

ԵՐԵՎԱՆԻ Մ. ՀԵՐԱՑՈՒ ԱՆՎԱՆ ՊԵՏԱԿԱՆ ԲԺՇԿԱԿԱՆ ՀԱՄԱԼՍԱՐԱՆ

ԵՐԻՑՅԱՆ ԷՄՄԱ ԼԵՎՈՆԻ

ՊՐՈԼԻՆՈՎ ՀԱՐՈՒՍՏ ՊՈԼԻՊԵՊՏԻԴ-1-Ի (PRP-1) ԱԶԴԵՑՈՒԹՅԱՆ  
ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒՄՆ ՈՒՂԵՂԻ ԻՇԵՄԻԿ  
ԽԱՆԳԱՐՈՒՄՆԵՐԻ ԴԵՊՔՈՒՄ

ԺԵ.00.01 - «Դեղագիտություն» մասնագիտությամբ  
դեղագործական գիտությունների թեկնածուի  
գիտական աստիճանի հայցման ատենախոսության

Ս Ե Ղ Մ Ա Գ Ի Ր

ԵՐԵՎԱՆ - 2017

---

ЕРЕВАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ИМЕНИ М. ГЕРАЦИ

ЕРИЦЯН ЭММА ЛЕВОНОВНА

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ПРОЛИНОМ БОГАТОГО ПОЛИПЕПТИДА-1 (PRP-1)  
В УСЛОВИЯХ ИШЕМИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ МОЗГА

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертации на соискание ученой степени кандидата  
фармацевтических наук  
по специальности 15.00.01 - «Фармацевтика»

ЕРЕВАН - 2017

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

**Գիտական ղեկավար՝** դ.գ.դ., պրոֆ. Մ.Գ. Բալասանյան  
**Պաշտոնական ընդդիմախոսներ՝** բ.գ.դ., պրոֆ. Է.Ա. Ամրոյան  
կ.գ.դ., պրոֆ. Տ.Կ. Դավթյան  
**Առաջատար կազմակերպություն՝** ՀՀ ԳԱԱ ՕԴՔ ԳՏԿ

Ատենախոսության պաշտպանությունը կայանալու է 2017թ. ապրիլի 27-ին, ժամը 15<sup>30</sup> ին Երևանի Մ. Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարանում գործող ՀՀ ԲՈՀ-ի 026 «Տեսական բժշկություն» մասնագիտական խորհրդի նիստում (0025, ք. Երևան, Կորյունի փող. 2):

Ատենախոսությանը կարելի է ծանոթանալ ԵՊԲՀ-ի գրադարանում:

Աղմագիրն առաքված է 2017թ. մարտի 27-ին:

Մասնագիտական խորհրդի գիտական քարտուղար՝  կ.գ.դ., պրոֆ. Ա.Ս. Տեր-Մարկոսյան

---

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

**Научный руководитель:** доктор фармацевтических наук,

профессор М.Г. Баласанян

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук,

профессор Э.А. Амроян

доктор биологических наук,

профессор Т.К. Давтян

**Ведущая организация:**

РА НАН НТЦ ОФХ

Защита диссертации состоится 27 апреля 2017г. в 15<sup>30</sup>, на заседании специализированного совета 026 «Теоретическая медицина» ВАК РА при Ереванском государственном медицинском университете им. М. Гераци (РА, 0025, г. Ереван, ул. Корюна 2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ЕГМУ

Автореферат разослан 27 марта 2017г.

Ученый секретарь  
специализированного совета



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

## ԱՇԽԱՏԱՆՔԻ ԸՆԴՀԱՆՈՒՐ ԲՆՈՒԹԱԳԻՐ

**Թեմայի արդիականությունը:** Էնդոգեն ծագման պոլիպեպտիդների բազմակողմանի և ուրույն կենսաբանական հատկությունները և դրանց հիման վրա բազմաթիվ նոր դեղերի ապացուցված արդյունավետությունը հիմք են հանդիսանում շարունակելու այսօր նյարդաբանության օրակարգի կարևորագույն խնդիր հանդիսացող՝ իշեմիզացված ուղեղը պաշտպանող միջոցների փնտրտուքն այս ուղղությամբ (Ayuso M.I., Montaner J. 2015): Այս առումով ուշագրավ են ուղեղի արյունամատակարարման և կոգնիտիվ ֆունկցիայի կարգավորման մեխանիզմներում ժամանակակից նեյրոպեպտիդների դերն արտացոլող հետազոտությունները (Song J. et. al., 2015; Erfani S. et al., 2015): Տարբեր նեյրոպեպտիդների ուսումնասիրություններն այնպիսի հիվանդությունների կարգավորման նպատակով, ինչպիսիք են ուղեղի կաթվածը, միգրենը, սուբարախնոիդալ արյունազեղումը, էնցեֆալոպաթիան, Ալցհեյմերի, Պարկինսոնի հիվանդությունները և այլն բացահայտել են դրանց նյարդապաշտպան ազդեցությունը (Armstead W.M. 1997; Prodram F. et al., 2012; Feng Y. et al., 2014):

Նյարդապաշտպան ազդեցությամբ է օժտված ակադեմիկոս Ա. Գալոյանի կողմից հայտնաբերած պրոլինոլ հարուստ պոլիպեպտիդների ընտանիքի շարքին պատկանող նոր Պրոլինոլ Հարուստ Պոլիպեպտիդ 1-ը (Proline Rich Polypeptide-1 կամ PRP-1 կամ «Գալարմին»): Այն արտադրվում է հիպոթալամուսի N. Paraventricularis և N. Supraopticus նեյրոսեկրետոր հատիկներում և իրենից ներկայացնում է 15 ամինաթթուների մնացորդներից բաղկացած պոլիպեպտիդ (Ala-Gly-Ala-Pro-Gln-Pro-Phe-Gln-Pro-Ala-Gln-Pro-Asp-Ala-Tyr): PRP-1-ի նյարդապաշտպան ազդեցությունն ապացուցված է վերջինիս առնետների՝ օձի թույնով թունավորման (Galoyan A.A. et. al., 2000; Galoyan A.A. et al. 2000), ինչպես նաև ողնուղեղի հատման պայմաններում (Abrahamyan S.S. et. al., 2001)՝ վերքի գոյացման և սպիտակ նյութի աճն ընկճելու, նեյրոգլիայի պրոլիֆերացիան խթանելու և ողնուղեղի նեյրոնալ ակտիվությունը վերականգնելու հատկությամբ (Galoyan et. al., 2005): Ուսումնասիրվող պոլիպեպտիդի բջիջների դեզգեներատիվ փոփոխությունները կանխելու ունակությունը հաստատված է նաև փորձարարական երկարատև ճնշման կամ Crush-համախտանիշի և այլոմինային նեյրոտոքսիկոզի մոդելներում (Kevorkian G.A. et. al., 2001; Shakhlamov V.A. et. al., 2002; Galoyan A.A. et. al., 2004; Galoyan A. et. al., 2004): PRP-1-ի ազդեցության մեխանիզմների ուսումնասիրությունը ցույց տվեց, որ դրա նյարդապաշտպան հատկությունը պայմանավորված է ֆոսֆոլիպազ A2-ի ակտիվությունն ընկճելու ունակությամբ, ինչպես նաև հակաօքսիդանտային և սկավենջերային մեխանիզմներով: Բացի այդ, բազմաթիվ հետազոտություններ վկայում են դրա

իմունակարգավորիչ, հակամանրէային, հակավիրուսային և բջջի նյութափոխանակությունը խթանող հատկությունների մասին (Aprikyan V.S, Galoyan A.A. 1999; Aprikyan V.S, Galoyan A.A. 2002; Galoyan A.A. 2004; Davtyan T.K. et. al., 2006; Tavadyan L.A. et. al. 2010):

PRP-1-ի նյարդապաշտան հատկությունները կարևորեցին վերջինիս ուսումնասիրումն ուղեղային արյան շրջանառության խանգարումների և հատկապես ուղեղի կաթվածի ժամանակ: Չնայած այս ուղղությամբ կատարված բազմաթիվ հետազոտությունների և շատ մեծ թվով փորձարկված միացությունների՝ միայն շատ սահմանափակ թվով նյութերի համար են հաջողված ավարտվում կլինիկական փորձարկումները (Tuttolomondo A. et. al., 2015): Սա է պատճառը, որ այսօր կաթվածը շարունակվում է համարվել աշխարհում մահացության երրորդ (Mozaffarian D. et al., 2015 Heart disease and stroke statistics-2015; Mozaffarian D. et al., 2016; Heart disease and stroke statistics, 2016) և երկարատև անկարողունակության գլխավոր պատճառը:

Հարկ է նշել, որ բավական խոստումնալից են էնդոգեն նյութերի և դրանց շարքին պատկանող միացությունների փորձարկման արդյունքները, ներառյալ ԳԱԿԹ-ի ածանցյալները, ցիտիկոլինը և այլն, որոնց կիրառումը հետազոտողների կողմից բնութագրվում է որպես գլխուղեղի իշեմիկ խանգարումների դեղաբանական շտկման տրամաբանական մոտեցում (Green A.R. et. al., 2000; Shi P.Y. et. al., 2016):

Հաշվի առնելով վերը նշվածը և հիմնվելով ակադեմիկոս Ս. Միրզոյանի դեռ 1970-ական թվականներին առաջ քաշած գլխուղեղի արյան շրջանառության կարգավորման նեյրոքիմիական կոնցեպցիայի վրա (Mirzoian S.A. 1983)՝ ակնհայտ է դառնում, որ նյարդապաշտան հատկություններով օժտված PRP-1-ը կարող է հիմք հանդիսանալ իշեմիկ կաթվածի բուժման և կանխարգելման արդյունավետ և անվտանգ դեղամիջոցների որոնման համար:

**Հետազոտության նպատակը և խնդիրները:** Հետազոտության նպատակն է՝ ուսումնասիրել PRP-1-ի ազդեցությունը փորձարարական կենդանիների գլխուղեղի արյան շրջանառության իշեմիկ խանգարումներով պայմանավորված տեղաշարժերի վրա: Նպատակի իրականացման համար ուսումնասիրվել է PRP-1-ի ազդեցությունը.

- գլխուղեղի տեղային արյան շրջանառության (ՈւՏԱ) վրա քնային զարկերակի միակողմանի կապումով (ԲԶՄԿ) պայմանավորված խանգարումների մոդելի պայմաններում,
- համակարգային զարկերակային ճնշման և սրտի կծկման հաճախության վրա,

- թրոմբոցիտների ագրեգացիայի գործընթացի վրա *in vitro* պայմաններում,
- լոկալ իշեմիկ խանգարումներով պայմանավորված գլխուղեղի կառուցվածքային տեղաշարժերի վրա,
- փորձարարական կենդանիների լոկալ իշեմիայով պայմանավորված ուսուցման գործընթացի խափանումների և հիշողության խանգարումների վրա,
- առնետների մոտ իշեմիայով մակաձված տազնապի զարգացման և մոտոր կոորդինացիայի փոփոխությունների վրա:

**Գիտական նորույթ:** Բացահայտված է PRP-1-ի ուղեղանոթային ակտիվությունը, որն արտահայտվում է վերջինիս գլխուղեղի տեղային արյունահոսքը խթանելու հատկությամբ և առավել ցայտուն արտահայտվում է քնային զարկերակի միակողմանի կապումով պայմանավորված խանգարումների ժամանակ:

Կատարված ուսումնասիրությունները պարզաբանեցին, որ PRP-1-ը ցուցաբերում է հակաագրեգանտային ազդեցություն: Էականորեն չփոխելով նորմալի ցուցանիշներով բնութագրվող արյան թրոմբոցիտների ագրեգացիան՝ այն ընկճում է թրոմբոցիտների բարձր ագրեգացման հատկություններ ցուցաբերող կամավորների արյան ուսումնասիրվող ցուցանիշները:

Գլխուղեղի իշեմիկ խանգարումների պայմաններում PRP-1-ի ներմուծումը կենդանիների մոտ կանխում է միջին ուղեղային զարկերակի կապումով (ՄՈւԶԿ-ով, MCAO) պայմանավորված ուսուցման գործընթացի և հիշողության վատթարացումն, ինչպես նաև տազնապի զարգացումը և մոտոր կոորդինացիոն խանգարումները:

**Գիտագործնական նշանակությունը:** Գլխուղեղի արյան մատակարարումը լավացնելու նոր բացահայտված PRP-1-ի հատկությունը կարող է հիմք հանդիսանալ դիտարկելու ուսումնասիրված պոլիպետստիդը որպես նոր աղբյուր ուղեղային արյան շրջանառությունը բարելավող միջոցների շարքում:

PRP-1-ի հակաագրեգանտային ազդեցությունը նոր հեռանկարներ է բացում կաթվածով հիվանդների համալիր բուժման նպատակով թրոմբոցիտների ագրեգացիան կանխող նոր միջոցների ստեղծման համար:

Իշեմիայով մակաձված նյարդավարքագծային տեղաշարժերը մեղմելու և ուսուցման գործընթացն ու հիշողությունը խթանելու PRP-1-ի ունակությունները մատնանշում են, որ նոտորապ միջոցների զինանոցը կարող է համալրվել նոր ներյուպետստիդի հիման վրա ստացված ածանցյալներով:

**Ատենախոսության փորձաքննությունը:** Աշխատանքի արդյունքները զեկուցումների ձևով ներկայացվել են Կաթվածի Համաշխարհային VIII-րդ Գիտաժողովում (8<sup>th</sup> Word Stroke Congress, Brazil, 2012), Կլինիկական Ֆարմացիայի IV-րդ գիտաժողովում (4<sup>th</sup> Clinical Pharmacy Conference, Las Vegas 2016) և ար-

ժանացել Young Neurologist Award մրցանակի, Կուրսկի 79-րդ համառուսաստանյան գիտաժողովում և Կաթվածի Համաշխարհային IX-րդ Գիտաժողովում (Թուրքիա, Ստամբուլ, 2014): Ատենախոսության փորձաքննությունը կայացել է Մ. Հերացու անվան ԵՊԲՀ-ի գիտակոորդինացիոն խորհրդի նիստում (արձանագրություն թիվ 7, 02.11.2016թ.):

**Հրապարակումներ:** Ստացված արդյունքներն արտացոլված են 10 հրատարակված աշխատություններում՝ հայրենական և արտասահմանյան գիտաթժշկական պարբերականների և գիտաժողովների նյութերում:

**Ատենախոսության կառուցվածքը և ծավալը:** Ատենախոսությունը ներկայացված է հայերենով, շարադրված նյութի ծավալը կազմում է 125 համակարգչային տպագիր էջ, ներառյալ ներածությունը, ուսումնասիրության նյութն ու մեթոդները, սեփական ուսումնասիրությունների արդյունքներն ու դրանց քննարկումը և եզրակացությունները: Աշխատանքը լուսաբանված է 8 աղյուսակներում և 25 նկարներում: Գրականության ցանկը ներառում է աշխատանքում հիտված 233 հղումներ:

### **ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ՆՅՈՒԹԸ ԵՎ ՄԵԹՈԴՆԵՐԸ**

PRP-1-ի ազդեցությունն ուղեղային արյան շրջանառության, ինչպես նաև իշեմիայով մակածված մորֆոլոգիական փոփոխությունների և կենդանիների վարքի վրա գնահատելու համար օգտագործվել է մեթոդական մոտեցումների համալիր, որը ներառում է.

- **Գլխուղեղի լոկալ իշեմիայի մոդելավորումը՝** միջին ուղեղային զարկերակի կապման (ՄՈւԶԿ-ան) միջոցով ըստ Ա. Թամուրայի (Tamura A. et al., 1981) եղանակի մոդիֆիկցված ըստ Հ.Վ. Թոփչյանի (Topchian H. et al., 1996): Հետազոտությունն իրականացվել է քլորալ հիդրատով ընդհանուր անզգայացման պայմաններում (400 մգ/կգ, ն/ո):

- **Գլխուղեղի արյան շրջանառության խանգարման մոդելավորումը՝** աջ քնային զարկերակի միակողմանի կապման (ՔԶՄԿ) եղանակով:

- **Ուղեղային հյուսվածքի տեղային արյան շրջանառության գրանցումը** լազերային դոպլերային հոսքաչափի (BLF-21, Transonic Systems Inc., ԱՄՆ) օգնությամբ:

- **Ուղեղային հյուսվածքի մորֆոլոգիական հետազոտությունն** ըստ Նիսսլի ներկման մեթոդի՝ գլխուղեղի տեղային իշեմիկ խանգարումների պայմաններում:

- **Առնետների բաժանումն ըստ ընդհանուր շարժողական ակտիվության** «Բաց դաշտ» թեստում:

- **Կենդանիների տրազնայի զարգացման ուսումնասիրումը** «Բարձրացված խաչաձև լաբիրինթոս» (EPM-elevated plus maze) թեստում:

- **Առնետների մոտոր կոորդինացիոն շեղումների ուսումնասիրումը** «Պտտածող» թեստում:

- **Առնետների հիշողության և ուսուցման գործընթացի ուսումնասիրումը** «Պասիվ խուսափման պայմանական ռեֆլեքս» (ՊՄՊՌ) թեստում:

- **Առնետների համակարգային զարկերակային ճնշման և սրտի կծկման հաճախության որոշումը** ոչ ինվազիվ «tail-cuff» (LE5001; Letica, Hospitalet, Barcelona, Spain) մեթոդով:

- **Մարդու արյան թրոմբոցիտների ագրեգանտային ակտիվության հետազոտումը** ROTEM® ագրեգոմետրի օգնությամբ՝ ադենոզին երկֆոսֆատով մակաձված թրոմբոցիտների ագրեգացիայի պայմաններում:

Հետազոտության մեջ ընդգրկվել են առողջ, իգական սեռի, 20-35 տարեկան կամավորներ: Փորձերն իրականացվել են սպիտակ, ալբինոս, անցեղ, արու, թվով 156 և կշռով 180-240գ առնետների մոտ, որոնք գտնվել են ստանդարտ լաբորատոր վիվարիումի պայմաններում: Կենդանիների խնամքը և լաբորատոր հետազոտություններն իրականացվել են՝ ըստ *The PHS Guide for the Care and Use of laboratory Animals* (1996թ.) ուղեցույցի պահանջների:

Կենդանիները մինչ հետազոտությունը մեկ շաբաթվա ընթացքում ադապտացվել են լաբորատոր վիվարիումի պայմաններին, իսկ հետազոտություններից 24 ժամ առաջ զրկվել են սննդից և ջրից: Բոլոր կենդանիների փորձարկումներն իրականացվել են 10<sup>00</sup>-14<sup>00</sup> ընկած ժամանակահատվածում:

Հետազոտության ընթացքում կիրառվել են՝ NaCl-ի իզոտոնիկ լուծույթ, 10%-անոց ֆորմալինի բուֆերային լուծույթ, 96%-անոց բժշկական սպիրտ («Լիկվոր, ՀՀ» ընկերության), քլորալիդիդրատ, նեմբուտալ և ADP («Sigma Aldrich», Germany ընկերության), ինչպես նաև PRP-1՝ սինթեզված ՌԴ-ն ԲԳԱ-ի ԳՀ ինստիտուտում:

Հետազոտության տվյալները ցուցադրված են խմբային միջին արժեքի ± ստանդարտ շեղման (M±SD) տեսքով: Բաշխման նորմալությունը Կոլմոգորով-Սմիրնովի թեստով ստուգելուց հետո կիրառվել են համապատասխան պարամետրիկ թեստեր՝ գնահատվել է Ստյուդենտի անկախ ընտրանքների համար *t* - թեստի երկկողմանի տարբերակը: Կրկնակի չափումների ժամանակ կիրառվել է Ստյուդենտի զույգ խմբերի *t* - թեստի տարբերակը: Երկուսից ավելի խմբերի ժամանակ դիսպերսիաների հավասարության դեպքում կիրառվել է միաչափ դիսպերսիոն եղանակը (ANOVA): Բոլոր դեպքերում տվյալները համարվել են վիճակագրորեն հավաստի առաջին տիպի ( $\alpha$ ) սխալի 0.05-ից փոքր հավանականության դեպքում: Ստացված տվյալների հաշվարկները կատարվել են IBM SPSS Statistic 16 և Microsoft Excel 2007 ծրագրերով:

## ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ԱՐԴՅՈՒՆՔՆԵՐԸ ԵՎ ԴՐԱՆՑ ՔՆՆԱՐԿՈՒՄԸ

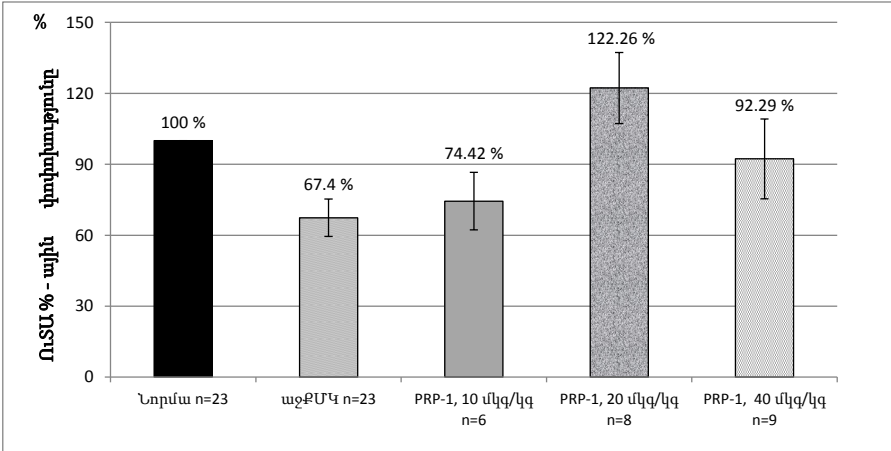
**PRP-1-ի ազդեցությունը գլխուղեղի տեղային արյան շրջանառության վրա:** Գլխուղեղի տեղային արյան շրջանառության փոփոխությունների ուսումնասիրումը PRP-1-ի ազդեցությամբ ինչպես նորմալի, այնպես էլ քնային զարկերակի միակողմանի կապումով մակաձված ուղեղային արյունամատակարարման խանգարումների պայմաններում:

Գլխուղեղի տեղային արյան շրջանառության գրանցումն իսպիլատերալ կիսագնդի ճակատագաթային հատվածում լազերային Դոպլեր հոսքաչափի միջոցով ցույց է տրվել, որ PRP-1-ը 20 մկգ/կգ դեղաչափով ն/ո ներարկումից 20ր անց սկսում է խթանել գլխուղեղի տեղային արյունամատակարարումը, որի փոփոխությունները պրեպարատի ներարկումից 60ր անց կրում են հավաստի բնույթ: Կեղևային արյան հոսքի աճը հասնելով իր առավելագույն արժեքին փորձի 100-րդ րոպեին ( $23.5\% \pm 2.6$ ,  $p < 0.01$ ), պահպանվում է ավելի քան երկու ժամվա ընթացքում:

Ընդ որում PRP-1-ի գլխուղեղի տեղային արյան շրջանառությունը բարելավելու հատկությունն ավելի արտահայտված էր աջ քնային զարկերակի միակողմանի կապումով պայմանավորված խանգարման պայմաններում: Ինչպես ցույց են տալիս հետազոտության արդյունքները, քնային զարկերակի միակողմանի կապումը բերում է տեղային արյան շրջանառության հավաստի իջեցման  $36\% \pm 1.5$ -ով սկզբնական ցուցանիշի համեմատ: Նշված պայմաններում պրեպարատի ն/ո ներարկումից հետո նկատվում է կեղևի արյունամատակարարման բարելավում, ինչը շարունակում է աճել և հետազոտության 80-րդ րոպեին խթանում է խափանված արյունահոսքը ավելի քան 70%-ով, գերազանցելով իր ելակետային ցուցանիշը՝ փորձից անգամ 90 րոպե անց:

PRP-1-ի ուղեղարյունային դեղաչափ-կախյալ ազդեցության պարզաբանումը դրա ավելի ցածր՝ 10 մկգ/կգ և ավելի բարձր՝ 40 մկգ/կգ դեղաչափերը փորձարկելիս բացահայտվեց, որ թե՛ մեկ, թե՛ մյուս դեղաչափն իրենց ազդեցության արտահայտվածությամբ զիջում են ուսումնասիրված՝ 20 մկգ/կգ դեղաչափի արյան շրջանառությունը խթանելու ունակությանը, սակայն երկու դեպքում էլ գրանցվում է խափանված արյան հոսքի վերականգնման միտում մինչև ելակետային արժեքներ: Փաստորեն PRP-1-ին բնորոշ է գմբեթանման դեղաչափ-կախյալ ազդեցությունը (նկ. 1): Նման օրինաչափությունը նկարագրված է նաև PRP-1-ի հակաուռուցքային ազդեցության վերաբերյալ (Galoian K.A. et al., 2009; Galoian K.A. et al., 2011) և բնորոշ է մի շարք այլ պոլիպեպտիդներին (Park J.H. et al., 2015; Saha L. et al., 2016):

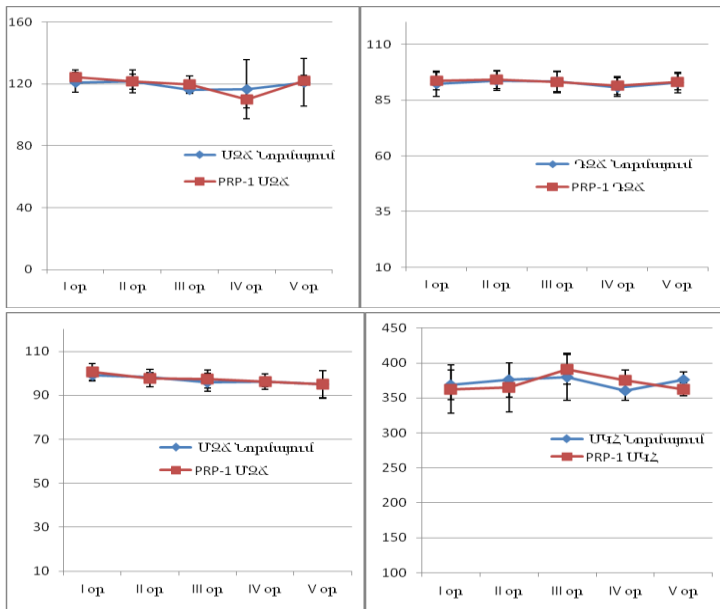




**Նկար 1. Ներորովայնային ներարկման պայմաններում տարբեր դեղաչափերով (10 մկգ/կգ, 20 մկգ/կգ, 40 մկգ/կգ) PRP-1-ի ազդեցությունն ՈՒՏԱ-ն վրա փորկոսներով արտահայտված ՔՉՄԿ մոդելում: Տվյալները բերված են միջին±ստանդարտ շեղում արժեքների ձևով:**

**PRP-1-ի ազդեցությունը համակարգային զարկերակային ճնշման և սրտի կծկման հաճախության վրա:** PRP-1-ի կողմից ուղեղային արյան շրջանառությունը բարելավելու հատկությունն ինչպես նորմայի պայմաններում, այնպես էլ վերջինիս խափանման ժամանակ, հիմք հանդիսացան դրա առավել արդյունավետ՝ 20 մկգ/կգ դեղաչափով ազդեցության ուսումնասիրության համար, առնետների համակարգային զարկերակային ճնշման (ՁՃ) և սրտի կծկման հաճախության (ՍԿՀ) վրա:

Կատարված փորձերի արդյունքներն ամփոփված են նկար 2-ում, որից ակնհայտ երևում է, որ պրեպարատի 20 մկգ/կգ դեղաչափով հնգօրյա ներորովայնային ներարկումը փորձարարական կենդանիների մոտ չի ուղեկցվում ո՛չ սիստոլիկ (ՍՁՃ), ո՛չ դիաստոլիկ (ԴՁՃ), ո՛չ միջին զարկերակային ճնշումների (ՄՁՃ) և ո՛չ էլ սրտի կծկման հաճախության (ՍԿՀ) որևէ հավաստի փոփոխություններով:

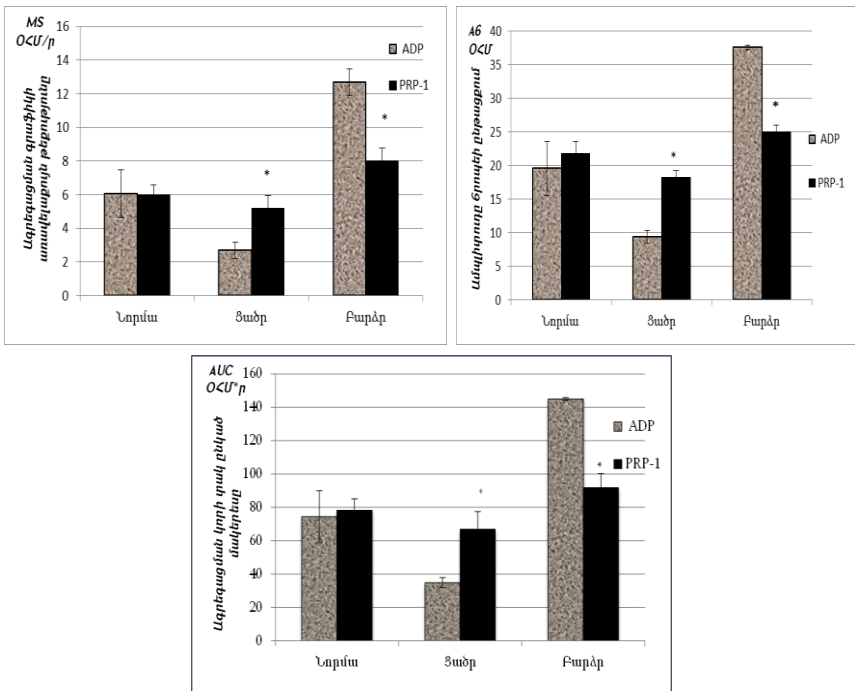


**Նկար 2. PRP-1-ի 20 մկգ/կգ դեղաչափով (n=5) հնգօրյա ներարկման ազդեցությունը սիստոլիկ (U<sub>2</sub>), դիաստոլիկ (Cr), միջին (U) զարկերակային ճնշումների և սրտի կծկման հաճախության (Cr) վրա: Տվյալները բերված են միջին±ստանդարտ շեղում արժեքների ձևով:**

Հիմնվելով ստացված արդյունքների վրա՝ կարելի է եզրակացնել, որ ՔՁՄԿ-ան հետևանքով առաջացած գլխուղեղի խանգարված արյունաշրջանառությունը PRP-1-ի վերականգնելու հատկությունը պայմանավորված չէ համակարգային զարկերակային ճնշման փոփոխությամբ:

**PRP-1-ի հակաազրեզանտային ազդեցության ուսումնասիրումը:** Հաշվի առնելով թրոմբոցիտների ազրեզացման ունակության անհերքելի մեծ դերն (Sirotkina O.V. et. al., 2015; Gosk-Bierska I. et. al., 2016) ուղեղային արյան մատակարարման գործընթացում և հայտնի հակաազրեզանտների բարձր կլինիկական արդյունավետությունն ուղեղային արյան շրջանառության խանգարումների բուժման ժամանակ (Wawruch M. et al., 2015; Hilkens N.A. et al., 2016), ուսումնասիրվել է PRP-1-ի՝ թրոմբոցիտների ազրեզացիան կանխելու հատկությունը: ԱԴՖ-ով մակաձված թրոմբազոյացման գործընթացի հետազոտման ընթացքում պարզվեց, որ դրա ազդեցությունը կախված է թրոմբոցիտների ազրեզացիան բնութագրող մեծությունների ելակետային արժեքներից:

Այսպես, երբ ամբողջական արյան ագրեգացիոն բնութագրերի արժեքները գտնվում են սահմանված նորմայի տիրույթում, ապա PRP-1-ն առանձնապես չի փոխում թրոմբոցիտների ԱԴՖ-ով խթանված ագրեգացիան: Նույն պայմաններում բարձր ագրեգացիոն ունակությամբ արյան հետ ինկուբացնելիս PRP-1-ն ընկճում է այդ գործընթացը, ինչի մասին են վկայում ագրեգացիան բնութագրող գործոնների աճի նվազեցումը (A6-33.6%-ով, MS-37%-ով և AUC-36.7%-ով): Իսկ երբ հետազոտվող արյան թրոմբոցիտները բնութագրվում են ցածր ագրեգացիոն ունակությամբ, Գալարմինն օժանդակում է ԱԴՖ-ի ազդեցությունը՝ մեծացնելով A6-ը 58.5%-ով, իսկ MS-ը և AUC-ը գրեթե կրկնակի անգամ (նկ. 3):



**Նկար 3. PRP-1-ի (0,024  $\mu$ գ/ $\mu$ լ) ազդեցությունը ԱԴՖ-ով մակածված թրոմբոցիտների ագրեգացիան բնութագրող ցուցանիշների վրա: Տվյալները բերված են միջին±ստանդարտ շեղում արժեքների ձևով: \* $p < 0,01$ ՝ համեմատ ԱԴՖ-ի ցուցանիշի:**

Ընդ որում՝ ուշադրության է արժանի այն փաստը, որ երկու դեպքում էլ PRP-1-ի ազդեցությամբ գրանցվող փոփոխությունները միտում ունեն ուսումնասիրվող ցուցանիշներն ուղղելու դեպի նորմայի սահմանված արժեքներ:

**PRP-1-ի իշեմիայով պայմանավորված նյարդային բջիջների դեգեներատիվ փոփոխությունները կանխելու ունակությունը:** PRP-1-ի ուղեղային արյան շրջանառությունը խթանելու և թրոմբոցիտների ագրեգացիան կարգավորելու բացահայտված հատկությունները հուշեցին վերջինիս հնարավոր նյարդապաշտպան ազդեցության մասին, ինչը հիմք հանդիսացավ ուսումնասիրելու Գալարմինի ազդեցությունը լոկալ իշեմիկ խանգարումներով պայմանավորված կառուցվածքային տեղաշարժերի վրա:

Կենդանիների գլխուղեղի կտրվածքների մորֆոլոգիական հետազոտության արդյունքները ցույց տվեցին, որ ՄՈւՁԿ-ով մակածված լոկալ իշեմիկ խանգարումները բնութագրվում են նյարդային հյուսվածքի՝ ներառյալ նյարդային բջիջների, նրանց ելուստների, ինչպես նաև շրջապատող գլխալ էլեմենտների մի շարք վնասումներով: Իշեմիային հաջորդող 6-րդ օրը կենդանիների մոտ դիտվում է նեյրոնների տեղակայման խտության նվազում, դրանց ելուստների անհետացում և կենտրոնացված քրոմատոլիզի (տիգրոլիզի) պատկեր: Արդյունքում ստեղծվում է կամ բջջային ստվերի պատկեր, կամ էլ ամբողջական անհետացում, որն առավել արտահայտվում է իշեմիային հաջորդող 12-րդ օրը: PRP-1-ի շարունակական ներարկումը, հատկապես 12 օր տևողությամբ, բերում է քրոմատոլիզի արտահայտված նվազման, բջիջների չափսերի, ձևերի, ներցիտոպլազմային պիզմենտի վերականգնման՝ նպաստելով բջիջների գոյատևմանը:

Ստացված արդյունքները վկայում են, որ PRP-1-ի նախկինում հայտնաբերված (Galoyan A.A. et al., 2005; Galoyan A.A. et al., 2008) նյարդապաշտպան ազդեցությունը հայտնաձևվում է նաև գլխուղեղի լոկալ իշեմիկ խանգարումների պայմաններում, ինչը հավելում է նրա պոտենցիալ կիրառման բնագավառը՝ հատկապես ուղեղային արյան շրջանառության խանգարումներով պայմանավորված հիշողության և ուսուցման գործընթացների թուլացման, ինչպես նաև վարքագծային խանգարումների դեպքում:

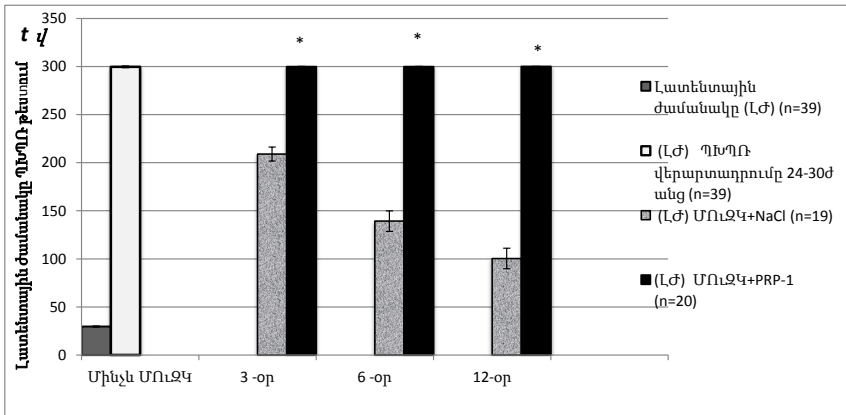
Հաշվի առնելով տարբեր գործոններով պայմանավորված կենդանիների վարքի փոփոխությունների կախվածությունը դրանց սկզբնական շարժողական ակտիվությունից՝ հետագա բոլոր փորձերից առաջ կենդանիները բաժանվել են «Բաց դաշտ» թեստում՝ ըստ իրենց ընդհանուր շարժողական ակտիվության: Ուսումնասիրությունների համար ընտրվել են բարձր և միջին ակտիվությամբ

բնութագրվող առնետներ, որոնց ընդհանուր շարժողական ակտիվությունը եղել է 15 միավորից բարձր (Seredenin S.B. et al. 2002):

**PRP-1-ի լոկալ իշեմիայով մակաձված հիշողության կորուստը և ուսուցման գործընթացի թուլացումը կանխելու ունակությունը:** Պրեպարատի արդյունավետությունն իշեմիզացված ուղեղային հյուսվածքը պաշտպանելու նպատակով, նախ և առաջ գնահատվեց դրա օջախային արյան մատակարարման խափանումով մակաձված (Bothe H.W. et al. 1986; Sheng T. et al. 2015) հիշողության կորուստը և ուսուցման գործընթացի թուլացումը կանխելու ունակությունը:

Գալարմինի ազդեցությունն առնետների ուսուցման գործընթացի և հիշողական հետքի ձևավորման վրա ուսումնասիրվել է «Պասիվ խուսափման պայմանական ռեֆլեքս» թեստում: Կենդանիների մոտ պայմանական ռեֆլեքսի ձևավորումը ստուգվել է էլեկտրական հարվածից 24 ժամ անց՝ կենդանու փակ տարածություն մուտք գործելու լատենտ ժամանակի գնահատմամբ, ինչպես ՄՈւՁԿ-ից առաջ, այնպես էլ իշեմիային հաջորդող 3-րդ, 6-րդ և 12-րդ օրերին 300 վրկ. ընթացքում: Կատարված փորձերը վկայում են, որ ՄՈւՁԿ-ան ենթարկված կենդանիները, որոնք օրը երկու անգամ ն/ո ստանում էին միայն իզոտոնիկ լուծույթ, վիրահատությունից հետո ավելի կարճ ժամանակահատվածում էին որոշում կայացնում մութ հատվածը մտնելու մասին: Բերված պնդումը հաստատում է գրանցված տվյալները, համաձայն որի՝ լատենտ ժամանակահատվածը նվազում է մինչ 208.3±48.3 ( $F_{(1,59)}=145$  ( $p<0.01$ )), 137.2±40.9 ( $F_{(1,59)}=642$  ( $p<0.01$ )) և 100.5±23.6 ( $F_{(1,59)}=2903$  ( $p<0.01$ )) համապատասխանաբար իշեմիայի 3-րդ, 6-րդ և 12-րդ օրերին:

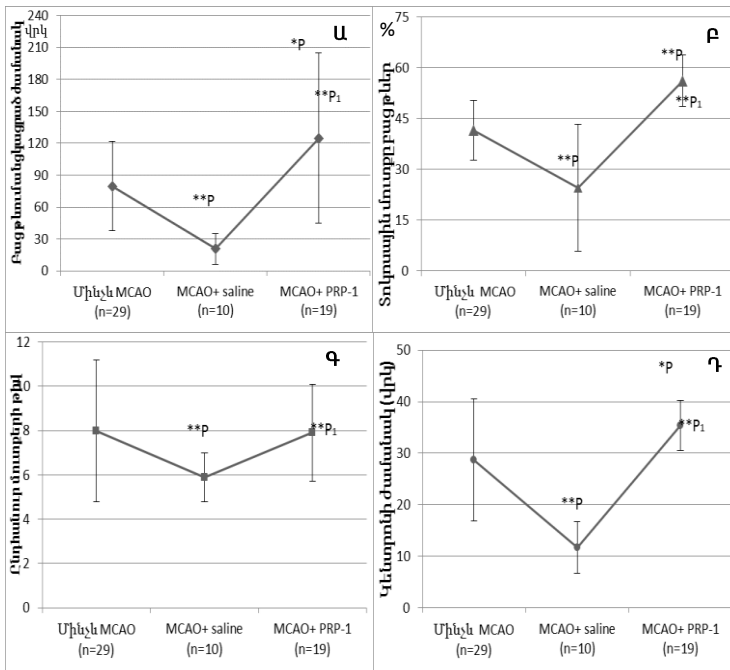
Վիրահատված կենդանիներին PRP-1-ի ն/ո ներարկման դեպքում ՊԽՊՈ-ի վերարտադրողականությունը պրեպարատի ազդեցության հետևանքով բավականին բարձր է՝ պրեպարատ չստացած կենդանիների խմբի համեմատ: Փորձարկմանը մասնակցած կենդանիներից ոչ մեկը թեստի դիտարկման ժամանակահատվածում (300 վայրկյանների ընթացքում) չէին մտնում մութ խուցը փորձի թե՛ 3-րդ, թե՛ 6-րդ և թե՛ 12-րդ օրերին ( $F_{(1,77)}=2704412$  ( $p <0.01$ )) (նկ. 4):



**Նկար 4. Պետրոսյան թեստում հսկիչ խմբի (իզոպրոնիկ լուծույթ 0.9% ն/ո օրը երկու անգամ) և PRP-1 ստացած առեպոնների լարենյո ժամանակը ՄՈւՋԿ-անը հաջորդող 3-րդ 6-րդ և 12-րդ օրերին: Տվյալները բերված են միջին±ստանդարտ շեղում արժեքների ձևով:**  
 \*  $p < 0,01$ ՝ համեմատ ՄՈւՋԿ + 0.9% NaCl:

**Լոկալ իշեմիկ խանգարումներով պայմանավորված վարքագծային փոփոխությունների կանխումը PRP-1-ով:** Լոկալ իշեմիկ խանգարումների հետևանքները կանխելու PRP-1-ի ունակությունը հաստատվեց նաև ՄՈւՋԿ-ան մոդելում զարգացող տագնապի գնահատմամբ EPM թեստում: Ինչպես և սպասվում էր, ՄՈւՋԿ-ը նպաստում է տագնապի զարգացմանը, ինչի մասին են վկայում նշված թեստում կենդանիների վարքը բնութագրող բոլոր ցուցանիշների՝ բաց թևերում և կենտրոնում անցկացրած ժամանակների, բաց թևեր կատարած մուտքերի թվի տոկոսի և ընդհանուր մուտքերի թվի նվազումն իշեմիայի 3-րդ, 6-րդ, և 12-րդ օրերին՝ համեմատ ինտակտ խմբի արդյունքների (նկ. 5):

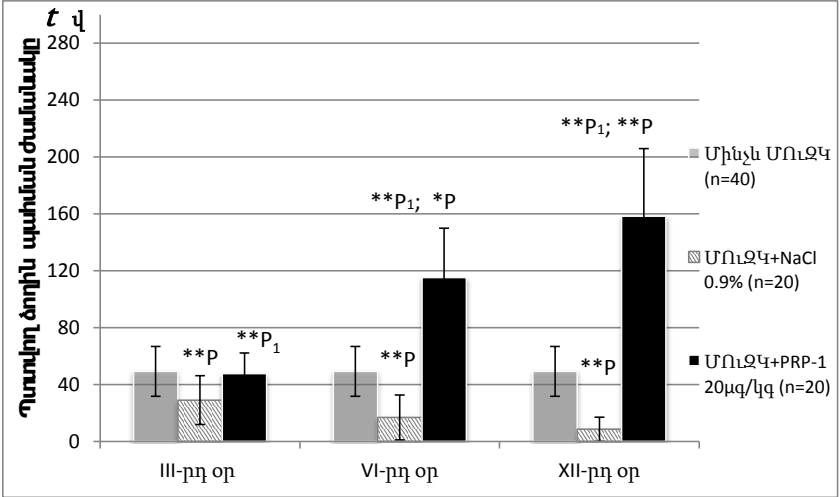
PRP-1-ի 20 մկգ/կգ դեղաչափով օրական 2 անգամ ն/ո ներարկումները ՄՈւՋԿ-ից անմիջապես հետո բերում են վերոնշյալ բոլոր ցուցանիշների տագնապամարիչ ազդեցություն բնութագրող փոփոխությունների՝ կանխելով իշեմիայով մակաձված տագնապի զարգացումը: Ընդ որում՝ ստացված արդյունքները վկայում են այն մասին, որ ցուցանիշներն աճել են պոլիպեպտիդի ներարկման տևողության մեծացման հետ մեկտեղ, և հետազոտության 12-րդ օրը գրանցված արժեքները հասնում, անգամ գերազանցում են ինտակտ խմբի կենդանիների ցուցանիշները (նկ. 5):



**Նկար 5. (Ա, Բ, Գ, Դ), Առնետների վարքի փոփոխությունները EPM թեստում ՄՈՒՁԿ-ան 12-րդ օրը (M±SD): Ա-բաց թևերում անցկացրած ժամանակը (վրկ.), Բ-բաց թևեր կատարած մուրքերի փոկոսը, Գ-ընդհանուր մուրքերի թիվը, Դ-կենտրոնում անցկացրած ժամանակը (վրկ.):**  
*p-ն՝ համեմատ ինտրակոմ խմբի, p1-ը՝ համեմատ հսկիչ խմբի արժեքի: \* -p, p1 < 0.05; \*\* - p, p1 < 0.01:*

PRP-1-ի ազդեցությունը լոկալ իշեմիայով պայմանավորված շարժողական կորրոկցիոնային խանգարումների ժամանակ: PRP-1-ի իշեմիայով պայմանավորված խափանումները վերացնելու ունակությունը գնահատվել է նաև ՄՈՒՁԿ-ից հետո կենդանիների մոտոր կորրոկցիոնային գնահատմամբ՝ հաշվի առնելով, թե՛ մի շարք հեղինակների փորձարարական հետազոտությունները (Zvejniece L. et al. 2012; Hattori Y. et al., 2014), թե՛ կլինիկայում որպես իշեմիկ ինսուլտի բուժման կարևոր ցուցանիշ ընդունված շարժողական և տարածական կողմնորոշման վերականգնումը (Malm J. et. al., 1998; Mizrahi E.H. et al., 2012): Փորձարարական կենդանիների մոտոր կորրոկցիոնային շեղումները լոկալ իշեմիայի պայմաններում ուսումնասիրվել է պտտածող թեստում: Իշեմիզացված կենդանիների մոտ, ինչպես և ակնկալվում էր, նկատվեց կորրոկցիոնային

արտահայտված թուլացում, ինչը փաստվել է կենդանիների պտտածողի վրա մնալու ժամանակահատվածի կրճատումով՝ գրեթե 2 անգամ (վիրահատության 12-րդ օրը) ինտակտ խմբի համեմատ (նկ. 6): Իսկ PRP-1 ստացող կենդանիները, չնայած ՄՈւԶԿ-ան, ունակ են եղել բավական երկար ժամանակ, ընդհուպ մինչև նորմայի տևողությանը համարժեք և նույնիսկ մի փոքր էլ գերազանցող տևողությամբ պահվել ձողի վրա:



**Նկար 6. Առնետների շարժողական կորդինացիան պրոպանոլ թեստում (M±SD):**  
**p-ն՝ համեմատի ինտակտ խմբի, p<sub>i</sub>-ը՝ համեմատի հսկիչ խմբի արժեքի:**  
**\* -p, p<sub>i</sub> < 0.05; \*\* - p, p<sub>i</sub> < 0.01:**

\*\*\*

Այսպիսով, կատարված հետազոտությունները, որոնք վկայում են PRP-1-ի ուղեղային արյունահոսքը խթանելու, թրոմբոցիտների ագրեգացիան կանխելու, իշեմիզացված գլխուղեղի մորֆոլոգիական տեղաշարժերը շտկելու և դրա նյարդավարքագծային հետևանքները կանխելու ունակության մասին, հաստատեցին մեր դիրքորոշումն իշեմիզացված գլխուղեղի գործունեության շտկման համար նոր միջոցների որոնումն իրականացնել ուղեղային հյուսվածքի մետաբոլիզմի հետևանքով առաջացող նեյրոքիմիական կոմպոնենտների շարքում և ապացուցեցին, որ PRP-1-ը կարող է հանդիսանալ պոտենցիալ աղբյուր նոր նյարդապաշտպան միջոցների նախագծման և զարգացման համար:



## ԵՂՐԱԿԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ

1. Պրոլինոլ Հարուստ Պոլիպեպտիդ-1-ը (PRP-1-ը) 20  $\mu\text{g}/\text{կգ}$  դեղաչափով խթանում է գլխուղեղի տեղային արյան շրջանառությունը՝ վերականգնելով քնային զարկերակի միակողմանի կապումով պայմանավորված տեղային արյունահոսքի խափանումը:
2. Բացահայտված է PRP-1-ի հակաագրեգանտային ազդեցությունը՝ կամավորների արյան ADP-ով մակածված թրոմբոցիտների ագրեգացիայի պայմաններում:
3. Միջին ուղեղային զարկերակի կապման (ՄՈւՁԿ-ան) մոդելում PRP-1-ը կանխում է գլխուղեղի լոկալ իշեմիկ խանգարումներով պայմանավորված տագնապի և մոտոր կորոդինացիոն շեղումների զարգացումը, որն առավել ակնհայտ է ուսումնասիրվող պոլիպեպտիդի 12 օր տևողությամբ կիրառման դեպքում:
4. Պարզաբանված է PRP-1-ի գլխուղեղի լոկալ իշեմիկ խանգարումներին բնորոշ հիշողության թուլացումը կանխելու ունակությունը «Պասիվ խուսափման պայմանական ռեֆլեքս» թեստի մոդելում:
5. PRP-1-ը նվազեցնում է ՄՈւՁԿ-ով մակածված քրոմատոլիզը, վերականգնում է բջիջների փոփոխված չափսերը, ձևը և ներցիտոպլազմային պիզմենտը:
6. Ստացված արդյունքները բացահայտում են PRP-1-ի հնարավոր մասնակցությունն իշեմիզացված ուղեղի պաշտպանողական մեխանիզմներում և ստեղծում հեռանկարներ էնդոգեն ծագման նոր նյարդապաշտպան միջոցների ստեղծման համար:

## Հրատարակված աշխատանքների ցանկ

1. **Balasyan M.G., Topchyan A.V., Yeritsyan E.L., Karamyan S.T., Galoyan A.A.** The cerebrovascular effects of PRP-1 // *Neurochemical Journal*, 2012, Vol 6, No. 3, pp. 173-178, ISSN 1819-7124.
2. **Balasyan M.G., Yeritsyan E.L., Galoyan A.A.** Proline rich peptide (prp)-1 as a novel therapeutic approach in the stroke treatment // Abstract book 8<sup>th</sup> World stroke congress. Brazil, October 10-13, 2012, p.77.
3. **Balasyan M.G., Yeritsyan E.L., Galoyan A.A.** Role of hypothalamic peptide proline-rich peptide-1 in the prevention of cerebral ischemia induced behavioral deficits in rats // Abstract book of 8<sup>th</sup> World stroke congress. Brazil, October 10-13, 2012, p.445.
4. **Топчян А.В., Галоян А.А., Баласянян М.Г., Ерицян Э.Л., Мхитарян А.Г., Меликсетян И.Б.** Способность пролином богатого полипептида-1 предотвращать морфологические сдвиги и нарушения памяти, вызванные локальной ишемией мозга крыс // *Медицинская наука Армении. Ереван*, 2014, том. LIV, No 3, стр.3-14. ISSN 0514-7484.
5. **Yeritsyan E.L.** Hypothalamic proline-rich polypeptide improves behavioral outcomes in rat model of focal cerebral ischemia // *Med. Sci. Armenia Journal*. 2014, Vol. LIV, No 3, pp. 29-38. ISSN 0514-7484.
6. **Galoyan A.A., Topchyan H.V., Balasyan M.G., Yeritsyan E.L.** The New Hypothalamic Proline-Rich Polypeptide-1 Protects Motor Coordination Changes After Ischemic Stroke In Rats // 19<sup>th</sup> International Conference. Association of psychology and psychiatry for adults and children. Athens, May 13-16, 2014, p.27.
7. **Galoyan A.A., Topchyan H.V., Balasyan M.G., Yeritsyan E.L.** Hypothalamic proline-rich peptide-1 new therapeutic agent for treatment of cerebrovascular disorders // 9<sup>th</sup> World Stroke Congress. The International Journal of Stroke. 22-25 October Istanbul, 2014 WSO. Vol 9 (Suppl. 3). p. 148.
8. **Galoyan A.A., Topchyan H.V., Balasyan M.G., Yeritsyan E.L.** Motor dysfunction prevention after cerebral ischemia in rats by new hypothalamic proline-rich polypeptide-1 // 9<sup>th</sup> World Stroke Congress. The International Journal of Stroke. 22-25 October Istanbul, 2014 WSO Vol 9 (Suppl. 3); 41-331, p. 189.
9. **Balasyan M.G., Topchyan H.V., Yeritsyan E.L., Afrikyan Sh.G.** Hypothalamic Proline-Rich Polypeptide-1 Protects Motor Coordination and Memory Deficits after Focal Ischemia in Rats // *Материалы 79-й Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием “Молодежная наука и современность” посвященной 79-летию КГМУ*, 16-17 апреля, 2014, часть III, p.370
10. **Balasyan M.G., Topchyan H.V., Yeritsyan E.L., Avetisyan A.M., Khachatryan A.V.** AP-PRP-1 antiplatelet properties of proline rich polypeptide-1 (PRP-1) // 4<sup>th</sup> International Pharma & Clinical Pharmacy Congress. 07-09 November Las Vegas, 2016, Vol 5, Issue 4, p. 40.

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ПРОЛИНОМ БОГАТОГО ПОЛИПЕПТИДА-1 (PRP-1)  
В УСЛОВИЯХ ИШЕМИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ МОЗГА

РЕЗЮМЕ

Поиск средств для фармакологической коррекции нарушений мозгового кровообращения и его последствий остается одной из важных задач современной медицины в связи со значительной распространенностью церебрального инсульта, который отличается высоким процентом смертности и инвалидизации населения. В указанном плане особого внимания заслуживают полипептиды эндогенного происхождения, обладающие широким диапазоном биологической активности.

Исследования, посвященные выявлению нейропротекторной активности обнаруженного академиком А.Галояном гипоталамического пролином богатого полипептида-1 (PRP-1), явились основой для изучения его влияния на церебральный кровоток и способность предотвращать морфологические сдвиги и нейроповеденческие последствия локально ишемических нарушений мозга.

При изучении влияния PRP-1 на локальный мозговой кровоток (ЛМК), было выявлено, что исследуемый полипептид в дозе 20 мкг/кг усиливает кровоснабжение мозга, повышая ЛМК на 23.5% к 100-й минуте после в/б введения. Особо выражено было влияние PRP-1 в условиях нарушения, вызванного односторонней перевязкой правой общей сонной артерии, когда препарат приводил к увеличению сниженного на 36.1% в условиях ишемии кровотока, повышая последний на 10.4% даже выше исходного уровня. При изучении более низких и высоких доз PRP-1 (10 мкг/кг и 40 мкг/кг) было показано, что обе дозы по проявляемым цереброваскулярным эффектам уступают влиянию изученной дозы (20 мкг/кг), хотя и в данном случае регистрируется тенденция к восстановлению нарушенного мозгового кровотока до исходного значения. Подобный куполообразный дозозависимый характер проявляемого эффекта PRP-1 ранее описан и при изучении его противоопухолевой активности.

Особого внимания заслуживают данные, полученные при исследовании антиагрегантной активности PRP-1. В условиях *in vitro* показано, что предварительное инкубирование образцов крови добровольцев в присутствии PRP-1

сопровождается понижением уровня показателей агрегации, индуцированной АДП.

Морфологическое исследование срезов мозговой ткани животных в условиях локальной ишемии, вызванной окклюзией средней мозговой артерии (СМА) показали, что в/б введение PRP-1 в дозе 20 мкг/кг предотвращает развитие наблюдаемых при перевязке СМА структурных изменений клеток коры головного мозга крыс.

Способность PRP-1 устранять нейроповеденческие последствия локальной ишемии была изучена оценкой тревожности в тесте “приподнятого крестообразного лабиринта”, нарушений моторной координации в тесте “вращающегося стержня” а также памяти и обучения в тесте “условного рефлекса пассивного избегания” (УРПИ) после предварительного отбора животных по показателям общей двигательной активности в тесте “открытое поле”.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что PRP-1 способен предотвращать развитие тревожности у ишемизированных крыс, которая проявляется улучшением всех показателей характеризующих тревожность и более выражена на 12-ые сутки применения PRP-1 после оперативного вмешательства.

В аналогичных условиях, введение PRP-1 приводит к коррекции координационных нарушений, что характеризуется увеличением латентного времени удерживания животного на вращающемся стержне и носит статистически достоверный характер во все исследуемые сроки ишемии.

Изучение влияния PRP-1 на модели УРПИ показало, что после введения препарата у оперированных животных не развиваются характерные при ишемии нарушения памяти и обучения.

Результаты проведенного исследования, свидетельствующие о способности PRP-1 стимулировать кровоснабжение мозговой ткани, предотвращать агрегацию тромбоцитов, устранять морфологические сдвиги и нейроповеденческие последствия локально ишемических нарушений мозга, открывают перспективы для дизайна и поиска новых средств защиты ишемизированного мозга на основе PRP-1.

EMMA L. YERITSYAN

**INVESTIGATION OF PROLINE RICH POLYPEPTIDE-1 (PRP-1) EFFECTS  
UNDER THE CONDITIONS OF CEREBRAL ISCHEMIC DISORDERS**

SUMMARY

Discovery and development of the new pharmaceuticals used for pharmacological correction of cerebrovascular disorders and their consequences remain one of the most important tasks of neurology due to the high percentage of population mortality and disability after cerebral ischemia. In this regard polypeptides having endogen origin and characterized by wide range of biological activity are in a great interest.

The studies revealing neuroprotective activity of new discovered hypothalamic Proline Rich Polypeptide 1 (PRP-1) by Academician A.Galoyan were the basis for investigation of its effect on cerebral blood flow and ability to prevent morphological changes and neurobehavioral outcomes of local ischemia.

Investigation of PRP-1 effects on local cerebral blood flow (CBF) revealed that the mentioned polypeptide at the dose of 20 mcg/kg appeared to have an ability to enhance CBF for 23.5% in 100 minutes after i/p injection. Described effect of PRP-1 was more expressed under the conditions of cerebral blood flow disturbances induced by right common carotid artery occlusion: PRP-1 induced enhancement of decreased (about 36.1%) by ligation CBF and led to elevation of the mentioned value even more than its initial level (about 10.4%). The lower and higher doses (10 µg/kg and 40 µg/kg) of PRP-1 also showed the tendency to recover disturbed CBF up to the initial value but with a less effect compared to the 20 mcg/kg dose. The indicated dose dependent mode of cerebrovascular effect of PRP-1 was previously described for its antitumor activity as well.

Data obtained indicate the antiplatelet activity of PRP-1 concerning the incubation of volunteer's blood samples with PRP-1 which were accompanied by decreasing of parameters characterizing aggregation induced by ADP.

The morphological investigation of brain tissue sections under the local ischemic conditions induced by middle cerebral artery occlusion (MCAO) revealed that i/p

injection of PRP-1 at the dose of 20 mcg/kg prevented the development of structural changes in cerebral cortex cells of rats observed at MCAO.

The ability of PRP-1 to eliminate neurobehavioral consequences following local ischemia was investigated via the assessment of anxiety on “Elevated Plus Maze” test, motor coordination disturbances on “Rota Rod” test as well as learning and memory impairment on “Passive Avoidance” test after selecting the animals based on their locomotor activity in “Open Field” test.

The results imply that PRP-1 demonstrated the ability to prevent anxiety development following cerebral ischemia by improving all parameters characterizing anxiety and the registered changes were more expressed after the 12<sup>th</sup> day of PRP-1 administration under the ischemic conditions.

In the same manner, the administration of PRP-1 corrected the coordination disbalance. The observed enhancement of latency time of animal holding on revolving rod was statistically reliable at all investigation periods of ischemia.

The effect of PRP-1 on the passive avoidance test model revealed that the injection of PRP-1 prevents the development of memory loss and learning impairment induced by MCAO in rats.

The obtained results indicate the ability of PRP-1 to stimulate cerebral blood flow, prevent platelet aggregation, morphological changes and remove neurobehavioral outcomes following local cerebral ischemia. Hence, this creates new prospects for the search and design of new agents for protection of ischemic brain on the bases of PRP-1.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'P. S. S. S.', is located in the lower right quadrant of the page.

