեղանոթային ակտիվությամբ օժտված նոր հակահիպոքսանտների որոնման հարցում մեր ընտրությունը կանգ առավ Օրգանական և դեղագործական քիմիայի գիտատեխնոլոգիական կենտրոնում սինթեզված հակահիպոքսանտային ազդեցությամբ օժտված նոր α_2 -ադրենապաշարիչ՝ մեստեդինի (2-(2-մեթիլամինո-4-թիազոլիլ)-1,4-բենզոդիօքսանի հիդրոքլորիդ) ուսումնասիրության վրա: Մեստեդինը հանդիսանում է ալֆա ադրենապաշարիչ և օժտված է հակահիպոքսանտային և հակաագրեգանտային ազդեցություններով (Ширинян Э.А. и соавт., 2003):

Վերը նշվածը հիմք հանդիսացավ ուսումնասիրելու մեստեդինի ազդեցությունն ուղեղանոթային և լոկալ իշեմիկ խանգարումներով պայմանավորված վարքային փոփոխությունների վրա փորձարարական պայմաններում: Այս նպատակով ուսումնասիրվել են մեստեդինի ազդեցությամբ առնետների տեղային արյան շրջանառության տեղաշարժերը, զարկերակային ճնշման փոփոխությունները, ինչպես նաև լոկալ իշեմիկ խանգարումներով պայմանավորված ուղեղային հյուսվածքի կառուցվածքային տեղաշարժերը և դրանցով պայմանավորված վարքային և ֆունկցիոնալ փոփոխությունները:

Մեստեդինի արդյունավետության գնահատումը ուղեղի տեղային արյան շրջանառության վրա՝ աՇԲ24-ով մակածված խանգարման պայմաններում, լազեր-դոպլերային հոսքաչափի օգնությամբ ցույց է տրվել, որ աջ ընդհանուր քնային զարկերակի կապումը ուղեկցվում է իսպիլատերալ կիսագնդի գագաթքունքային հատվածում տեղային արյան շրջանառության վիճակագրորեն նշանակալի իջեցմամբ $24,67 \pm 2,79\%$ -ով՝ ելակետային մակարդակի համեմատ: Նշված պայմաններում պրեպարատի 10մգ/կգ դեղաչափով

Ներդրովայնային ներմուծումից 25ր անց գրանցվել է ՌԻՏԱՇ-ն վիճակագրորեն նշանակալի բարձրացում, որն իր առավելագույն արժեքին է հասել պրեպարատի ներմուծումից 60 րոպե հետո՝ հասնելով գրեթե ելակետային մակարդակին: Մեսեդիսի 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 աՇԲ24-ն պայմաններում ՌԻՏԱՇ-ն մակարդակը միջինում կազմել է ելակետային արժեքի 73,70±3,88%-ը, մեսեդիսի ներմուծումից հետո առաջին իսկ րոպեներից (առաջին 15 րոպեի ընթացքում) 66,67% կենդանիների մոտ գրանցվել է ուսումնասիրվող ցուցանիշի կայուն աստիճանական բարձրացում: Մեսեդիսի ներմուծման 20-րդ րոպեից սկսած գրանցվել է ՌԻՏԱՇ-ն վիճակագրորեն նշանակալի բարձրացում, որն իր առավելագույն արժեքին է հասել դիտարկման 60-րդ րոպեին՝ վերականգնելով խաթարված արյան շրջանառությունը մինչև ՌԻՏԱՇ-ն ելակետային մակարդակ:

Հատկանշական է, որ մեսեդիսի վերոհիշյալ ազդեցությունը կախված չէ համակարգային զարկերակային ճնշման տատանումներից, ինչի մասին վկայում են «Tail-cuff» մեթոդով գրանցված սիստոլիկ, դիաստոլիկ զարկերակային ճնշումների և սրտի կծկման հաճախականության արժեքները, որոնք մեսեդիսի 10մգ/կգ դեղաչափով ներդրովայնային միանվագ ներմուծման պայմաններում չեն ենթարկվել որևէ շոշափելի փոփոխության:

Մեսեդիսի բացահայտված ուղեղանոթային ակտիվությունը հիմք հանդիսացավ ուսումնասիրելու պրեպարատի՝ լուկալ իշեմիկ խանգարումներով պայմանավորված կառուցվածքային տեղաշարժերը և դրանց հետևանքով զարգացող հիշողության ու ուսուցման գործընթացների թուլացումը, ինչպես նաև վարքային խանգարումները կանխելու հատկությունը:

Կենդանիների գլխուղեղի կտրվածքների մորֆոլոգիական հետազոտության արդյունքները ցույց տվեցին, որ մեսեդիսը օժտված է լուկալ իշեմիկ խանգարումներով պայմանավորված

Նյարդային հյուսվածքի վնասումը կանխելու ունակությամբ: Ինչպես ցույց տվեց ՄՈՒԶԿ-ով հարուցված իշեմիկ գոտու կտրվածքների կառուցվածքային զննումը, մեսենդիները նպաստում է այդ շրջանի մազանոթային ցանցի խթանմանը, նեյրոնների ներբջջային վերականգնմանը (հատկապես բրգաձև բջիջների), ուղեղային հյուսվածքի մեռուկացված հատվածի բջիջների ֆագոցիտոզին, որն արտահայտվում է մանրբշտային խոռոչների առաջացմամբ: Միաժամանակ նկատվում են նաև այտուցի փոքրացում, նեկրոբիոզի և դիստրոֆիայի վիճակում գտնվող բջիջների քանակի քչացում:

Մեսենդիների նկարագրված նյարդապաշտպան հատկությունների հնարավոր մեխանիզմների բացահայտման նպատակով՝ հաշվի առնելով նաև դրա նախկինում բացահայտված հակահիպոքսանտային հատկությունը (Ширинян Э.А. и соавт., 2003; Ширинян Э.А., Арутюнян С.А., 2015), ուսումնասիրվել է պրեպարատի ազդեցությունը լիպիդների գերօքսիդացման և սպիտակուցների օքսիդացիոն մոդիֆիկացման արգասիքների մակարդակների վրա: Ինչպես վկայում են փորձերի արդյունքները, աջ ընդհանուր քնային զարկերակի կապումից 1 ժամ հետո գրանցվել է լիպիդների գերօքսիդացման արգասիք մալոնային դիալդեհիդի քանակի 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: Մեսենդիների 10մգ/կգ դեղաչափով ներորովայնային ներմուծումը աջ ընդհանուր քնային զարկերակի կապումից անմիջապես հետո, 1 ժամվա ընթացքում կանխում է իշեմիայի պայմաններում նկատվող մալոնային դիալդեհիդի աճը՝ 45,45%-ով աջ և 45,18%-ով ձախ կիսագնդերում համապատասխանաբար:

Սպիտակուցների օքսիդացիոն մոդիֆիկացման գործընթացի ուսումնասիրությունները փորձարարական իշեմիայի պայմաններում ցույց տվեցին, որ աՇԲԶԿ-ով մակածված գլխուղեղի արյան շրջանառության խանգարումները ուղեկցվում են ուղեղային հյուսվածքի հոմոգենատներում սպիտակուցների օքսիդացման արգասիք հանդիսացող ալդեհիդային և կետոնային ածանցյալների՝ ԱԴՆՖՅuv-ի ավելի քան 4 անգամ, ԱԴՆՆՅvs-ի մոտ 4

անգամ, ԿԴՆՖՅՅ-ի 3 անգամ և ԿԴՆՖՅՅ-ի 2,8 անգամ բարձրացմամբ, հսկիչ խմբի համեմատ: Ինչպես ցույց են տվել փորձերի արդյունքները, աԸԲԶԿ-ից անմիջապես հետո մեստրինի ներորովայնային ներմուծումը 10մգ/կգ դեղաչափով, 1 ժամվա ընթացքում նպաստում է իշեմիայով պայմանավորված սպիտակուցների գերօքիդացման ինտենսիվության աճի կանխմանը, ինչի մասին վկայում են աջ և ձախկիսազնդերում ԱԴՆՖՅՅ-ի (88,84%-ով և 86,07%-ով), ԱԴՆՖՅՅ-ի (67,37%-ով և 62,92%-ով), ԿԴՆՖՅՅ-ի (77,08%-ով և 74,29%-ով) և ԿԴՆՖՅՅ-ի (59,46%-ով և 59,71%-ով) նվազումը համապատասխանաբար:

Մեստրինի՝ ուղեղի արյան շրջանառությունը բարելավելու, իշեմիզացված ուղեղային հյուսվածքի կառուցվածքային տեղաշարժերը կանխելու և նյութափոխանակությունը խթանելու հատկությունները հիմք հանդիսացան պրեպարատի ազդեցությամբ ևոկալ իշեմիայի պայմաններում կենդանիների վարքի ուսումնասիրության համար:

Չաչվի առնելով հուզական սթրեսի հանդեպ կենդանիների տարբեր պատասխանը՝ կախված դրանց մեկնարկային շարժողական ակտիվությունից, մեստրինի 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): Չետագա փորձերում ընդգրկվել են միայն 30-ից բարձր ընդհանուր շարժողական ակտիվությամբ բնութագրվող կենդանիները:

Լոկալ իշեմիկ խանգարումներով պայմանավորված տազնապանման վարքի ուսումնասիրումը ԲԽԼ թեստում վկայում է, որ իշեմիզացված առնետների մոտ ՄՈԼԶԿ-ն 6-րդ և 12-րդ օրերը դիտվում է տազնապը բնութագրող հիմնական ցուցանիշների՝ ԲԹ-ում և կենտրոնում գտնվելու ժամանակի, բաց և փակ թևեր մուտքերի ընդհանուր քանակի վիճակագրորեն նշանակալի իջեցում՝ ինտակտ խմբի կենդանիների արդյունքների համեմատ: Ընդ որում, տազնապի զարգացումը առավել արտահայտված է իշեմիայի 6-րդ օրը, իսկ հետագոտական և շարժողական ակտիվության անկումը շարունակում է մնալ գրեթե նույնը իշեմիայի ավելի ուշ ժամկետներում:

Մեսեդիսի 10 մգ/կգ դեղաչափով օրական 2 անգամ ներորովայնային ներմուծումը ՄՈՒԶԿ-ից անմիջապես հետո, հետազոտվող ժամկետներում թուլացնում է իշեմիայով պայմանավորված տազնապի գարգացումը և որոշակիորեն նվազեցնում է շարժողական ակտիվության անկումը, որն առավել արտահայտված է իշեմիայի ավելի ուշ ժամկետներում:

Մեսեդիսի ազդեցությամբ, ձախմիջին ուղեղային զարկերակի կապումով պայմանավորված, շարժողական կոորդինացիայի խանգարումների գնահատումը «Պտտվող ձող» թեստում ցույց տվեց, որ ՄՈՒԶԿ-ն 6-րդ օրը, երբ դիտվում է պտտվող ձողի վրա իշեմիզացված կենդանիների պահվելու և ատենտ ժամանակահատվածի նվազում 54,82%-ով ինտակտ կենդանիների խմբի համեմատ, մեսեդիսի 10 մգ/կգ դեղաչափով օրը 2 անգամ ներորովայնային ներմուծումը հետազոտվող ժամկետում ուղեկցվում է պտտվող ձողի վրա կենդանիների պահվելու և ատենտ ժամանակահատվածի երկարացմամբ՝ գերազանցելով անգամ ինտակտ կենդանիների նույն ցուցանիշը:

ՄՈՒԶԿ-ն 12-րդ օրը, երբ նկատվող փոփոխությունները կրում էին ավելի արտահայտված բնույթ և գրանցվել է պտտվող ձողի վրա իշեմիզացված կենդանիների պահվելու և ատենտ ժամանակահատվածի 69,03%-ով նվազում՝ ինտակտ կենդանիների խմբի համեմատ, մեսեդիսի 10 մգ/կգ դեղաչափով օրը 2 անգամ ներորովայնային ներմուծումը հետազոտվող ժամկետում ուղեկցվում է պտտվող ձողի վրա կենդանիների պահվելու և ատենտ ժամանակահատվածի միջին արժեքի մեծացմամբ, պահպանելով պրեպարատի ազդեցության բնույթը:

Հատկանշական է, որ իշեմիկ խանգարումները ուղեկցվել են նաև ՊԼԺ-ի տարբեր ցուցանիշով կենդանիների տկոսային հարաբերակցության փոփոխությամբ: Այսպես, ՄՈՒԶԿ-ն 6-րդ և 12-րդ օրերին ՊԼԺ-ի մինչև 90 վրկ ցուցանիշով կենդանիների քանակը աճել է ինտակտ խմբի նույն ցուցանիշով կենդանիների քանակի համեմատ, իսկ 180 վրկ բարձր ցուցանիշով կենդանիներ չեն գրանցվել ոչ 6-րդ, ոչ էլ 12-րդ օրերին: Մեսեդիսի ներմուծման 6-րդ և 12-րդ օրերին ՊԼԺ-ի մինչև 90 վրկ ցուցանիշով կենդանիների

քանակը նվազել է ելակետային ցուցանիշի համեմատ, իսկ 300 վրկ բարձր ցուցանիշով կենդանիների քանակը աճել է՝ 12-րդ օրը գերազանցելով ելակետային ցուցանիշը 1,6 անգամ:

Առնետների հիշողության հետքի ամրագրման վրա մեսենդիների ազդեցության ուսումնասիրության նպատակով «Պասիվ խուսափման պայմանական ռեֆլեքս» թեստում կենդանիների մոտ նախապես մշակվել է ռեֆլեքսը, որի ստուգումն իրականացվել է 24 ժամ հետո: Հիշողության հետքը է ՄՈՒՉԿ-ն 6-րդ և 12-րդ օրերին ստուգելիս պարզվել է, որ մեսենդիների 10 մգ/կգ դեղաչափով ներորոգվայնային ներմուծումից 6 օր հետո պրեպարատը զգալիորեն բարելավում է հիշողությունը, իսկ ներմուծումից 12 օր հետո այն ամբողջությամբ կանխում է իշեմիայով մակածված հիշողության կորուստը, ինչի մասին է վկայում առնետների մոլթիցիկ չմտնելու հանգամանքը:

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

ԵԶՐԱԿԱՑՈՒ ԹՅՈՒՆՆԵՐ

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

ՕԳՏԱԳՈՐԾՎԱԾ ԳՐԱԿԱՆՈՒ ԹՅՈՒՆ ՑՄԱԿ

1. Абаленихина Ю.В., Фомина М.А., Чурилов Г.И., Иваницева Ю.Н. Окислительная модификация белков тимуса крыс под влиянием меди в ультрадисперсной форме. *Фундаментальные исследования*. 2012; №11(6):1315-1319.
2. 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;15-17.
3. Александрин В.В., Луньшина Е.В., Мирзоян Р.С. Изменение локального мозгового кровотока при глобальной преходящей ишемии мозга у крыс // *Методология флоуметрии*. 2002;вып.6:143-149.
4. Арапова А.И., Фомина М.А. Окислительная модификация белков сердечной и скелетной мускулатуры крыс под влиянием субстрата синтеза оксида азота. *Вестник ПГУ. Биология*. 2016;№1:75-80.
5. Африкян Ш.Г., Баласанян М.Г., Ашрафян К.Б., Ерицян Е.Л. Влияние ноопепта на память и поведение крыс при нарушениях, вызванных локально-ишемическими повреждениями мозга. // ЕГМУ ежегодная отчетная научная конференция. Сборник научных статей. Ереван. 2013;1:95-101.
6. Африкян Ш.Г., Баласанян М.Г., Григорян Т.С. Количественные изменения липофусцина в условиях ишемических нарушений мозга под влиянием ноопепта и цитиколина. «Physio Medi». Сборник статей V международной научно-практической конференции «Высокие технологии, фундаментальные и прикладные исследования в физиологии и медицине». 2013;1:7-12.
7. Баласанян М.Г. Изучение роли оксида азота в механизмах нейропротекторного и анксиолитического действия афобазола в сравнительном аспекте // Автореф. дис. доктора фарм. наук. Ереван. 2003;45.
8. Бессалова Е.Ю. Методика исследования поведения крыс в условиях “открытое поле” // *Нейронауки: теоретические и клинические аспекты*. 2011: том 7.- № 1-2, С. 106-110.

9. Боев К.В., Василенко Д.В., Маслов А.И. Свободно-радикальное окисление белков: методологические аспекты количественной оценки окислительной модификации по реакции с 2,4-динитрофенилгидразином. *Universum: химия и биология*. 2014; №1(2):4.
10. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Д.П. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения // 1991, Москва, С. 177-179.
11. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И., Франк Г.М. (ред.) Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М.: Наука. 1972;252.
12. Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(12):86-90.
13. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга // Москва, Медицина. 2001:328с.
14. Дгерян Л.Г., Мексидол в устранении нейроповеденческих нарушений, вызванных гипокинезией // ЕГМУ ежегодная отчетная научная конференция. Сборник научных статей. Ереван, 2012;33–41.
15. Дубинина Е.Е. Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток. – СПб.: Медицинская пресса. 2006;400.
16. Ильичева А.С., Фомина М.А. Состояние окислительного карбонилирования белков мышечных тканей при выраженной гипергомоцистеинемии. // *Рос. мед.-биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова*. 2015;№1:45–51.
17. Кухтевич И.И., Алешина Н.И., Левашова О.А. Сравнительная эффективность комбинированной нейропротективной терапии в остром периоде среднетяжелого и тяжелого каротидного ишемического инсульта // *Известия ВУЗов. Поволжский регион. Медицинские науки*. 2015;№3(35):90-98.
18. Левченкова О. С., Новиков В. Е., Пожилова Е. В. Фармакодинамика и клиническое применение антигипоксантов. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2012;10(3):3-12.
19. Мартусевич А.К., Карузин К.А. Оксидативный стресс и его роль в формировании дизадаптации и патологии. Биорадикалы и антиоксиданты. 2015;№2:5-18.

20. Маслюкова А.В., Томилова И.К., Баклушина Е.А. Биохимические маркеры перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения. Вестник ИвГМА. 2015;№1:37-44.
21. Мирзоян С.А., Влияние биологически активных компонентов мозга на мозговое кровообращение, Актовая речь. Ереван 1974.
22. Мирзоян С.А., Медведев О.С., Ширинян Э.А., Петросян А.А., Гукасян Т.Г., Арутюнян С.А. Влияние бедитина на мозговое кровообращение и некоторые метаболические показатели. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2000;4:20-3.
23. Муравлева Л.Е., Молотов-Лучанский В.Б., Ключев Д.А., Бакенова Р.А., Култанов Б.Ж., Танкибаева Н.А., Койков В.В., Омарова Г.А. Окислительная модификация белков: проблемы и перспективы исследования. Современные проблемы науки и образования. 2010;№1:74-78.
24. Некрасов Э.В. Методы анализа перекисного окисления липидов в медико-биологических исследованиях // Бюл. физ. и пат. дых. 2012;№46:98-108.
25. Овсепян Л.М., Казарян Г.С., Зангинян А.В., Захарян Г.М., Григорян Р.М., Саркисян Н.К. Влияние литиевой соли таурина при экспериментальной болезни паркинсона. Микроэлементы в медицине. 2016;17(3):25–29.
26. Оковитый С.В., Суханов Д.С., Заплутанов В.А., Смагина А.Н. Антигипоксантаы в современной клинической практике. Клиническая медицина.2012;№9:63-68.
27. Саркисов К.Г., Дужак Г.В. Лазерная доплеровская флоуметрия как метод оценки состояния кровотока в микрососудах // Сборник статей - Методология флоуметрии. 1999;вып.3:9-15.
28. Секоян Э.С., Гликолипиды мозга и мозговое кровообращение. Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Ереван 1978.
29. Середенин С.Б., Бадыштов Б.А., Незнамов Г.Г., Колотинская Н.В., Махнычева А.Л., Надоров С.А. Возможен ли прогноз индивидуальной стрессустойчивости по оценке эффектов малых доз бензодиазепинов в моделируемой эмоциогенной обстановке? Экспер. и клин. фармак. 2001а;64(2):3-10.

30. Середенин С.Б., Вальдман Е.А. Генетико-биохимическое развитие проблемы индивидуальной чувствительности к лекарственным средствам. Экспер. и клин. фармак. 2003;66(2):57-9.
31. Топчян А.В., Мирзоян Р.С., Баласанян М.Г. Лазерный доплеровский флоуметр и изучение фармакологических воздействий на микроциркуляцию коры головного мозга крыс// Методология флоуриметрии. 1997-вып. 4-с 129-136.
32. Унанян Л.С., Соцкий О.П., Хачатрян Л.Г., Ширинян Э.А., Мелконян М.М. Окислительная модификация белков сыворотки крови белых крыс под влиянием шума и α 2-адреноблокаторов. Биолог. журн. Армении. 2010;1(62):79-83.
33. Ширинян Э.А., Арутюнян С.А., Меседин – новый блокатор периферических α 2-адренорецепторов, обладающий антигипоксическими свойствами // Медицина, Наука И Образование. 2015;27-32.
34. Ширинян Э.А., Арутюнян С.А., Гукасян Т.Г. Метод воспроизведения гипоксической гипоксии у лабораторных животных. Действие некоторых антигипоксических соединений и экстремальных воздействий. МАНЭБ. Вестник. 2003;4(8):132-4.
35. Abada YS, Nguyen HP, Schreiber R, Ellenbroek B. Assessment of motor function, sensory motor gating and recognition memory in a novel BACHD transgenic rat model for huntington disease. PLoS One. 2013;8(7):e68584.
36. Abramenko YV. The efficacy of mexidol for transient ischemic attacks in the vertebrobasilar system in elderly patients with chronic cerebral ischemia. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova. 2018;118(9.Vyp.2):42-48.
37. Ahmed TA. Formulation and clinical investigation of optimized vinpocetine lyoplastabs: new strategy in development of buccal solid dosage form. Drug Des Devel Ther. 2018;13:205-220.
38. Akinyemi RO, Allan LM, Oakley A, Kalaria RN. Hippocampal Neurodegenerative Pathology in Post-stroke Dementia Compared to Other Dementias and Aging Controls. Front Neurosci. 2017;11:717.

39. Akopian VP, Balian LS, Avetisian NA. The effect of hypokinesia on depression and on the central GABA-A receptor complexes in the rat brain. *Eksp Klin Farmakol.* 2006;69(2):10-3.
40. Albani SH, Andrawis MM, Abella RJ, Fulghum JT, Vafamand N, Dumas TC. Behavior in the elevated plus maze is differentially affected by testing conditions in rats under and over three weeks of age. *Front Behav Neurosci.* 2015;9:31.
41. Al-Qazzaz NK, Ali SH, Ahmad SA, Islam S, Mohamad K. Cognitive impairment and memory dysfunction after a stroke diagnosis: a post-stroke memory assessment. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2014;10:1677-91.
42. Amorim RL, de Andrade AF, Gattás GS, Paiva WS, Menezes M, Teixeira MJ, Bor-Seng-Shu E. Improved hemodynamic parameters in middle cerebral artery infarction after decompressive craniectomy. *Stroke.* 2014;45(5):1375-80.
43. Angelova PR, Abramov AY Role of mitochondrial ROS in the brain: from physiology to neurodegeneration. *FEBS Lett.* 2018;592(5):692-702.
44. Ari C, D'Agostino DP, Diamond DM, Kindy M, Park C, Kovács Z Elevated. Plus Maze Test Combined with Video Tracking Software to Investigate the Anxiolytic Effect of Exogenous Ketogenic Supplements. *J Vis Exp.*2019;(143)e58396:1-10.
45. Armstead WM. Cerebral Blood Flow Autoregulation and Dysautoregulation. *Anesthesiol Clin.* 2016;34(3):465-77.
46. Ayata C., Dunn A.K., Gursoy-Özdemir, Huang Zh., Boas D.A., Moskowitz M.A. Laser-speckle flowmetry for the study of cerebrovascular physiology in normal and ischemic mouse cortex // *Journal of cerebral blood flow and metabolism.* 2004;24(7); 744-755.
47. Bacigaluppi M., Comi G., Hermann D.M. Animal Models of Ischemic Stroke. Part Two: Modeling Cerebral Ischemia. *Open Neurol J.* 2010;4:34–38.
48. Bajko Z., Balasa R., Motataianu A., Maier S., Chebut O.C., Szatmari S., Common Carotid Artery Occlusion: A Case Series. *ISRN Neurol.* 2013;8.
49. Bansal S, Sangha KS, Khatri P. Drug treatment of acute ischemic stroke. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2013;13(1):57-69.
50. Beckhauser TF, Francis-Oliveira J, De Pasquale R. Reactive Oxygen Species: Physiological and Physiopathological Effects on Synaptic Plasticity. *J Exp Neurosci.* 2016;10(Suppl 1):23-48.

51. Belovicova K, Bogi E, Csatlosova K, Dubovicky M. Animal tests for anxiety-like and depression-like behavior in rats. *Interdiscip Toxicol.* 2017;10(1):40–43.
52. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, Das SR, Delling FN, Djousse L, Elkind MSV, Ferguson JF, Fornage M, Jordan LC, Khan SS, Kissela BM, Knutson KL, Kwan TW, Lackland DT, Lewis TT, Lichtman JH, Longenecker CT, Loop MS, Lutsey PL, Martin SS, Matsushita K, Moran AE, Mussolino ME, O'Flaherty M, Pandey A, Perak AM, Rosamond WD, Roth GA, Sampson UKA, Satou GM, Schroeder EB, Shah SH, Spartano NL, Stokes A, Tirschwell DL, Tsao CW, Turakhia MP, VanWagner LB, Wilkins JT, Wong SS, Virani SS; Heart Disease and Stroke Statistics—2019 Update: A Report From the American Heart Association, *Circulation.* 2019;5;139(10):e56-e66.
53. Bhaskar S, Stanwell P, Cordato D, Attia J, Levi C. Reperfusion therapy in acute ischemic stroke: dawn of a new era?. *BMC Neurol.* 2018;18(1):8.
54. Birben E., Sahiner U.M., Sackesen C., Erzurum S., Kalayci O. Oxidative Stress and Antioxidant Defense. *World Allergy Organ J.* 2012;5(1):9–19.
55. Borlongan C.V., Cahill D.W., Sanberg P.R. Locomotor and passive avoidance deficits following occlusion of the middle cerebral artery // *Physiology and behavior,* 1995;58(5): 909-917.
56. Canazza A, Minati L, Boffano C, Parati E, Binks S. Experimental models of brain ischemia: a review of techniques, magnetic resonance imaging, and investigational cell-based therapies. *Front Neurol.* 2014;5:19.
57. Castillo C.S., Starkstein SE, Fedoroff JP, Price TR, Robinson RG (1993) Generalized anxiety disorder after stroke // *J Nerv Ment Dis.* 1993;181:100–106.
58. Chen GJ, Yang MS. The effects of calcium channel blockers in the prevention of stroke in adults with hypertension: a meta-analysis of data from 273,543 participants in 31 randomized controlled trials. *PLoS One.* 2013;8(3):e57854.
59. Chen H., Yoshioka H., Kim G.S., Jung J.E., Okami N., Sakata H., Maier C.M., Narasimhan P., Goeders C.E., Chan P.H. Oxidative Stress in Ischemic Brain Damage: Mechanisms of Cell Death and Potential Molecular Targets for Neuroprotection. *Antioxid Redox Signal.* 2011;14(8):1505–1517.

60. Chen R, Lai UH, Zhu L, Singh A, Ahmed M, Forsyth NR. Reactive Oxygen Species Formation in the Brain at Different Oxygen Levels: The Role of Hypoxia Inducible Factors. *Front Cell Dev Biol.* 2018;6:132.
61. Chen S, Zeng L, Hu Z. Progressing haemorrhagic stroke: categories, causes, mechanisms and managements. *J Neurol.* 2014;261(11):2061-78.
62. Chen SY, Liu JW, Wang YH, et al. The Conditions Under Which Piracetam Is Used and the Factors That Can Improve National Institute of Health Stroke Scale Score in Ischemic Stroke Patients and the Importance of Previously Unnoticed Factors From a Hospital-Based Observational Study in Taiwan. *J Clin Med.* 2019;8(1):122.
63. Chen XJ, Zhang JG, Wu L. Plumbagin inhibits neuronal apoptosis, intimal hyperplasia and also suppresses TNF- α /NF- κ B pathway induced inflammation and matrix metalloproteinase-2/9 expression in rat cerebral ischemia. *Saudi J Biol Sci.* 2018;25(6):1033–1039.
64. Chen Z, Mao X, Liu A, Gao X, Chen X, Ye M, Ye J, Liu P, Xu S, Liu J, He W, Lian Q, Pi R. Osthole, a natural coumarin improves cognitive impairments and BBB dysfunction after transient global brain ischemia in C57 BL/6J mice: involvement of Nrf2 pathway. *Neurochem Res.* 2015;40(1):186-94.
65. Choudhury R. Hypoxia and hyperbaric oxygen therapy: a review. *Int J Gen Med.* 2018;11:431-442.
66. Chukanova EI, Bogolepova AN, Chukanova AS. An experience of using divasa in the treatment of cerebrovascular insufficiency. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 2015;115(6):17-23.
67. Chun HY, Whiteley WN, Dennis MS, Mead GE, Carson AJ. Anxiety After Stroke: The Importance of Subtyping. *Stroke.* 2018;49(3):556-564.
68. Cobley JN, Fiorello ML, Bailey DM. 13 reasons why the brain is susceptible to oxidative stress. *Redox Biol.* 2018;15:490-503.
69. Colucci L, Bosco M, Rosario Ziello A, Rea R, Amenta F, Fasanaro AM. Effectiveness of nootropic drugs with cholinergic activity in treatment of cognitive deficit: a review. *J Exp Pharmacol.* 2012;4:163–172.
70. Cui W, Chen X, Zhan Y, Zhang Z, Zhang Y, Zhong D. Determination of picamilon concentration in human plasma by liquid chromatography-tandem mass

- spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2010;878(15-16):1181-4.
71. Dalle-Donne I, Aldini G, Carini M, Colombo R, Rossi R, Milzani A. Protein carbonylation cellular dysfunction and disease progression. *J Cell Mol Med.* 2006 Apr-Jun;10(2):389-406.
 72. Dalle-Donne I., Ranieri Rossi, Daniela Giustarini, Aldo Milzani, Roberto Colombo. Protein carbonyl groups as biomarkers of oxidative stress. *Clinica Chimica Acta.* 2003 March; 329(1–2):23–38.
 73. Daniella Tassoni BSci, Gunveen Kaur, Richard S Weisinger, Andrew J Sinclair. The role of eicosanoids in the brain. *Asia Pac J Clin Nutr* 2008;17(S1):220-228.
 74. Daugherty A, Rateri D, Hong L, Balakrishnan A. Measuring blood pressure in mice using volume pressure recording, a tail-cuff method. *J Vis Exp.* 2009;(27):1291.
 75. Davis SM, Lees KR, Albers GW, Diener HC, Markabi S, Karlsson G, Norris J. Selfotel in acute ischemic stroke: possible neurotoxic effects of an NMDA antagonist. *Stroke.* 2000;31(2):347-54.
 76. Dyakonova EN, Makerova VV Mono- and combination therapy with the mexidol in young patients with cerebral angiodystonia *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 2018;118(8):52-6.
 77. Elgh E, Hu X. Dynamic Trajectory of Long-Term Cognitive Improvement Up to 10 Years in Young Community-Dwelling Stroke Survivors: A Cohort Study. *Front Neurol.* 2019;10:97:1-10.
 78. Fandy TE, Abdallah I, Khayat M, Colby DA, Hassan HE. In vitro characterization of transport and metabolism of the alkaloids: vincamine, vinpocetine and eburnamonine. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2016;77(2):259-67.
 79. Fantini S, Sassaroli A, Tgavalekos KT, Kornbluth J. Cerebral blood flow and autoregulation: current measurement techniques and prospects for noninvasive optical methods. *Neurophotonics.* 2016;3(3):031411.
 80. Fedorova M, Bollineni RC, Hoffmann R. Protein carbonylation as a major hallmark of oxidative damage: update of analytical strategies. *Mass Spectrom Rev.* 2014;33(2):79-97.

81. Feng M., DiPietro K. Non-invasive blood pressure measurement in mice // *Methods in Molecular Biology*. 2009;573:45-55.
82. Feng M., Whitesall S., Zhang Y., Beibel M., D' Alecy L., DiPetrillo K. Validation of volume-pressure recording tail-cuff blood pressure measurements // *American Journal of Hypertension*. 2008;21(12):1288-1291.
83. Fernando N, Wickremesinghe S, Niloofa R, et al. Protein Carbonyl as a Biomarker of Oxidative Stress in Severe Leptospirosis, and Its Usefulness in Differentiating Leptospirosis from Dengue Infections. *PLoS One*. 2016;11(6):e0156085.
84. Feyissa DD, Aher YD, Engidawork E, Höger H, Lubec G, Korz V. Individual Differences in Male Rats in a Behavioral Test Battery: A Multivariate Statistical Approach. *Front Behav Neurosci*. 2017;11:26.
85. French BR, Boddepalli RS, Govindarajan R. Acute Ischemic Stroke: Current Status and Future Directions. *Mo Med*. 2016;113(6):480-486.
86. Gang Yuan, Bingxue Qi, Qi Luo. Mechanisms of cerebrovascular autoregulation and spreading depolarization-induced autoregulatory failure: a literature review. *Int J Clin Exp Med*. 2016;9(8):15058-15065.
87. Garbarino VR, Orr ME, Rodriguez KA, Buffenstein R. Mechanisms of oxidative stress resistance in the brain: Lessons learned from hypoxia tolerant extremophilic vertebrates. *Arch Biochem Biophys*. 2015;576:8-16.
88. Gerriets T, Stolz E, Walberer M, Kaps M, Bachmann G, Fisher M. Neuroprotective effects of MK-801 in different rat stroke models for permanent middle cerebral artery occlusion: adverse effects of hypothalamic damage and strategies for its avoidance. *Stroke*. 2003;34(9):2234-9.
89. Glorieux, C. & Calderon, P. Catalase, a remarkable enzyme: targeting the oldest antioxidant enzyme to find a new cancer treatment approach. *Biological Chemistry*. 2017; 26;398(10):1095-1108.
90. Goldstein LB. Modern medical management of acute ischemic stroke. *Methodist Debaquey Cardiovasc J*. 2014;10(2):99–104.
91. Green AR, Hainsworth AH, Jackson DM. GABA potentiation: a logical pharmacological approach for the treatment of acute ischaemic stroke. *Neuropharmacology*. 2000;39(9):1483-94.

92. Gromova OA, Torshin IY, Stakhovskaya LV, Pepelyaev EG, Semenov VA, Nazarenko AG. Experience with mexidol in neurological practice. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova. 2018;118(10):97-10.
93. Gudasheva TA, Ostrovskaya RU, Seredenin SB. Novel Technologies for Dipeptide Drugs Design and their Implantation. Curr Pharm Des. 2018;24(26):3020-3027.
94. Guerriero RM, Giza CC, Rotenberg A. Glutamate and GABA imbalance following traumatic brain injury. Curr Neurol Neurosci Rep. 2015;15(5):27.
95. Gutiérrez-Vargas JA, Múnera A, Cardona-Gómez GP. CDK5 knockdown prevents hippocampal degeneration and cognitive dysfunction produced by cerebral ischemia. J Cereb Blood Flow Metab. 2015;35(12):1937-49.
96. Hadjiev D. Asymptomatic ischemic cerebrovascular disorders and neuroprotection with vinpocetine. Ideggyogy Sz. 2003;20;56(5-6):166-72.
97. Han J, Qu Q, Qiao J, Zhang J. Vincamine Alleviates Amyloid- β 25-35 Peptides-induced Cytotoxicity in PC12 Cells. Pharmacogn Mag. 2017;13(49):123–128.
98. Hashimoto M, Hossain S, Al Mamun A, Matsuzaki K, Arai H. Docosahexaenoic acid: one molecule diverse functions Crit Rev Biotechnol. 2017;37(5):579-597.
99. Hatem SM, Saussez G, Della Faille M, et al. Rehabilitation of Motor Function after Stroke: A Multiple Systematic Review Focused on Techniques to Stimulate Upper Extremity Recovery. Front Hum Neurosci. 2016;10:442.
100. He Z, Liao Y, Zheng M, Zeng FD, Guo LJ. Piracetam improves cognitive deficits caused by chronic cerebral hypoperfusion in rats. Cell Mol Neurobiol. 2008;28(4):613-27.
101. Heiss W.D. The Pathophysiology of Ischemic Stroke Studied by Radionuclide Imaging. J Neurol Neuromedicine. 2016;1(8):22-28.
102. Huang H, Chen YM, Zhu F, et al. Down-regulated Na(+)/K(+)-ATPase activity in ischemic penumbra after focal cerebral ischemia/reperfusion in rats. Int J Clin Exp Pathol. 2015;8(10):12708–12717.
103. Jie Yin, Wenkai Ren, Xiaosong Wu, Guan Yang, Jing Wang, Tiejun Li, Jiannan Ding, Lichuang Cai, Dingding Su. Oxidative stress-mediated signaling pathways: A review. Journal of Food, Agriculture & Environment. 2013;11(2):132-139.

104. Jones BJ, Roberts DJ. The quantitative measurement of motor inco-ordination in naive mice using an accelerating rotarod // *J Pharm Pharmacol*. 1968;20(4):302-4.
105. Karimian N, Asgari K, Neshat Doost HT, Oreizi HR, Najafi MR. Investigating patterns of memory impairment in ischemic stroke in an Iranian population. *Appl Neuropsychol Adult*. 2018;25(5):458-463.
106. Karsy M, Brock A, Guan J, Taussky P, Kalani MY, Park MS. Neuroprotective strategies and the underlying molecular basis of cerebrovascular stroke. *Neurosurg Focus*. 2017;42(4):E3.
107. Khoubnasabjafari M., Ansarin K., Jouyban A. Reliability of malondialdehyde as a biomarker of oxidative stress in psychological disorders. *Bioimpacts*. 2015;5(3):123–127.
108. Kim JS. Post-stroke Mood and Emotional Disturbances: Pharmacological Therapy Based on Mechanisms. *J Stroke*. 2016;18(3):244-255.
109. Kizmazoglu C, Aydin HE, Sevin IE, Kalemci O, Yüceer N, Atasoy MA. Neuroprotective Effect of Resveratrol on Acute Brain Ischemia Reperfusion Injury by Measuring Annexin V, p53, Bcl-2 Levels in Rats. *J Korean Neurosurg Soc*. 2015;58(6):508-12.
110. 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;45(2): 299-310.
111. Lei XG, Zhu JH, Cheng WH, et al. Paradoxical Roles of Antioxidant Enzymes: Basic Mechanisms and Health Implications. *Physiol Rev*. 2015;96(1):307-64.
112. Levine RL, Garland D, Oliver CN, Amici A, Climent I, Lenz A, et al. Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins. *Methods Enzymol*. 1990;186:464–78.
113. Leuner K, Kurz C, Guidetti G, Orgogozo JM, Müller WE. Improved mitochondrial function in brain aging and Alzheimer disease - the new mechanism of action of the old metabolic enhancer piracetam. *Front Neurosci*. 2010;4:44.
114. Li W, Yang S. Targeting oxidative stress for the treatment of ischemic stroke: Upstream and downstream therapeutic strategies. *Brain Circ*. 2016;2(4):153-163.

115. Lipton SA. Failures and successes of NMDA receptor antagonists: molecular basis for the use of open-channel blockers like memantine in the treatment of acute and chronic neurologic insults. *NeuroRx*. 2004;1(1):101–110.
116. Liu J, Wang LN, Ma X, Ji X. Gamma aminobutyric acid (GABA) receptor agonists for acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;10:CD009622.
117. Liu Y, Yin Y, Lu QL, et al. Vinpocetine in the treatment of poststroke cognitive dysfunction: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(6):e13685.
118. Lorente L, Martín MM, Pérez-Cejas A, et al. Association between total antioxidant capacity and mortality in ischemic stroke patients. *Ann Intensive Care*. 2016;6(1):39.
119. Majid A. Neuroprotection in stroke: past, present, and future. *ISRN Neurol*. 2014;2014:515716.
120. Malykh AG, Sadaie MR. Piracetam and piracetam-like drugs: from basic science to novel clinical applications to CNS disorders. *Drugs*. 2010;70(3):287-312.
121. Manda VK, Avula B, Dale OR, et al. Studies on Pharmacokinetic Drug Interaction Potential of Vinpocetine. *Medicines (Basel)*. 2015;2(2):93–105.
122. Manukyan A.L., Hunanyan L.S., Harutyunyan H.A., Grigoryan A.M., Tovmasyan N.V., Pogosyan G.A., Zakaryan G.V., Melkonyan M.M. The effects of α 2-adrenoblocker mesedin on oxidation intensity in white rat blood under noise chronic action. *Medicine Science and Education*. 2017;22:3-7.
123. Mazzocchetti P, Tantucci M, Bastioli G, Calabrese V, Di Filippo M, Tozzi A, Calabresi P, Costa C. Lacosamide protects striatal and hippocampal neurons from in vitro ischemia without altering physiological synaptic plasticity. *Neuropharmacology*. 2018;135:424-43.
124. Meimei Shi, Lei Cao, Xu Cao, Mengyuan Zhu, Xingzhou Zhang, Zhiyuan Wu, Siping Xiong, Zhizhong Xie, Yong Yang, Jingyu Chen, Peter T. H. Wong, Jin-Song Bian. DR-region of Na⁺/K⁺ ATPase is a target to treat excitotoxicity and stroke. *Cell Death and Disease*. 2019;10:6.
125. Melkonyan MM, Hunanyan L, Lourhmati A, et al. Neuroprotective, Neurogenic, and Amyloid Beta Reducing Effect of a Novel Alpha 2-Adrenoblocker, Mesedin, on

- Astroglia and Neuronal Progenitors upon Hypoxia and Glutamate Exposure. *Int J Mol Sci.* 2017;19(1):9.
126. Melkonyan M.M., Hunanyan L.S., Manukyan A.L., Grigoryan A.M., Harutyunyan H.A., Poghosyan G.A., Tovmasyan N.V. The effects of high level noise and α -adrenoblocker on the oxidation intensity in white rats blood. *J. Med. Biol. Sci.* 2015;2:5–10.
127. Mendelow A.D., Graham D.I., McCulloch J., Mohamed A.A. The distribution of ischemic damage and cerebral blood flow after unilateral carotid occlusion and hypotension in the rat // *Journal of the AHA Stroke.* 1984;15(4):704-710.
128. Mirzoyan. S. A., Akopyan V. P. The effect produced by gamma-aminobutyric acid on the cerebral circulation and oxygen tension in the brain. *Farmakol. i. Toksikol.* 1967;5: 572-574.
129. Mirzoian S.A., Akopian V.P., Topchian A.V. Role of GABA and its derivatives in regulating cerebral circulation. *Vopr Biokhim Mozga.* 1978;13:279-94.
130. Mirzoian R.S., Gan'shina T.S., Gnezdilova A.V., Kovalev G.I., Firstova L., Bezuglov V.V., Gretskaia N.M. GABA-ergic mechanism of cerebrovascular and antiischemic effects of docosahexaenoic acid // *Eksp. Klin. Farmakol.* 2015;78(1):16-20.
131. Mizuma A, Yenari MA. Anti-Inflammatory Targets for the Treatment of Reperfusion Injury in Stroke. *Front Neurol.* 2017;8:467.
132. Mudrova OA, Schekolova NB, Borikov FA. The efficacy of divasa in the early recovery period of ischemic stroke. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 2016;116(3 Pt 2):48-54.
133. Müller CP, Reichel M, Mühle C, Rhein C, Gulbins E², Kornhuber J. Brain membrane lipids in major depression and anxiety disorders. *Biochim Biophys Acta.* 2015;1851(8):1052-65.
134. Nadeem RI, Ahmed HI, El-Sayeh BM. Protective effect of vinpocetine against neurotoxicity of manganese in adult male rats. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2018;391(7):729-742.
135. Nanduri J, Semenza GL, Prabhakar NR. Epigenetic changes by DNA methylation in chronic and intermittent hypoxia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2017;313(6):L1096-L1100.

136. Neuhaus AA, Couch Y, Hadley G, Buchan AM. Neuroprotection in stroke: the importance of collaboration and reproducibility. *Brain*. 2017;140(8):2079-2092.
137. Nyakas C, Felszeghy K, Szabó R, Keijser JN, Luiten PG, Szombathelyi Z, Tihanyi K: Neuroprotective effects of vinpocetine and its major metabolite cis-apovincaminic acid on NMDA-induced neurotoxicity in a rat entorhinal cortex lesion model. *CNS Neurosci Ther*. 2009;15(2):89–99.
138. Ogoh S. Relationship between cognitive function and regulation of cerebral blood flow. *J Physiol Sci*. 2017;7(3):345-351.
139. Oliván S, Calvo AC, Rando A, Muñoz MJ, Zaragoza P, Osta R. Comparative study of behavioural tests in the SOD1G93A mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Exp Anim*. 2014;64(2):147-53.
140. Onwuekwe I.O. and B. Ezeala-Adikaibe. Ischemic Stroke and Neuroprotection. *Ann Med Health Sci Res*. 2012;2(2):186–190.
141. Paik NJ, Yang E. Role of GABA plasticity in stroke recovery. *Neural Regen Res*. 2014;9(23):2026–2028.
142. Parfenov VA, Kamchatnov PR, Vorobyova OV, Gustov AV, Glushkov KS, Doronina OB: Results of multicenter study of efficacy and safety of divaza in the treatment of the asthenic and mild to moderate cognitive disorders in elderly and senile subjects. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2017;117(9):43-50.
143. Patel R.A.G., McMullen P.W. Neuroprotection in the Treatment of Acute Ischemic Stroke. *Prog Cardiovasc Dis*. 2017;59(6):542-548.
144. Patyar S., Prakash A., Modi M., Medhi B. Role of vinpocetine in cerebrovascular diseases. *Pharmacol Rep*. 2011;63(3):618-28.
145. Pellow S., Chopin P., File S.E., Briley M. Validation of open:closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat // *J Neurosci Methods*. 1985;14(3):149-67.
146. Pham-Huy LA, He H, Pham-Huy C. Free radicals, antioxidants in disease and health. *Int J Biomed Sci*. 2008;4(2):89–96.
147. Polycarpou A, Hricisák L, Iring A, Safar D, Ruisanchez É, Horváth B, Sándor P, Benyó Z Adaptation of the cerebrocortical circulation to carotid artery occlusion

- involves blood flow redistribution between cortical regions and is independent of eNOS. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2016;311(4):H972-H980.
148. Rahal A, Kumar A, Singh V, et al. Oxidative stress, prooxidants, and antioxidants: the interplay. *Biomed Res Int*. 2014;2014:761264.
 149. Rafsten L, Danielsson A, Sunnerhagen KS. Anxiety after stroke: A systematic review and meta-analysis. *J Rehabil Med*. 2018;50(9):769-778.
 150. Reyazuddin M, Azmi SA, Islam N, Rizvi A. Oxidative stress and level of antioxidant enzymes in drug-naive schizophrenics. *Indian J Psychiatry*. 2014;56(4):344-9.
 151. Robert G. Robinson, M.D., Ricardo E. Jorge, M.D. Post-Stroke Depression: A Review. *Am J Psychiatry*. 2016;173(3):221-231.
 152. Ryan F, Zarruk JG, Lößlein L, David S. Ceruloplasmin Plays a Neuroprotective Role in Cerebral Ischemia. *Front Neurosci*. 2019;12:988.
 153. Salim S. Oxidative Stress and the Central Nervous System. *J Pharmacol Exp Ther*. 2017;360(1):201-205.
 154. Sawaguchi Y, Wang Z. Ultrasound Acceleration of rt-PA Thrombolysis Depends on Acoustic Intensity. *Biol Pharm Bull*. 2017;40(1):97-103.
 155. Schiavone S, Jaquet V, Trabace L, Krause KH. Severe life stress and oxidative stress in the brain: from animal models to human pathology. *Antioxid Redox Signal*. 2013;18(12):1475-90.
 156. Schmitz G, Bergmann J, Effenberg AO, Krewer C, Hwang TH, Müller F. Movement Sonification in Stroke Rehabilitation. *Front Neurol*. 2018;9:389.
 157. Semple B.D., Trivedi A., Gimlin K., Noble-Haeusslein L.J. Neutrophil elastase mediates acute pathogenesis and is a determinant of long-term behavioral recovery after traumatic injury to the immature brain // *Neurobiol Dis*. 2015;74:263-280.
 158. Sen A, Bisquera A, Wang Y, McKeivitt CJ, Rudd AG, Wolfe CD, Bhalla A. Factors, trends, and long-term outcomes for stroke patients returning to work: The South London Stroke Register. *Int J Stroke*. 2019;0(0)1-10.
 159. Seredenin S.B., Gudasheva T.A., Boiko S.S., Kovalev G.I., Voronin M.V., Yarkova M.A. Endogenous dipeptide cycloprolylglycine shows selective anxiolytic activity in animals with manifest fear reaction // *Bull Exp. Biol. Med*. 2002;133(4):360-362.

160. Shavlovskaya O.A. Divasa in the treatment and prevention of cerebrovascular diseases.
Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova. 2017;117(12):111-115.
161. Shchulkin AV. A modern concept of antihypoxic and antioxidant effects of mexidol.
Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova. 2018;118(12.Vyp.2):87-93.
162. Shekhar S, Liu R, Travis OK, Roman RJ, Fan F. Cerebral Autoregulation in Hypertension and Ischemic Stroke: A Mini Review. J Pharm Sci Exp Pharmacol. 2017;(1):21-27.
163. Shim SY, Kim HS. Oxidative stress and the antioxidant enzyme system in the developing brain. Korean J Pediatr. 2013;56(3):107-11.
164. Shirley R, Ord EN, Work LM. Oxidative Stress and the Use of Antioxidants in Stroke. Antioxidants (Basel). 2014;3(3):472-501.
165. Slemmer JE, Weber JT. Assessing Antioxidant Capacity in Brain Tissue: Methodologies and Limitations in Neuroprotective Strategies. Antioxidants (Basel). 2014;3(4):636-48.
166. Solanki P., Prasad D., Muthuraju S., Sharma A.K., Singh S.B., Ilavzhagan G. Preventive effect of piracetam and vinpocetine on hypoxia-reoxygenation induced injury in primary hippocampal culture. // Food Chem. Toxicol. 2011;49(4):917–22.
167. Sposito C, Camargo M, Tibaldi DS, et al. Antioxidant enzyme profile and lipid peroxidation products in semen samples of testicular germ cell tumor patients submitted to orchiectomy. Int Braz J Urol. 2017;43(4):644-651.
168. Squitti R, Siotto M, Assenza G, et al. Prognostic Value of Serum Copper for Post-Stroke Clinical Recovery: A Pilot Study. Front Neurol. 2018;9:333.
169. Stocchetti N, Taccone FS, Citerio G, et al. Neuroprotection in acute brain injury: an up-to-date review. Crit Care. 2015;19(1):186.
170. Suliman NA, Mat Taib CN, Mohd Moklas MA, Adenan MI, Hidayat Baharuldin MT, Basir R. Establishing Natural Nootropics: Recent Molecular Enhancement Influenced by Natural Nootropic. Evid Based Complement Alternat Med. 2016;2016:4391375.
171. Sun MS, Jin H, Sun X, et al. Free Radical Damage in Ischemia-Reperfusion Injury: An Obstacle in Acute Ischemic Stroke after Revascularization Therapy. Oxid Med Cell Longev. 2018;2018:3804979:1-17.

172. 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.
173. Suzuki YJ, Almansour F, Cucinotta C, Rybka V, Marcocci L. Cell signaling promoting protein carbonylation does not cause sulfhydryl oxidation: Implications to the mechanism of redox signaling. *F1000Res.* 2017;6:455.
174. Suzuki Y.J., Carini M., Butterfield D.A., Protein Carbonylation. *Antioxid Redox Signal.* 2010;12(3):323–325.
175. Szapáry L, Késmárky G, Tóth K, Misnyovszky M, Tóth T, Balogh A, Nagy K, Németh GY, Fehér G. Vinpocetin in neurological diseases. *Ideggyogy Sz.* 2012;65(11-12):387-93.
176. Tamura A., Graham DI, McCulloch J, Teasdale GM (1981) Focal cerebral ischemia in the rat: 1. Description of technique and early neuropathological consequences following middle cerebral artery occlusion // *J Cereb Blood Flow Metab* 1981;1:53-60.
177. Tárnok K, Kiss E, Luiten PG, Nyakas C, Tihanyi K, Schlett K, Eisel UL: Effects of Vinpocetine on mitochondrial function and neuroprotection in primary cortical neurons. *Neurochem Int.* 2008;53(6-8):289-95.
178. Taxin ZH, Neymotin SA, Mohan A, Lipton P, Lytton WW. Modeling molecular pathways of neuronal ischemia. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2014;123:249-75.
179. Tobin MK, Bonds JA, Minshall RD, Pelligrino DA, Testai FD, Lazarov O. Neurogenesis and inflammation after ischemic stroke: what is known and where we go from here. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2014;34(10):1573-84.
180. Tonnesen J., Pryds A., Larsen E.H., Paulson O.B., Hauerberg J., Knudsen G.M.. Laser Doppler flowmetry is valid for measurement of cerebral blood flow autoregulation lower limit in rats // *Exp Physiol.* 2005;90(3):349-55.
181. Tsai NW, Chang YT, Huang CR, et al. Association between oxidative stress and outcome in different subtypes of acute ischemic stroke. *Biomed Res Int.* 2014;2014:256879.
182. Tuor UI, Zhao Z, Barber PA, Qiao M. Recurrent mild cerebral ischemia: enhanced brain injury following acute compared to subacute recurrence in the rat. *BMC Neurosci.* 2016;17(1):28.

183. Ulrich P.T., Kroppenstedt S., Heimann A., Kempfski O. Laser-Doppler scanning of local cerebral blood flow and reserve capacity and testing of motor and memory functions in a chronic 2-vessel occlusion model in rats // Journal of the AHA Stroke. 1998;29(11):2412-2442.
184. Uttara, B., Singh, A. V., Zamboni, P., & Mahajan, R. T. Oxidative stress and neurodegenerative diseases: a review of upstream and downstream antioxidant therapeutic options. *Curr neuropharmacol.* 2009;7(1):65-74.
185. Vaarmann A, Kovac S, Holmström KM, Gandhi S, Abramov AY. Dopamine protects neurons against glutamate-induced excitotoxicity. *Cell Death Dis.* 2013;4(1):e455.
186. Vakhitova YV, Sadovnikov SV, Borisevich SS, Ostrovskaya RU, A Gudasheva T, Seredenin SB. Molecular Mechanism Underlying the Action of Substituted Pro-Gly Dipeptide Noopept. *Acta Naturae.* 2016;8(1):82-9.
187. Valikovics A, Csányi A, Németh L. Study of the effects of vinpocetin on cognitive functions. *Ideggyogy Sz.* 2012;65(3-4):115-20.
188. Verma DK, Joshi N, Raju KS, Wahajuddin M, Singh RK, Singh S. Metabolic enhancer piracetam attenuates rotenone induced oxidative stress: a study in different rat brain regions. *Acta Neurobiol Exp (Wars).* 2015;75(4):399-411.
189. Vidale S, Consoli A, Arnaboldi M, Consoli D. Postischemic Inflammation in Acute Stroke. *J Clin Neurol.* 2017;13(1):1-9.
190. Voronina TA, Kapitsa IG, Ivanova EA A comparative study of the effects of mexidolum and mildronatum on the physical performance of experimental animals. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 2017;117(4):71-7.
191. Wang CJ, Wu Y, Zhang Q, Yu KW, Wang YY. An enriched environment promotes synaptic plasticity and cognitive recovery after permanent middle cerebral artery occlusion in mice. *Neural Regen Res.* 2019;14:462-9.
192. Wang Y., Ren Q., Zhang X., Lu H. Chen J., Neuroprotective Mechanisms of Calycosin Against Focal Cerebral Ischemia and Reperfusion Injury in Rats. *Cell Physiol Biochem* 2018;45:537-546.
193. Watson, N., Diamandis, T., Gonzales-Portillo, C., Reyes, S., & Borlongan, C. V. Melatonin as an Antioxidant for Stroke Neuroprotection. *Cell Transplantation.* 2016;25(5):883–891.

194. Winnicka K, Tomasiak M, Bielawska A. Piracetam-an old drug with novel properties? *Acta Pol Pharm.* 2005;62(5):405-9.
195. Woitke F, Ceanga M, Rudolph M, et al. Adult hippocampal neurogenesis poststroke: More new granule cells but aberrant morphology and impaired spatial memory. *PLoS One.* 2017;12(9):e0183463:1-16.
196. Wong CM, Marcocci L, Das D, et al. Mechanism of protein decarboxylation. *Free Radic Biol Med.* 2013;65:1126-1133.
197. Wong C.M., Marcocci L., Liu L., Suzuki Y., Cell signaling by protein carbonylation and decarboxylation. *Antioxidants and redox signaling.* 2010;12(3):393-404.
198. Wu L, Ye M, Zhang J. Vincamine prevents lipopolysaccharide induced inflammation and oxidative stress via thioredoxin reductase activation in human corneal epithelial cells. *Am J Transl Res.* 2018;10(7):2195–2204.
199. Wu LR, Liu L, Xiong XY, et al. Vinpocetine alleviate cerebral ischemia/reperfusion injury by down-regulating TLR4/MyD88/NF- κ B signaling. *Oncotarget.* 2017;8(46):80315-80324.
200. Wu QJ, Tymianski M. Targeting NMDA receptors in stroke: new hope in neuroprotection. *Mol Brain.* 2018;11(1):15.
201. Wu X, Liu S, Hu Z, Zhu G, Zheng G, Wang G. Enriched housing promotes post-stroke neurogenesis through calpain 1-STAT3/HIF-1 α /VEGF signaling. *Brain Res Bull.* 2018;139:133-143.
202. Xie WJ, Dong M, Liu Q, Meng HM. Early predictors and prevention for post-stroke epilepsy: changes in neurotransmitter levels. *Transl Neurosci.* 2016;7(1):1–5.
203. Xing C, Arai K, Lo EH, Hommel M. Pathophysiologic cascades in ischemic stroke. *Int J Stroke.* 2012;7(5):378-85.
204. Xiong XY, Liu L, Yang QW. Refocusing Neuroprotection in Cerebral Reperfusion Era: New Challenges and Strategies. *Front Neurol.* 2018;9:249.
205. Yakusheva EN, Mylnikov PY, Chernykh IV, Shchulkin AV An effect of mexidol on the expression of the transcription factor Nrf2 in the rat cerebral cortex in ischemia. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 2018;118(5):64-68.
206. Yamashita, T., & Abe, K. Recent Progress in Therapeutic Strategies for Ischemic Stroke. *Cell Transplantation.* 2016;25(5):893–898.

207. Zhang TY, Keown CL, Wen X, Li J, Vousden DA, Anacker C, Bhattacharyya U, Ryan R, Diorio J, O'Toole N, Lerch JP, Mukamel EA, Meaney MJ Environmental enrichment increases transcriptional and epigenetic differentiation between mouse dorsal and ventral dentate gyrus. *Nat Commun.* 2018;9(1):298.
208. Zhang YS, Li JD, Yan C. An update on vinpocetine: New discoveries and clinical implications. *Eur J Pharmacol.* 2017;819:30-34.
209. Zheng C, Qiao ZH, Hou MZ, et al. GLYX-13, a NMDA Receptor Glycine-Site Functional Partial Agonist, Attenuates Cerebral Ischemia Injury In Vivo and Vitro by Differential Modulations of NMDA Receptors Subunit Components at Different Post-Ischemia Stage in Mice. *Front Aging Neurosci.* 2017;9:186.
210. Zoerle T, Carbonara M, Zanier ER, et al. Rethinking Neuroprotection in Severe Traumatic Brain Injury: Toward Bedside Neuroprotection. *Front Neurol.* 2017;8:354.