

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
Լ.Ա. ՕՐԲԵԼՈՒ ԱՆՎԱՆ ՖԻԶԻՈԼՈԳԻԱՅԻ ԻՆՍՏԻՏՈՒՏ

ԱՎԵՏԻՍՅԱՆ ԼԻԼԻԹԹՂԱԳԻԿԻ

**ՖԻՏՈԹԵՐԱՊԻԱՅԻ ՆՅԱՐԴԱՊԱՇՏՊԱՆ ԱՐԴՅՈՒՆԱՎԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳՆԱՀԱՏՈՒՄԸ
ԴԻԱԲԵՏԻ ՊԱՅՄԱՆՆԵՐՈՒՄ ՎԵՐԱԿԱՏՆՈՒՄԸ ՆՍՏԱՆՅԱՐԴԻ ՎԵՐԱԿԱՆՔՆԱՆ
ԺԱՄԱՆԱԿ**

Գ.00.09 – «Մարդու և կենդանիների ֆիզիոլոգիա» մասնագիտությամբ
կենսաբանական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի
հայցման ատենախոսություն

ՍԵՂՄԱԳԻՐ

ԵՐԵՎԱՆ - 2017

НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ АРМЕНИЯ
ИНСТИТУТ ФИЗИОЛОГИИ ИМ. Л.А. ОРБЕЛИ

АВЕТИСЯН ЛИЛИТ ГАГИКОВНА

**ОЦЕНКА НЕЙРОПРОТЕКТОРНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ФИТОТЕРАПИИ ПРИ
ВОССТАНОВЛЕНИИ ПОВРЕЖДЕННОГО В УСЛОВИЯХ ДИАБЕТА СЕДАЛИЩНОГО
НЕРВА**

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук по специальности
03.00.09 – «Физиология человека и животных»

ЕРЕВАН – 2017

Ատենախոսություն թեման հաստատվել է ՀՀ ԳԱԱ Լ.Ա. Օրբելի ու անվան
Ֆիզիոլոգիայի ինստիտուտի գիտական խորհրդով:

Գիտական ղեկավար՝

կ.գ.դ. Վ. Ա. Չավոն 2 յան-Պապյան

Պաշտոնական ընդդիմախոսներ՝

բ.գ.դ., պրոֆեսոր Ս.

Վ. Գրիգորյան

կ.գ.թ., Լ. Է. Յամբարյան

Առաջատար կազմակերպող ռուս՝

Երևանի պետական համալսարան

Ատենախոսություն պաշտպանությունը կկայանա 2017թ. նոյեմբերի 16-ին ժամը 14⁰⁰-ին ՀՀ ԳԱԱ Լ.Ա. Օրբելի ու անվան Ֆիզիոլոգիայի
ինստիտուտում, Ֆիզիոլոգիայի 023 մասնագիտական խորհրդի
նիստում (0028, Երևան, Օրբելի եղբ. փող. 22):

Ատենախոսությունը կարելի է ծանոթանալ ՀՀ ԳԱԱ Լ.Ա. Օրբելի ու անվան
Ֆիզիոլոգիայի ինստիտուտի գրադարանում և info@physiol.sci.am
կայքում:

Ատենախոսություն սեղմագիրն առաքվել է 2017թ. հոկտեմբերի 12-ին:

023 մասնագիտական խորհրդի
գիտքարտուղար, կ.գ.թ.



Ն. Է. Թադևոսյան

Тема диссертации утверждена на ученом совете Института физиологии им. Л. А. Орбели НАН РА

Научный руководитель:

д.б.н. В. А. Чавушян-Папян

Официальные оппоненты:

д.м.н., профессор С. В. Григорян

к.б.н., Л. Э. Амбарцумян

Ведущая организация:

Ереванский государственный
университет

Защита диссертации состоится 16 ноября 2017г. в 14⁰⁰ч. на заседании
специализированного совета 023 по Физиологии, в Институте физиологии им. Л. А.
Орбели НАН РА (РА, 0028, г. Ереван, ул. бр. Орбели 22).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института физиологии им. Л. А.
Орбели НАН РА и на сайте info@physiol.sci.am.
Автореферат разослан 12 октября 2017г.

Ученый секретарь специализированного
совета 023, к.б.н.



Н. Э. Тадевосян

ԱՇԽԱՏԱՆՔԻ ԸՆԴՀԱՆՈՒՐ ԲՆՈՒԹԱԳԻՐ

Թեմայի արդիականությունը: Ներկայումս, համաձայն առողջապահության համաշխարհային կազմակերպության տվյալների, նկատվում է երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետի տարածվածության կտրուկ աճ՝ պայմանավորված ոչ ճիշտ սննդակարգով: Կլինիկական տվյալները հաստատում են, որ հատկապես մտահոգիչ է ֆրոնկտոզի հիմքով ըմպելիքների ինտենսիվ օգտագործումը [Nolan C. et al., 2011]: Գրական ակնարկները և փորձարարական տվյալները նույնպես հաստատում են, որ ֆրոնկտոզի ինտենսիվ ընդունումը նպաստում է մետաբոլիկ համախտանիշի զարգացմանը և երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետի ռիսկի բարձրացմանը ինչպես մարդկանց, այնպես էլ կրծողների մոտ [Miller A. et al., 2008; Toop C., Gentili Sh., 2016; Lozano I. et al., 2016]: Այս արտահայտվում է ճարպակալումով, հիպերգլիցերիդեմիայով, հիպերգլիկեմիայով, գլյուկոզի նկատմամբ տուերանություն խանգարումով, ինսուլինային ռեզիստենտության ուղիղ ամբ [Bray G. 2008; Stanhope K. et al., 2009; Reddy S. et al., 2008; Lozano I. et al., 2016; Toop C., Gentili Sh., 2016]:

Նյութափոխանակության խանգարումների առանցքային մեխանիզմ է համարվում օքսիդացնող սթրեսը, իսկ հակաօքսիդանտային թերապիան զգալիորեն կանխարգելում է ինսուլինային ռեզիստենտության ուղիղ զարգացումը [Styskal J. et al., 2012]:

Ֆրոնկտոզով հարստացված սննդակարգը 2-րդ տիպի դիաբետի առաջացման պատճառ է դառնում՝ ազդելով ինչպես ծայրամասային, այնպես էլ կենտրոնական նյարդային համակարգերի վրա [Lee-Kubli C. et al., 2014]: Դիաբետով հիվանդների մոտավորապես 60%-ը տառապում են զարգացող նեյրոպատիայով [Sima A., 2003], որի պարզեցնեցը ներառում է նյութափոխանակային գործոններ [Cameron N. et al., 2001]: Այս գործոնների շարքում առանձնապես ներգրավված է օքսիդացնող սթրեսը, որը դիաբետի ժամանակ միավորում է գլյուկոզի նյութափոխանակության 4-րդ հիմնական ուղիները [Feldman E., 2003], այդ թվում՝ բարձրացված գլիկացիայի վերջնական թերի ձևավորումը, որն ընկած է դիաբետիկ նեյրոպատիաների ախտաբանության հիմքում:

Նյարդի վնասման հետևանքները հանդիսանում են կարևոր կլինիկական և սոցիալական խնդիրներ: Միշտ էլ, որ արտոնային ռեզեներացիան ապահովում է համապատասխան գործառնության վերականգնում, այդ պատճառով հիվանդները չեն ունենում շարժողական և զգայական բնականոն վերահսկողության վերականգնում [Allodi I. et al., 2012]: Ե՛վ վնասված նյարդը սեփական թիրախից երկար ժամանակ գրկված լինելու դեպքում (քրոնիկական աքսոտոմիա), և՛ հեռադիր նյարդային ծայրատի շվանյան բջիջների երկարատև նյարդավորման բացակայության (քրոնիկական դեներվացիա) պայմաններում տեղի է ունենում շարժիչ նեյրոնների քանակության նվազում [Gordon T., 2016]: Չնայած ճմլված-վնասված ծայրամասային նյարդը պահպանում է անատոմիական ամբողջականությունը՝ ինքնաբերական վերականգնումը, այս թե այն կերպով, վերանյարդավորում է թիրախ հյուսվածքը [Mazzer P. et al., 2008], այնուամենայնիվ, վերանյարդավորման ժամանակահատվածի երկարաձգումը բարձրացնում է թիրախ հյուսվածքի դեներվացիոն առոքսիայի հնարավորությունը: Այդ պատճառով նյարդի ռեզեներացիայի արագացումը որոշիչ է բավարար գործառնության ին

արդյունքի հաստատման համար: Շարժողական վերականգնման բացակայությունը երկարամյակետ նյարդավորման բացակայությունից հետո ոչ թե աբսոլյուն անհաջող աճի, այլ ավելի շատ սինապսների ոչ լիարժեք փոխակերպման արդյունք է [Ma C. et al., 2011; Sakuma M. et al., 2016]: Հատկանշական է, որ ծայրամասային նյարդի վնասումից հետո ինքնաբուխ կամ թերապիայի հրահրված ոչ բոլոր վերականգնված գործառույթներն են համապատասխանում նոր սինապսային կապերի ձևավորմանը կամ ակտիվացմանը (վերականգնված սինապտիկ հոմեոստազ)՝ համեմատած աբսոլյուն նախընտրելի ռեգեներացիայի հետ [Kang H. et al., 2014]:

Ծայրամասային նյարդերի վնասումից հետո վնասվածքի օջափի հեռադիր հատվածի աբսոլյուն, կորցնելով կապը նեյրոնի մարմնի հետ, կազմափոխվում են: Մինչդեռ Ուոլլերյան դեգեներացիան նպաստում է աբսոլյուն վերանմանը բարենպաստ միկրոմիջավայրի ստեղծմամբ, նյարդաքջի ֆենոտիպի փոփոխություններն արագացնում են աբսոլյուն ռեգեներացիան: Մյուս կողմից, ֆրոնկտոգով հարուստ սնունդն առնետների մոտի հայտ է բերում մեծ քանակությամբ ջրածնի պերօքսիդի և հակաօքսիդային մարկերների առաջացում [Nyby M. et al., 2007], ինչն էլ արգելակում է գործառույթային վերականգնումը և հետվնասվածքային աբսոլյուն վերանման/սպրաուտիզը [Smith D. et al., 2009]: Միևնույն ժամանակ հակաօքսիդային պատասխանը կարևոր է Ուոլլերյան դեգեներացիայի բնականոն զարգացման համար, իսկ վերջինս արագացնում է հյուսվածքների գործառույթային վերականգնումը նյարդային գործառույթը ծայրամասային նյարդի վնասումից հետո [Gaudet A. et al., 2011]:

Իսնուլինի զգայունացնողները և հակաօքսիդանտները արդյունավետ միջոց են ֆրոնկտոգով հարուցված նյութափոխանակության խանգարումների, մասնավորապես շաքարախտի կանխարգելման համար [Faure P. et al., 1999], և այդ թիրախների նկատմամբ դեղաբույսերի օգտագործումը արդիական է [Rasinen K. et al., 2011; Yin J. et al., 2008]: Դիպերտի թեթև ձևերի բուժման համար հաճախ օգտագործվում է *Stevia rebaudiana*-ն (Հայկական մեղրախոտ): Հայտնի են նրա հակազլիկեմիկ, հակաօքսիդանտային և հակաօքսիդային ազդեցությունները՝ անհրաժեշտ ինսուլինային ռեգիստրացիան ունեցող նյութի կանխարգելման համար [Chatsudthipong V., Muanprasat C. 2009; Wang Z. et al., 2012; Mohd-Radzman N. et al., 2013]: Առավել դեղաբանական ակտիվություն դրսևորում է *Stevia*-ի ստեփոգիդ բարադիչը [Brahmachari G. et al., 2011]: Մյուս կողմից, ժամանակակից դեղաբանական փորձարկումներն ապացուցել են, որ *Lycium barbarum*-ի (Հազազ բերբերի) բազմաշաքարներն օժտված են հակաօքսիդանտային, իմունամոդուլյատոր [Jin M. et al., 2013] և նյարդապաշտպան ազդեցություններով [Xing X. et al., 2016]:

Ուսուլմնաիրությունն նպատակը և խնդիրները:

Հետազոտության նպատակը ֆիտոթերապիայի արդյունավետության գնահատումն է դիետիկ ֆրոնկտոգով հարուցված շաքարախտի պայմաններում առնետների վնասված նստանյարդի գործառույթային վերականգնման, ինչպես նաև ողնուղեղի շարժիչ նեյրոնների սինապսային և ողնուղեղային ՆԱԴՖ-օքսիդազի ակտիվության վրա:

Հետազոտության խնդիրներն են.

1. Հետագոտել ֆրուկտոզով հարուցված շաքարախտի պայմաններում առնետների նստանյարդի ԲՀԽ-ով հրահրված ողնուղեղի մոտոնեյրոնների սպայկային ակտիվությամբ, ինչպես նաև ողնուղեղի NADPH-օքսիդազային ակտիվությունը:

2. Ուսումնասիրել առողջ և վնասված վերջույթների զգայական և շարժողական գործառնությունների դինամիկան նստանյարդի միակողմանի ճմլումից հետո, ինչպես նաև վնասված նստանյարդի հեռադիր մասի ԲՀԽ-ով հրահրված ողնուղեղի համակողմյա և հակակողմյա մոտոնեյրոնների սպայկային ակտիվությունը նույն պայմաններում:

3. Գնահատել *Lycium barbarum*-ի պտուղների և ստեիոգիդի ազդեցությունը առողջ և վնասված վերջույթների զգայական և շարժողական գործառնությունների դինամիկայի վրա, ինչպես նաև հետագոտել վնասված նստանյարդի հեռադիր մասի ԲՀԽ-ով հրահրված ողնուղեղի համակողմյա և հակակողմյա մոտոնեյրոնների սպայկային ակտիվությունը նույն պայմաններում:

4. Գնահատել մոտոնեյրոնների սինապսային ակտիվությունը իրական ժամանակում ստեիոգիդի համակարգային ազդեցության դինամիկայում ֆրուկտոզով հարուցված շաքարախտի պայմաններում:

5. Գնահատել ողնուղեղի NADPH-օքսիդազային ակտիվության վրա *Stevia rebaudiana*-ի տերևների և *Lycium barbarum*-ի պտուղների հակաօքսիդանային ազդեցությունը ֆրուկտոզով հարուցված շաքարախտի պայմաններում:

Սչիստանցի գիտական նորույթ: Բացահայտվել են ողնուղեղի մոտոնեյրոնների սինապսային պլաստիկությանը, ինչպես նաև ողնուղեղի NADPH-օքսիդազային համակարգի ակտիվությանը վերաբերող բնութագրական հատկանիշներ՝ դիետիկ ֆրուկտոզի ինտենսիվ օգտագործմամբ հրահրված շաքարախտի պայմաններում: Սինապսային պլաստիկության սկզբունքային տեսակետների վերաբերյալ ստացվել են նոր տվյալներ, որոնք ցույց են տալիս ողնուղեղի մոտոնեյրոնների սինապսային ակտիվության փոփոխության հնարավորությունը ծայրամասային նյարդի ֆիզիկական վնասումից հետո դիաբետիկ դիսմետաբոլիզմի ֆոնի վրա՝ հայկական *Stevia rebaudiana*-ից առանձնացված ստեիոգիդի և *Lycium barbarum*-ի պտուղների օգտագործմամբ: Ողնուղեղի NADPH-օքսիդազի վերաբերյալ առաջին անգամ ստացված տվյալները ցույց են տալիս հայկական *Stevia rebaudiana*-ի և *Lycium barbarum*-ի հակաօքսիդանային բարձր ակտիվությունը:

Սչիստանցի գիտությունական նշանակությունը: Երկրորդ տիպի դիաբետիկ ժամանակ ողնուղեղում անոմալ նեյրոնային գործառնությունից բացահայտումը, կապված սննդային արդյունաբերության վնասակար գործոնների (մասնավորապես ֆրուկտոզային օշարակների հումքով հյութերը), հայրենական դեղաբանական բույսերի պաշտպանական և բուժական արդյունավետության ֆունդամենտալ հիմնավորման հետ, ունի ոչ միայն գիտական, բժշկական նշանակություն, այլ նաև հիմնավորում է հայկական *Stevia rebaudiana*-ի և *Lycium barbarum*-ի հեռանկարային լինելը որպես դիետիկ սննդային արտադրանք սոցիալ-տնտեսական ոլորտում՝ բնակչության կյանքի որակի բարելավման և դիաբետիկ դիսմետաբոլիզմի պայմաններում նստանյարդի վնասման

ժամանակ ԿՆՀ-ում և ՃՆՀ-ում ներյոդեգեներացիաները մեղմելու նպատակով:

Ատենախոսության կառուցվածքը: Ատենախոսական աշխատանքը շարադրված է 139 էջի վրա՝ ներառելով 18 նկար և 12 աղյուսակ: Գրական ակնարկը շարադրված է 36, արդյունքները և քննարկումը՝ 56 էջերի վրա: Գրականության ցանկը ներառում է 234 տեղեկատվական աղբյուր:

ՀԵՏԱՉՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՍԵՐՈՂՆԵՐԸ ԵՎ ՆՅՈՒԹԵՐԸ

Գիտափորձերն իրականացվել են արու առնետների վրա հետևյալ խմբերում.

- Կեղծ ճմլում: Ստանդարտ սնունդ ընդունող առնետների (n=5) վրա իրականացվել է ձախակողմյա նստանյարդի ճմլում-վնասման կեղծ վիրահատություն:

- Ֆրուկտոզ+Կեղծ ճմլում: Կենդանիները (n=5) խմելու ջրի հետ միասին ստացել են դիետիկ ֆրուկտոզ (50%) 6 շաբաթ շարունակ, որից հետո իրականացվել է նստանյարդի ճմլում-վնասման կեղծ վիրահատություն և շարունակել են ստանալ ֆրուկտոզ ևս 3 շաբաթ:

- Ֆրուկտոզ+ճմլում խմբում առնետները (n=5) ստացել են դիետիկ ֆրուկտոզ 6 շաբաթ շարունակ, որից հետո իրականացվել է իրական ճմլում-վնասման վիրահատություն: Կենդանիները շարունակել են ստանալ ֆրուկտոզ ևս 3 շաբաթ:

- Ֆրուկտոզ+ճմլում+Lycium Barbarum և Ֆրուկտոզ+ճմլում+Ստեյվիա խմբերում առնետները (n=5) ստացել են դիետիկ ֆրուկտոզ 6 շաբաթ շարունակ, որից հետո իրականացվել է իրական ճմլում-վնասման վիրահատություն: Կենդանիները շարունակել են ստանալ ֆրուկտոզ ևս 3 շաբաթ՝ միաժամանակ սննդի հետ ընդունելով Lycium Barbarum-ի չոր պտուղները 350 մգ/կգ/օր չափաբաժնով և մյուս խմբում՝ ներմկանային ձևով ստանալով 2 մգ/կգ/օր չափաբաժնով ստեյվիոզիդի ջրային լուծույթ (0,1վլ):

- Կենսաքիմիական հետազոտություններն իրականացվել են հետևյալ խմբերում՝ Ֆրուկտոզ, Ֆրուկտոզ+Lycium Barbarum, Ֆրուկտոզ+Stevia (ֆրուկտոզի հետ միասին կենդանիները ստացել են Stevia rebaudiana-ի չոր տերևներ 6-9-շաբաթների ընթացքում, 20 մգ/կգ/օր չափաբաժնով) և Ստեյվիա (ինտակտ կենդանիները ստացել են խմելու ջուր և ստանդարտ սնունդ):

Նստանյարդի վիրահատություն: Ձախակողմյա նստանյարդի ճմլումը ազդրի վերին երրորդ մասում՝ նստանյարդի եմաճյունղավորումից 4 մմ բարձր, իրականացվել է 30 վայրկյանի ընթացքում արյունահոսությունը կասեցնող սեղմիչով առաջին ատամի դիրքով սեղմման միջոցով [Bridge P. et al., 1994]:

Ծալման ռեֆլեքսի թեստ: Ծալման ռեֆլեքսի թեստն անցկացվել է պլանձե մետաղալարերով կազմված երկբևեռ էլեկտրոդով հետին վնասված և առողջ թաթերի ներբանների արտաքին կողմը հաստատուն հոսանքով (0,1-10 Վոլտ) գրգռելու ճանապարհով [Dijkstra J., 2000]: Այս թեստի թվային ցուցանիշ ծառայել է հոսանքի ուժի շեմային այն նվազագույն արժեքը, որն առաջացրել է ծալման ռեֆլեքս: Բոլոր քանակական արժեքները ներկայացված են որպես միջինացված արժեքներ ($M \pm SD$) 5 կենդանու համար՝ համաձայն Սոյուզենտի t-չափանիշի:

Նստանյարդի ստատիկական ցուցիչ (ՆՍՑ): Նստանյարդի ստատիկական ցուցիչի տվյալները ստանալու համար առնետները

տեղադրվել են ապակե հատակով պլաստիկ արկղի մեջ, և թվային տեսախցիկի օգնությամբ անցկացվել են հետին թաթերի մակերեսների նկարահանումներ: Adobe Photoshop ծրագրի «քանոն» գործիքի օգնությամբ չափվել են առնետների թաթերի պարամետրերը առողջ և վնասված ոտնաթաթերի I-V (toe-spread-TS) և II-IV մատների (intermediate toe-spread-ITS) լայնքով՝ յուրաքանչյուր կողմի համար հաշվարկելով յուրաքանչյուր պարամետրի միջին թվաքանակները: ՆՍՑ-ն հաշվարկվել է հատուկ մշակված բանաձևով՝ $SSI = (108,4 \times TSF) + (31,85 \times ITSF) - 5,49$, որտեղ TSF (I-V մատների լայնության գործոնը) = TS վնասված - TS առողջ / TS առողջ, իսկ ITSF (II-IV մատների լայնության գործոնը) = ITS վնասված - ITS առողջ / ITS առողջ [Bervar M., 2000]:

Արտաքջջային գրանցման էլեկտրաֆիզիոլոգիական մեթոդը և ողնուղեղի միայնակ մոտոնեյրոնների հրահոված ակտիվության վերլուծությունը: Մոտոնեյրոններից արտաքջջային սպայկային ակտիվությունը գրանցվել է ողնուղեղի գոտկային L4-L5 հատվածի գորշ նյութի առջևի եղջյուրներից՝ համակողմյա և հակակողմյա՝ վնասված նյարդի համեմատ: Մոտոնեյրոնների իմպուլսային հոսքն ընտրվել է ամպլիտուդային դիսկրիմինատորի միջոցով: Դրանց հիման վրա կառուցվել են միջին հաճախականությունների հիստոգրամներ, որոնք արտահայտում են բազմամակարդակ վիճակագրական վերլուծության տվյալները (ներառյալ միջինացված հաճախականություն $\pm SD$)՝ տարբերակված նախափութանային, հետփութանային և ԲՀԽ-ի՝ տետանիզացիայի ժամանակահատվածներում:

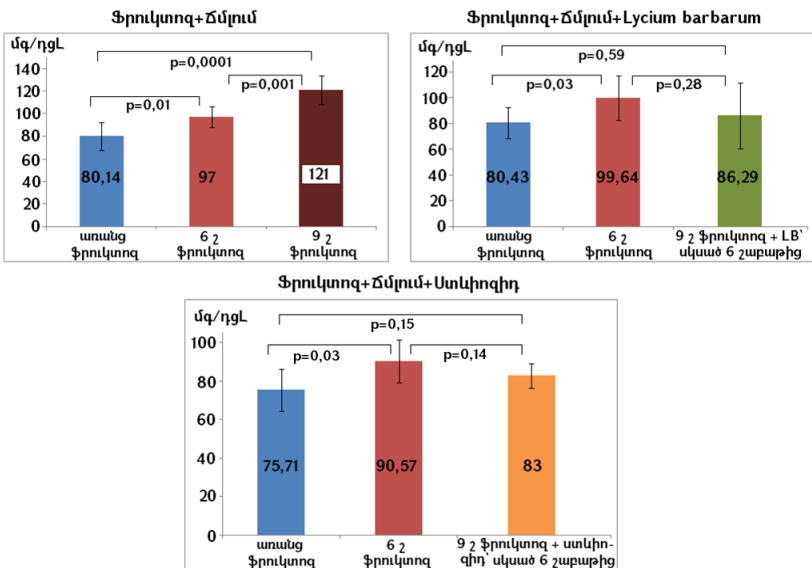
Ստեփոգիդի և Lycium barbarum-ի վերաբերյալ տեղեկություններ: Լեռնային Ղարաբաղում աճեցված Stevia-ի էկոլոգիապես մաքուր, բարձրորակ հումքը (կենսաքանոթեն ակտիվ նյութերի բարձր պարունակությամբ) հավաքվել է օգոստոս-հոկտեմբեր ամիսներին [Babakhanyan M. et al., 2012]: Stevia-ի թուրմից կենսակառավարիկ ֆերմենտային տրանսգլիկոզիլացման ճանապարհով ստեփոգիդի (90%) և ռեբաուդիոգիդ A-ի (10%) ստացման համար օգտագործվել են Bacillus stearothermophilus-ից ստացված բարձր արդյունավետությամբ օժտված ցիկլոդեքստրին գլյուկանոտրանսֆերազներ [Кочикян В., 2004]: Lycium barbarum-ի պտուղները հավաքվել են ՀՀ ԳԱԱ Դավթանի անվան հիդրոպոնիկայի ինստիտուտից [Hovhannisyan L. et al., 2014] և ունեն կենսաքանոթեն և ֆիզիոլոգիապես ակտիվ նյութերի բարձր բաղադրություն:

Կենսաքիմիական հետազոտություններն անցկացվել են Բուսիաթյանի անվան կենսաքիմիայի ինստիտուտի թթվածնի ակտիվ ձևերի մետաբոլիզմի լաբորատորիայում: NADPH-կախյալ թթվածնի ակտիվ ձևեր (O_2^-) արտադրող ակտիվությունը որոշվել է նիտրոտետրազոլային կապուչոտի մեթոդով 1գ հյուսվածքի հաշվարկով (միավոր/գրամ): Այդ ակտիվության միավորի համար օգտագործվել է այս ֆերմենտի այնպիսի քանակություն, որը 50%-ով խթանում է ֆորմազանի ձևավորումը նիտրոտետրազոլային կապուչոտը գերօքսիդային ռադիկալներով վերականգնման ժամանակ [Simonyan R. et al., 2013]:

ԱՐԴՅՈՒՆՔՆԵՐԸ ԵՎ ԴՐԱՆՑ ՔՆՆԱՐԿՈՒՄԸ

Ստեփոզիդի և *Lycium barbarum*-ի պրոէկտների ազդեցությունը սրտայն ալալմայի գլյուկոզի մակարդակի վրադիտիկ ֆրուկտոզով հարուցված շաքարախի պայմաններում

Արյան մեջ գլյուկոզի մակարդակի արդյունավետ վերահսկողությունը հիմնարար քայլ է համարվում դիաբետիկ բարդությունների կանխման և վերացման, ինչպես նաև 1-ին և 2-րդ տիպի շաքարային դիաբետներով հիվանդների կյանքի որակի բարելավման համար [Chen J. et al., 2008]: Ֆրուկտոզ+ճմլում, Ֆրուկտոզ+ճմլում+*Lycium barbarum* և Ֆրուկտոզ+ճմլում+Ստեփոզիդ խմբերում ֆրուկտոզ ընդունելուց 6 շաբաթ անց գլյուկոզի մակարդակը նախնականի համեմատ հավաստի բարձրացել է: Այս տվյալները, համաձայն գրական ակնարկների [Toop C., Gentili Sh., 2016], վկայում են մետաբոլիկ խանգարման առկայություն մասին:



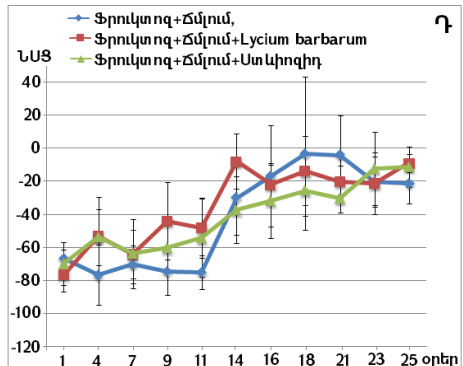
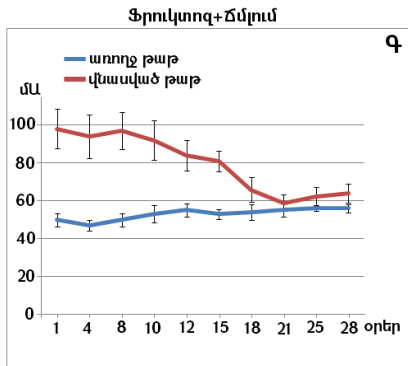
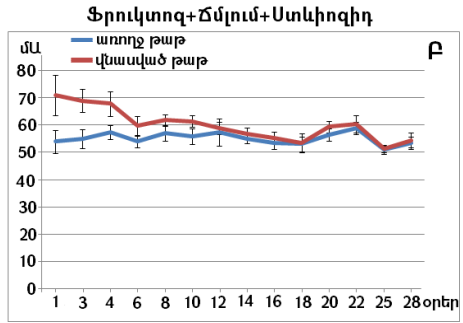
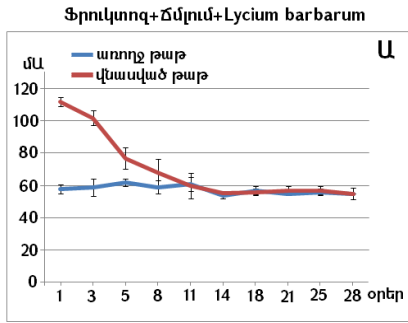
Նկար 1. Արյան ալալմայում գլյուկոզի քանակության միջինացված արժեքները ֆրուկտոզն ընդունելուց առաջ, ֆրուկտոզն ընդունելուց 6 շաբաթ անց և ֆրուկտոզն ընդունելուց 9 շաբաթ անց՝ նշված խմբերում:

Ֆրուկտոզն ընունելուց 9 շաբաթ անց գլյուկոզի մակարդակը հավաստի բարձր է նախնականից միայն Ֆրուկտոզ+ճմլում խմբում, իսկ Ֆրուկտոզ+ճմլում+*Lycium barbarum* և Ֆրուկտոզ+ճմլում+Ստեփոզիդ խմբերում մոտեցել է նախնականին: Երկրորդ տիպի դիաբետով առնետների մոտ ստեփոզիդը դրսևորում է ինսուլինաթրոպ և գլյուկագոնաստատիկ ազդեցություններ [Jeppesen P. et al., 2002]: *Lycium barbarum*-ը ավանդական բժշկության մեջ հանդես է գալիս որպես դիաբետի բուժման հիմնալի բնական հումք [Jin L. et al., 2006], և նրա արդյունավետ հակահիպերգլիկեմիկ ակտիվություն

դրսևորող բաղադրիչները համարվում են բազմաշաքարները [Jing L. et al., 2009; Cui G. et al., 2010]:

Ստևիոզիդի և *Lycium barbarum*-ի պոլիդների ազդեցությունը առողջ և վնասված վերջույթների զգայական և շարժողական գործառույթների փոփոխության և ներքին դիսմետաբոլիզմի վերականգնողական և հարուցված շաքարաբաժանման մասնաբաժանման արդի միակողմանի ճմլումից հետո

Ֆրուկտոզ+ճմլում խմբում նստանյարդի վնասումից 1 օր անց ծալման ռեֆլեքս առաջացնող հոսանքի միջինացված արժեքները առողջ և վնասված վերջույթներում զգալի տարբերվում են: ճմլումից 21 օր անց ծալման ռեֆլեքս առաջացնող հոսանքի մեծության ցուցանիշները մոտեցել են՝ վկայելով առողջ և վնասված վերջույթներում զգայական գործառույթի զգալի հավասարեցման մասին: Սակայն 28-րդ օրը ծալման ռեֆլեքս առաջացնող հոսանքի մեծության ցուցանիշները վնասված վերջույթում ավելացել են (նկար 2Ա): Ֆրուկտոզ+ճմլում+*Lycium barbarum* և Ֆրուկտոզ+ճմլում+Ստևիոզիդ խմբերում նստանյարդի միակողմանի ճմլումից 5 օր անց առողջ և վնասված վերջույթներում նկատվում է ծալման ռեֆլեքս առաջացնող հոսանքի մեծության ցուցանիշների հավասարեցման միտում, իսկ 11-րդ օրվանից սկսած՝ զգայական գործառույթի հավասարեցում, ինչը վկայում է զգայական գործառույթի վաղաժամ վերականգնման մասին, որը պահպանվում է մինչև 28-րդ օրը (նկար 2Բ,Գ):



Նկար 2. Ա-Գ. Առողջ և վնասված հետին վերջույթների ծայման ռեֆլեքս առաջացնող էլեկտրական խթանման միջին ցուցանիշները (մկ)՝ նշված խմբերում: Դ. Հետին վերջույթի ՆՍՑ-ի միջինացված ցուցանիշները համեմատվող խմբերում նստանյարդի միակողմանի ճմլումմից հետո 25 օրերի դիսամիկայում. հորիզոնական 0 մակարդակում ուղիղը առողջ և վնասված թաթերի միջև տարբերության բացակայում թյումն է:

ՆՍՑ-ի ցուցանիշները Ֆրուկտոզ+ճմլում խմբում 18-րդ օրը համապատասխանում են մասնակի վերականգնմանը, իսկ 21-րդ օրից սկսած նկատվում է հետագա վատթարացման միտում: Ֆրուկտոզ+ճմլում+Lycium barbarum խմբում ՆՍՑ-ի ցուցանիշների զգալի վերականգնում նկատվում է վնասումից արդեն իսկ 14 օրանց: Ֆրուկտոզ+ճմլում+Ստեփոգիլ խմբում, ստատիկ շարժողական գործառնության ցուցանիշները վկայում են կայուն հավասարաչափ վերականգնման դիսամիկայի մասին՝ սկսած 7-րդ օրից (նկար 2Դ):

Ստեփոգիլի և Lycium barbarum-ի պոլիդների ազդեցությունը ողնուղեղի շարժիչ Նեյրոնների կենսաէլեկտրական ցուցանիշների վրա նստանյարդի միակողմանի ճմլումմից հետո դիտվել Ֆրուկտոզով հարուցված շաքարախի պայմաններում

Կեղծ ճմլում և Ֆրուկտոզ+Կեղծ ճմլում խմբերում համեմատական վերլուծությունը թույլ է տալիս եզրակացնել:

➤ Տե տանիկ պո տենցի ացի ա ն (7,4 ա նգա մ) ՏՊ-ՀՏՊ պատաս խա ննե ր դրսևո րոդ մո տո նեյ րո ննե րու մ ա վե լի ա րտա հա յ տվ ած է Կեղծ ճ մ լ ու մ (նո րմա) խմբ ու մ՝ հա մե մա տած Ֆր ու կ տո գ+Կեղծ ճ մ լ ու մ խմբի (4,4 ա նգա մ) ն ույ ն պատաս խա ննե րի հե տ: Այ ս մո տո նեյ րո ննե րի մա սնաբ ած նա յ ի ն հա րաբ եր ա կց ու թյ ու նը կազմ ու մ է 46% Կեղծ ճ մ լ ու մ խմբ ու մ և 8,8%՝ Ֆր ու կ տո գ+Կեղծ ճ մ լ ու մ խմբ ու մ: Տե տանիկ պո տենցի ացի ա ն ՏՊ-ՀՏՊ պատաս խա ննե ր դրսևո րոդ նեյ րո ննե րու մ ն ույ ն աբ տ ա վե լի ա րտա հա յ տվ ած է Կեղծ ճ մ լ ու մ խմբ ու մ (5,1 ա նգա մ)՝ հա մե մա տած Ֆր ու կ տո գ+Կեղծ ճ մ լ ու մ խմբի (3,3 ա նգա մ) ն ույ ն պատաս խա ննե րի հե տ: Այ ս մո տո նեյ րո ննե րի մա սնաբ ած նա յ ի ն հա րաբ եր ա կց ու թյ ու նը կազմ ու մ է 28,5% Կեղծ ճ մ լ ու մ խմբ ու մ և 10%՝ Ֆր ու կ տո գ+Կեղծ ճ մ լ ու մ խմբ ու մ:

➤ Տե տանիկ դե պրե սի ա ն ՏՊ-ՀՏՊ պատաս խա ննե ր դրսևո րոդ մո տո նեյ րո ննե րու մ առ ա վե լի ա րտա հա յ տվ ած է Ֆր ու կ տո գ+Կեղծ ճ մ լ ու մ խմբ ու մ (7,2 ա նգա մ)՝ հա մե մա տած ՏՊ-ՀՏՊ պատաս խա ննե ր դրսևո րոդ մո տո նեյ րո ննե րի հե տ (6,4 ա նգա մ): Այ դա ի սի պատաս խա ննե րը Կեղծ ճ մ լ ու մ խմբ ու մ ա րտա հա յ տվ ած ե ն զգալ ի ո րե ն ց ած ր, հա մապատաս խա նաբ ա ր 2,5 և 2,0 ա նգա մ: Ֆր ու կ տո գ+Կեղծ ճ մ լ ու մ խմբ ու մ ՏՊ-ՀՏՊ պատաս խա ննե ր դրսևո րոդ մո տո նեյ րո ննե րի մա սնաբ ած նա յ ի ն հա րաբ եր ա կց ու թյ ու նը կազմ ու մ է 41,8%, ի սկ ն ույ ն պատաս խա ննե ր դրսևո րոդ մո տո նեյ րո ննե րի մա սնաբ ած նա յ ի ն հա րաբ եր ա կց ու թյ ու նը Կեղծ ճ մ լ ու մ խմբ ու մ կազմ ու մ է 8%: ՏՊ-ՀՏՊ պատաս խա ննե ր դրսևո րոդ մո տո նեյ րո ննե րը կազմ ու մ ե ն հա մապատաս խա նաբ ա ր 30% և 17,5%:

Այ ս ա ի ս ով, Ֆր ու կ տո գ ով հա ր ու ց վ ած նյ ու թ ա լի խա ն ա կ ու թյ ա ն խա ն գա ր ու մ նե րի՝ դի աբ ե տի պա յ մ ա ն նե ր ու մ ԲՀ Խ ժ ա մ ա ն ա կ ա հ ա տվ ած ու մ դրդիչ պատաս խա ննե ր դրսևո րոդ մո տո նեյ րո ննե րի թե՛ քա ն ա կը, թե՛ պատաս խա ննե րի ու ժ գ ն ու թյ ու նը նվազե լ է: Ն ույ ն պա յ մ ա ն նե ր ու մ տե տանիկ դե պրե սի ա դրսևո րոդ մո տո նեյ րո ննե րի թե՛ քա ն ա կը, թե՛ պատաս խա ննե րի ու ժ գ ն ու թյ ու ն ն ա վե լ աց ե լ է:

Ֆր ու կ տո գ+ճ մ լ ու մ խմբ ու մ առ ա վե լի ա րտա հա յ տվ ած ա կ տի վ ու թյ ա ն բա ճ ր աց ու մ գր ա ն ց վե լ է ՏՊ-ՀՏՊ (3,8 ա նգա մ) և ՏՊ-ՀՏՊ (2,6 ա նգա մ) պատաս խա ննե ր դրսևո րոդ մո տո նեյ րո ննե ր ու մ: ՏՊ-ՀՏՊ պատաս խա ննե ր դրսևո րոդ նեյ րո ննե րի մա սնաբ ած ի նը գե ր ա կ շ ռ ող է (30,25%): Առ կա ե ն մի ա յ ն ՀՏՊ պատաս խա ննե ր դրսևո րոդ նեյ րո ննե ր: Ը նդի ա ն ու ր ա մ մաբ, պատաս խա ննե րի ու ժ գ ն ու թյ ա ն նվազ ու մը փո խ ա տ ու ց վե լ է դրդիչ պատաս խա ն դրսևո րոդ պո ա ու լյ ացի ա նե րի քա ն ա կի ա վե լ աց ու մ ով՝ հա մե մա տած Ֆր ու կ տո գ+Կեղծ ճ մ լ ու մ խմբի պատաս խա ննե րի հե տ: Տե տանիկ դե պրե սի ա ն ԲՀ Խ ժ ա մ ա ն ա կ ՏՊ-ՀՏՊ պատաս խա ննե ր դրսևո րոդ նեյ րո ննե ր ու մ ա րտա հա յ տվ ած է 1,6 ա նգա մ, ի սկ ՏՊ-ՀՏՊ պատաս խա ննե ր դրսևո րոդ նեյ րո ննե ր ու մ՝ 2,2 ա նգա մ, ի նչը զգալ ի ց ած ր է Ֆր ու կ տո գ+Կեղծ ճ մ լ ու մ խմբից: Քա ն ա կ ու թյ ա մբ և ս ա յ դ տի ա ի նեյ րո ննե րը նվազե լ ե ն: Հա մաճ ա յ ն մի չ ի ն ա ց վ ած կ ու մ ու լյ ա տի վ հի ս տո գր ա մ նե րի՝ սե ա յ յ ի ն ա կ տի վ ու թյ ա ն մա կ ա ր դ ա կը ց ած ր է Ֆր ու կ տո գ+ճ մ լ ու մ խմբ ու մ՝ հա մե մա տած Ֆր ու կ տո գ+Կեղծ ճ մ լ ու մ խմբի, ի նչը վ կ յ ա ու մ է Ֆր ու կ տո գ+ճ մ լ ու մ խմբ ու մ ՏՊ-ՀՏՊ, ՏՊ-ՀՏՊ, ՏՊ-ՀՏՊ, ՏՊ-ՀՏՊ պատաս խա ննե ր դրսևո րոդ շ ա ր ժ ի չ նեյ րո ննե րի ա ն ո մ ալ կ ե ն ս ա լ ե կ տր ա կ ա ն ց ու ց ա ն ի շ նե րի մա ս ի ն:

Ֆր ու կ տո գ+ճ մ լ ու մ խմբի հա կ ա կ ող մյ ա մո տո նեյ րո ննե ր ու մ գր ա ն ց վե լ է զգալ ի ա րտա հա յ տվ ած տե տանիկ դե պրե սի ա (ո ր տեղ ՏՊ-ՀՏՊ

պատասխանները գերակշռում են (38,97%) հակակոդյա մոտոնեյրոններից գրանցված այլ պատասխաններին)՝ ի տարբերություն համակոդյա մոտոնեյրոնների, ինչը վկայում է Ֆրոկտոգ+Ճմլ ում խմբում սպարաուտինգի ենթարկված նոր կապերում դեպոսիայի գերակայման մասին: Ճայրամասային նյարդի վնասումները ալաստիկ փոփոխություններ են առաջացնում ողնուղեղում, որն իր մեջ ներառում է դրդող և արգելակող սինապսային կապերի գործառնության փոփոխությունները նոր կապերի սպարաուտինգի միջոցով [Navarro X. et al., 2007]: Ճմլ ումից հետո առնետների նստանյարդի երկարատև բաժանումը թիրախից երկարատև փոփոխություններ է առաջացնում հակադարձ արգելակող ուղիներում, ինչը ավելացնում/բարձրացնում է ողնուղեղի մոտոնեյրոնների գործառնության վիճակը մկանային ուժի կարգավորման նպատակով [Shu L. et al., 2011]: Առաջնային աֆերենտ նեյրոններից ստացվող սինապսային տերմինալների պակասեցումը մոտոնեյրոններում նկատվում է վնասումից ամիսներ անց՝ անկախ արտոնի ռեգեներացիայի հաջողությունից [Alvarez F. et al. 2010]: Ուշագրավ է, որ երկար ժամանակ անց այդ մոտոնեյրոններում մոտ 50%-ով ավելանում են այն սինապսային վերջավորությունները, որոնցում նկատվում է ԳԱԿԹ-ի սինթեզը սահմանափակող էնզիմների պարունակության շատացում: Այսպիսի փոփոխությունները ողնուղեղի նյարդային շղթաներում զգալի ազդեցություն են թողնում նյարդի ռեգեներացիային հաջորդող գործառնության վերականգնման վրա [English A. et al., 2011], ինչը, հավանաբար, դիտվում է մեր փորձերում գրանցված համակոդյա և հակակոդյա մոտոնեյրոններում:

Ֆրոկտոգ+Ճմլ ում+Ստևիոզիդ խմբում ԲՀԽ և հետիպանիչ ժամանակահատվածների դրդիչ և արգելակիչ պատասխաններն արտահայտված են ավելի ինտենսիվ, քան այդպիսի պատասխանները Ֆրոկտոգ+Ճմլ ում խմբում: Համակոդյա մոտոնեյրոնների ՏՊ պատասխանները գերակշռում են (36,49+5,47+21,96=63,92%) ՏԴ պատասխաններին (13,85+4,05+10,14=28,04%)՝ նշված պարամետրերը մոտեցնելով նորմային (Կեղծ ճմլ ում խմբին): Ինչպես նաև՝ նկատվել է համակոդյա մոտոնեյրոնների պատասխանների տիպերի ավելացում (ՏՊ-ՀՏՊ, ՏՊ-ՀՏԴ, ՏԴ-ՀՏԴ, ՏԴ-ՀՏՊ, ՀՏՊ, ՀՏԴ, ՏՊ, ՏԴ), ինչը, հավանաբար, ապացուցում է կարճաժամկետ սինապսային ալաստիկության մեխանիզմների ձևավորման գործում ստեիոզիդի կարգավորող դերը: Հատկանշակալն է, որ Ֆրոկտոգ+Ճմլ ում+Ստևիոզիդ խմբում ՏԴ պատասխաններն առավել արտահայտված են հակակոդյա մոտոնեյրոններում (12,3, 2,7 և 2 անգամյա հաճախականության նվազում)՝ համեմատած համակոդյա մոտոնեյրոնների (2,3, 2,4, 1,8 անգամ) այդպիսի պատասխանների հետ: Ֆրոկտոգ+Ճմլ ում+Ստևիոզիդ խմբի հակակոդյա մոտոնեյրոններում գրանցվել են ավելի պակաս արտահայտված ՏՊ պատասխաններ (2,5, 2,4 անգամյա հաճախականության բարձրացում)՝ համեմատած համակոդյա մոտոնեյրոնների (11,8, 4,4, 4,9 անգամ) հետ, ինչը մատնանշում է համակոդյա մոտոնեյրոնների սինապսային փոխանցման դրական ադապտիվ փոփոխությունների մասին:

Այդ ուսակ 1.

Պատասխանների տիպերի միջին հաճախականությունների արժեքները

Ֆրուկտոզ+ճմլ ու մ+Ստեփոզիդ խմբի համակողմյա մոտոնեյրոններում

Պատա- խանների սիսթեմ	Մ ՆԽ Սպայ կ/վրկ	Մ ԲՀԽ Սպայ կ/վրկ	Մ ՀԽ Սպայ կ/վրկ
ՏՊՀՏՊ	5,16	25,30 ↑ 4,9 x \$+Ճ↑2,6 x	8,67 ↑ 1,7 x \$+Ճ↑1,5 x
ՏՊ	2,07	24,47 ↑ 11,8 x	2,05
ՀՏՊ	1,37	2,00	12,60 ↑ 9,2 x
ՏՊՀՏԴ	5,22	22,74 ↑ 4,4 x \$+Ճ↑3,8 x	2,24 ↓ 2,3 x \$+Ճ↓1,6 x
ՏԴՀՏԴ	10,15	4,22 ↓ 2,4 x \$+Ճ↓1,6 x	6,60 ↓ 1,5 x \$+Ճ↓1,3 x
ՏԴ	8,67	3,83 ↓ 2,3 x	8,80
ՀՏԴ	12,93	13,18	9,04 ↓ 1,4 x
ՏԴՀՏՊ	6,91	3,80 ↓ 1,8 x \$+Ճ↓2,2 x	10,10 ↑ 1,5 x \$+Ճ↑1,3 x
Անռեակտիվ	10,19	11,29	10,31

Ծանոթագրություն. ↑ և ↓ - հաճախականության բարձրացում և իջեցում

Համեմատության նպատակով ներկայացված է Ֆրուկտոզ+ճմլ ու մ (\$+Ճ) խումբը

Ուշագրավ է այն փաստը, որ եթե Ֆրուկտոզ+ճմլ ու մ խմբում բարձր է համակողմյա անռեակտիվ բջիջների մասնաբաժինը (7,12%)՝ ի տարբերություն հակակողմյայի (2,21%), ապա ստեփոզիդ ստացած կենդանիների մոտ պատկերը հակառակն է. համակողմյա անռեակտիվ բջիջների մասնաբաժինը նվազ է (2,36%)՝ ի տարբերություն հակակողմյա բջիջների (7,94%), ինչը փաստում է ճմլ ու մի հետևանքով առաջացած ներողնուղեղային աքսոնային լատերալ սպարաւտինգի և ստեփոզիդի ազդեցության ներքո դրական խարգելման մասին:

Ֆրուկտոզ+ճմլ ու մ+Lycium barbarum խմբում ՏԴ-ՀՏԴ պատասխաններ դրսևորող համակողմյա նեյրոնների մասնաբաժինը գերակշռող է (32,84 %) և նրանցում գրանցվել է առավել արտահայտված ակտիվության նվազում (↓4,1 անգամ), ինչը մոտ է Ֆրուկտոզ+Կեղծ ճմլ ու մ խմբի քանակական և արտահայտվածության ցուցանիշներին: Առհասարակ, այս խմբի ԲՀԽ ժամանակահատվածի պատասխանները բարձր են Ֆրուկտոզ+ճմլ ու մ խմբի ցուցանիշներից, իսկ անռեակտիվ նեյրոնների մասնաբաժինը կազմում է 0,6%՝ համեմատած Ֆրուկտոզ+ճմլ ու մ խմբի 7,1%-ի հետ: Ֆրուկտոզ+ճմլ ու մ+Lycium barbarum խմբում ՏՊ պատասխաններն առավել արտահայտված, իսկ ՏԴ-ն ավելի

պակաս է արտահայտված հակակոդմյա մոտոնեյրոններում, իսկ բուժման բացակայության պայմաններում ֆրոկտոզ+ճմլում խմբում և՛ համակոդմյա, և՛ հակակոդմյա մոտոնեյրոնների պատասխանների արտահայտվածության պատկերը հակառակ է:

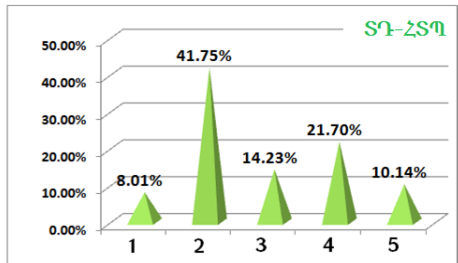
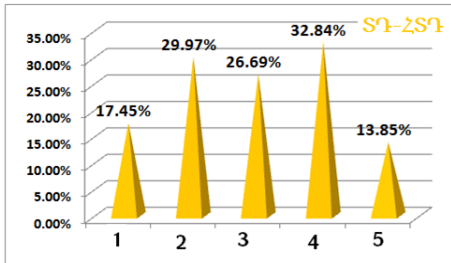
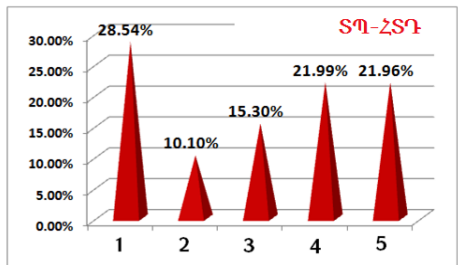
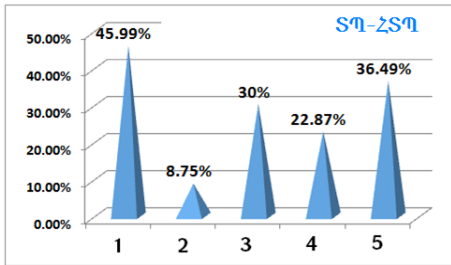
Աղյուսակ 2.

Պատասխանների տիպերի միջին հաճախականությունների արժեքները
ֆրոկտոզ+ճմլում+L.barbarum խմբի համակոդմյա
մոտոնեյրոններում

Պատասխանների տիպերը	Մ ՆԻ Սպայ կ/վրկ	Մ ԲՅԻ Սպայ կ/վրկ	Մ ՅԻ Սպայ կ/վրկ
ՏՊ-ՅՏՊ	5,98	20,29 ↑3,4 x	9,06 ↑1,5 x
ՏՊ-ՅՏԴ	5,98	17,22 ↑2,9 x	3,06 ↓1,9 x
ՏԴ-ՅՏԴ	10,04	2,44 ↓4,1 x	4,41 ↓2,3 x
ՏԴ-ՅՏՊ	6,11	2,33 ↓2,6 x	9,04 ↑1,5 x
Անոռակտիվ	3,95	4,38	3,91

Ծանոթագրություն. ↑ և ↓ - հաճախականության բարձրացում և իջեցում

Ամփոփելով բոլոր տիպի պատասխանների մասնաբաժինների վերլուծությունը բոլոր խմբերում (նկար 3)³ նշենք, որ ՏՊ-ՅՏՊ (45,99%) և ՏՊ-ՅՏԴ (28,54%) պատասխանները գերակշռում են Կեղծ ճմլում խմբում: ՏԴ-ՅՏՊ պատասխանները գերակշռում են ֆրոկտոզ+Կեղծ ճմլում խմբում (41,75%): Գնահատելով նյարդապաշտպան ազդեցության էլեկտրաֆիզիոլոգիական պարամետրերը՝ կարելի է նշել, որ ֆրոկտոզ+ճմլում+Lycium barbarum խմբում բոլոր տիպի պատասխանների բաշխվածությունը համեմատաբար հավասարաչափ է (ՏՊ-ՅՏՊ՝ 22,87%, ՏՊ-ՅՏԴ՝ 21,99%, ՏԴ-ՅՏԴ՝ 32,84%, ՏԴ-ՅՏՊ՝ 21,70%), ինչը, ըստ երևույթին պայմանավորված է սինապսային պլաստիկության մեխանիզմների վրա Lycium barbarum-ի ակտիվ բաղադրամասերի (այդ թվում՝ տաուրին ամինաթթվի) մոդուլյատոր/փոփոխիչ ազդեցությամբ: Ոչ սպիտակուցային ամինաթթուներ տաուրինը և γ-ամինոկարապաթուրին, ինչպես նաև բեթահինը (տրիմեթիլգլիցին) նույնպես պարունակվում են Lycium barbarum-ի պտուղներում [Cao Y. et al., 2003]: Արգելակող գլիցինային ընկալիչների համար դեռևս բացակայում է ֆարմակոլոգիական թերապիան: Գլիցինի ազոնիստային հատկությունները նմանակվում են միջարժեք նմանատիպ կառուցվածք ունեցող ամինաթթուներով: Ողնուղեղային նեյրոնների համար հետևյալ ազոնիստները ներկայացված են անման կարգով. գլիցին>γ-ալանին> տաուրին>α-ալանին>սերին [Offermanns S. Rosenthal W., 2008]: Համակոդմյա մոտոնեյրոններում բոլոր տիպերի պատասխանների մասնաբաժինը առավել մոտեցված է բնականոնին ֆրոկտոզ+ճմլում+Ստեփոգիդ խմբում (նկար 3):



1. Կեղծ ճմլում 2. Ֆրուկտոզ+Կեղծ ճմլում 3. Ֆրուկտոզ+ճմլում 4. Ֆրուկտոզ+ճմլում+ L.barbarum 5. Ֆրուկտոզ+ճմլում+ Ստեփոգիդ

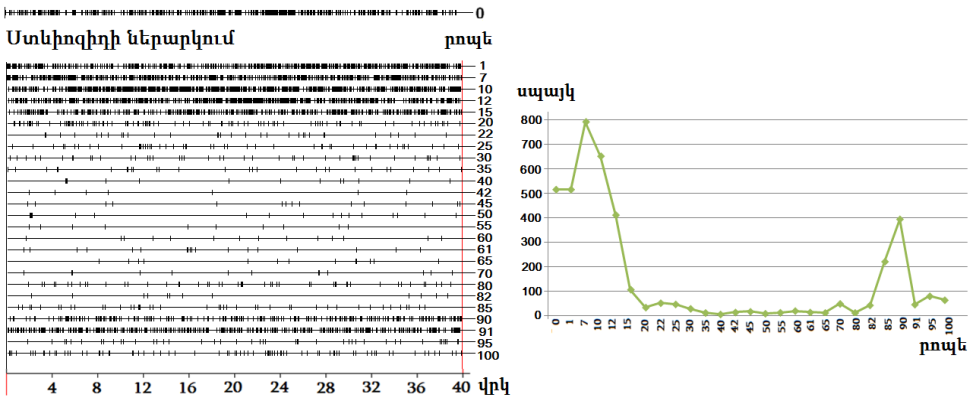
Նկար 3. Պատվաստների տիպերի տոկոսային բաշխումը համապատասխան խմբերում:

Ծայրամասային նյարդերի վնասումից հետո դիտվում է այն գեների էքսպրեսիա, որոնք կոդավորում են տրանսկրիպցիոն գործոններ, բջջակմախքային պրոտեիններ, բջջի ադգեզիայի և ուղղորդող մոլեկուլներ, սրոֆիկ գործոններ և ընկալիչներ, ցիտոկիններ, նեյրոպեպտիդներ և նյարդափոխադրիչներ սինթեզող էնզիմներ, իոնային անցուղիներ և թաղանթային փոխադրիչներ [Raivich G. et al., 2007; Dziennis S. et al., 2008]: Այլ կերպ ասած՝ ներգրավված են ազդակային տրանսդուկցիայի բազմաթիվ ուղիներ: Վերջիններիս մոդուլյացիան լավագույնս իրականացվում է ալոստերիկ կարգավորման ճանապարհով: Այդ առումով շահավետ են բույսերի՝ կենսաբանորեն ակտիվ բաղադրամասերը: Համակարգային մակարդակում բույսերի ակտիվ բաղադրամասերով ալոստերիկ մոդուլյացիան ենթադրում է նեյրոպրոտեկցիա ալոստերիկ լիգանդների երկարաժամկետ փոփոխությունների ճանապարհով [Babel H. et al., 2016]:

Այսպիսով՝ *Lycium barbarum*-ի և ստեփոգիդի պաշտպանական գործընթացը իրականանում է պատասխանների ինտենսիվությամբ, մասնաբաժինների վերաբաշխում և պատասխանների բազմազանությամբ ակտիվացման ճանապարհով՝ նպաստելով նյարդաբջիջների առավել ինտեգրմանը ֆունկցիոնալ շղթաներում:

Ողնուղեղի միայնակ մոտոնեյրոնների ակտիվությամբ և փոփոխությունները իրական ժամանակում ստեփոգիդի միանվագ թերապևտիկ չափաբաժնի համակարգային ազդեցությամբ պայմաններում

Միայնակ մոտոտեյրոնի փոփոխության ունը (նկար 4) ներկայացված է 40 վրկ իրական ժամանակում սպայկային ակտիվության տեսքով. ակնհայտ է սպայկերի նվազում ստեխոգիդի ներարկումից արդեն իսկ 15 րոպե անց՝ համեմատած նախնական հաճախականության հետ (նշված է 0 րոպե):

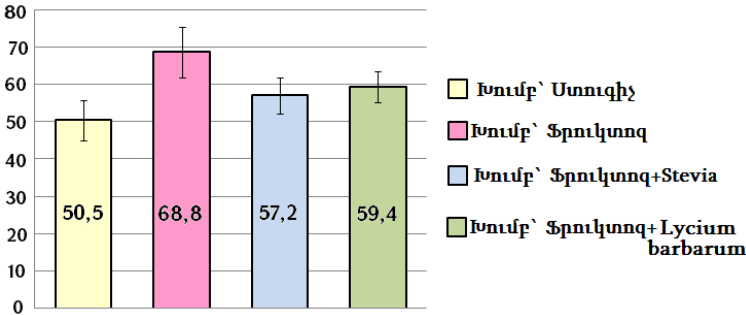


Նկար 4. Ձախից՝ ռաստերում ներկայացված է ողնուղեղի միայնակ մոտոտեյրոնի սպայկային ակտիվությունը իրական 40 վրկ ժամանակահատվածում: Աջից՝ մոտոտեյրոնի սպայկային ակտիվության փոփոխության հիստոգրամը 0-ից (նախնական մակարդակ) մինչև 100 րոպե դինամիկայում ստեխոգիդի ներմկանային ներարկումից հետո (2 մգ/կգ): Արտիկուլյար առանցքը ստեխոգիդի ազդեցության ժամանակն է (րոպե), իսկ օրդինատների առանցքը՝ սպայկերի քանակը:

Դիտվել է ֆրոկտոգով հարուցված օքսիդացնող սթրեսի և այդ պայմաններում *Stevia rebaudiana*-ի և *Lycium barbarum*-ի ազդեցությունները ողնուղեղի O_2 -գեներացնող էնզիմ NADPH-օքսիդազի ակտիվության վրա

Համեմատած Ստուգիչ խմբի ցուցանիշների հետ՝ ֆրոկտոգ խմբում նկատվում է NADPH կախյալ O_2 -արտադրող ակտիվության մակարդակի զգալի մեծացում (նկար 5): Կարելի է հաստատել, որ *Stevia rebaudiana*-ի տերևները և *Lycium barbarum*-ի պտուղները կատարում են հակաթրեսային, թաղանթակայունացնող դեր՝ իջեցնելով NADPH-օքսիդազի մակարդակը ողնուղեղում: Ապացուցված է, որ օքսիդազի ակտիվության հավասարակշռության ապակարգավորումը բերում է ԴՆԹ-ի վնասման, լիպիդային պերօքսիդացման, պրոտեինների շեղումային հետտրանսիացիոն մոդիֆիկացիայի, նեյրոնների մարմնի, դենդրիտների և աքսոնների միջև պրոտեինների և բջտերի տեղակայման փոփոխություններ [Wilson C. et al., 2015]: Ռեակտիվ թթվածնի նուրբ հավասարակշռությունը անհրաժեշտ է նեյրոնային ազդանշանի համար, և նրա ավելորդ նվազումը կամ ավելացումը առաջացնում է նյարդային բջի մեխանիզմների պատկանելության վատթարացում [Knapp L. et al., 2002]:

Կարևոր է շեշտել, որ ստեփայի ադապտացեն հատկությունները դիաբետի ժամանակ պայմանավորված են նրա ինսուլինային ռեգիստեստակսությամբ կարգավորումով՝ փոխկապակցված հակաօքսիդիչ և իմունամոդուլյատոր ակտիվության հետ [Mohd-Radzman N. et al., 2013]: Ողնուղեղի հյուսվածքում *Lycium barbarum*-ի նյարդապաշտպան և իմունոկարգավորիչ փոխկապակցված ազդեցությունները [Zhang Y. et al., 2013], համաձայն մեր տվյալների, կորելացվում են հակաօքսիդանտային և հակազլիկեմիկ ազդեցությունների հետ: Դասական հակաօքսիդանտային թերապիան վերանայվեց, երբ ռեակտիվ թթվածնի ֆիզիոլոգիական նշանակության անտեսումը հանգեցրեց անբավարար կլինիկական արդյունքների: Ավելի արդարացված և ընդունելի մոտեցում համարվեց NADPH-օքսիդազի նկատմամբ ընտրողաբար ազդող բնական արգելակիչների օգտագործումը [Maraldi T. 2013]:



Նկար 5. NADPH կախյալ $O_2^{\cdot -}$ -արտադրող հաշվարկային տեսակարար ակտիվությունը (արտահայտված միավոր/գրամով) ներկայացված խմբերում:

ԱՄՓՈՓՈՒՄ

Նեյրոնների սինապսային փոփոխված ակտիվության և ողնուղեղի NADPH-օքսիդազային ակտիվության գիտափորձական և տեսական փաստարկները նոր հիմք են հանդիսանում դիետիկ ֆրուկտոզի ինտենսիվ օգտագործման վնասաբեր ազդեցության կանխարգելման նպատակով հայկական *Stevia rebaudiana*-ի և *Lycium barbarum*-ի կիրառական բարձր արդյունավետության համար: Տվյալ հետազոտությունում NADPH-օքսիդազի հյուսվածքային տեղակայման, նրա ակտիվության պրոօքսիդանտային և հակաօքսիդանտային աստիճանի գնահատումը դիաբետիկ դիսմետաբոլիզմի պայմաններում կարող է օգնել ներթափանցելու այդ ֆերմենտների գործառնության ինտենսիվացման իրականացման և կարգավորման բնույթի մեջ, ինչը կարող է հիմք հանդիսանալ նպատակային դեղաբանական սննդային արտադրանքների կատարելագործման համար, ինչպես նաև հայրենական *Stevia rebaudiana*-ի և *Lycium barbarum*-ի հումքից բաղադրաբանային և բաղաձեռնակցիոնալ (հակաադապտային, հակաօքսիդանտային, հակաբորբոքային, նյարդապաշտպան ակտիվությամբ օժտված) ֆիտոպրոպարատների մշակման հեռանկար հանդիսանալ:

ԵԶՐԱԿԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ

1. Ֆրոնկտոգով հարուցված նյութափոխանակության խանգարումների պայմաններում նստանյարդի ճմլումից 21 օր անց բացահայտվել է զգայական գործառույթի վերականգնում, իսկ ստատիկ շարժողական գործառույթի մասնակի վերականգնումը դրսևորվել է նստանյարդի ճմլումից 18 օր անց՝ հետագա վատթարացման միտումով:
2. Ֆրոնկտոգով հարուցված նյութափոխանակության խանգարումների պայմաններում առնետների նստանյարդի ճմլումից 30 օր անց ողնուղեղի գոտկային հատվածի և՛ համակողմյա, և՛ հակակողմյա շարժիչ նեյրոններում գրանցվել է անոմալ կենսաէլեկտրական ակտիվության, որը բնութագրվում է ֆոնային ակտիվության, ինչպես նաև վնասված նյարդի հեռադիր մասի բարձր հաճախականությամբ հրահրված դրդիչ/արգելակիչ պատասխանների հավասարակշռության շեղումներով և արտահայտվածությամբ փոփոխությամբ:
3. Lycium barbarum-ի պտուղների օգտագործումը Ֆրոնկտոգով հարուցված նյութափոխանակության խանգարումների պայմաններում նստանյարդի ճմլումից հետո հանգեցնում է. ա) զգայական և շարժողական գործառույթների վաղաժամ վերականգնման՝ վնասումից արդեն իսկ 11 և 14 օր անց, բ) սինապսային պլաստիկության մոդուլյացիայի՝ համակողմյա մոտոնեյրոններում արտահայտված ցածր ֆոնային ակտիվությամբ, դրդիչ/արգելակիչ պատասխանների մեծացումով և նրանց մասնաբաժինների համեմատաբար հավասարաչափ վերաբաշխմամբ:
4. Lycium barbarum-ի պտուղների օգտագործումը նստանյարդի ճմլումից հետո հանգեցնում է. ա) զգայական և շարժողական գործառույթների վաղաժամ վերականգնման՝ վնասումից համապատասխանաբար 8 և 4 օր անց, բ) սինապսային պլաստիկության մոդուլյացիայի՝ արտահայտված ցածր ֆոնային ակտիվությամբ և անուշակտիվության բացակայությամբ, դրդիչ/արգելակիչ պատասխանների մեծացմամբ և դրդիչ պատասխանների մասնաբաժինների ավելացմամբ:
5. Ֆրոնկտոգով հարուցված նյութափոխանակության խանգարումների պայմաններում նստանյարդի ճմլումից հետո ստեիոգիդի ներմկանային ներարկումը հանգեցնում է վնասված վերջույթի զգայական գործառույթի վաղաժամ վերականգնման

Ճվլուժ-վնասումից արդեն իսկ 12 օր անց և շարժողական գործառույթի վերականգնման՝ 7-րդ օրից:

6. Ֆրուկտոզով հարուցված նյութափոխանակության խանգարումների պայմաններում նստանյարդի ճվլումից հետո ստեփոգիդի ներմկանային ներարկումը կանխարգելել է վնասվածքի հետևանքով ի հայտ եկած և՛ համակողմյա, և՛ հակակողմյա մոտոնեյրոնների անոմալ ակտիվությունը. բացահայտվել է համակողմյա մոտոնեյրոնների պատասխանների տիպերի ավելացում՝ գերակշռող դրդիչ ռեակցիաներով, և անռեակտիվ նեյրոնների մասնաբաժնի նվազում: Մոտոնեյրոնների սինապսային ակտիվության գնահատումը իրական ժամանակում ստեփոգիդի համակարգային ազդեցության դինամիկայում բացահայտել է արգելակող ռեակցիաներ:
7. *Lycium barbarum*-ը և *Stevia rebaudiana*-ն ճնշում են ֆրուկտոզով հարուցված օքսիդացնող սթրեսի արդյունքում ավելացված ՆԱԴՖ-կախյալ O_2^- -արտադրող ակտիվությունը ողնուղեղի հյուսվածքում՝ թաղանթակայունացնող ազդեցության ճանապարհով:

Արեւմտահայաստանի Հանրապետության առողջապահության նախարարության ցուցակ

1. В. А. Чавушян, Л. Г. Аветисян, К. В. Симонян. Показатели функционального восстановления при повреждении седалищного нерва крыс в условиях метаболических нарушений. **Медицинская наука Армении** 2015, № 2, с. 78-87
2. Լ. Գ. Ավետիսյան: LYCIUM BARBARUM-ի ազդեցությունը ֆրուկտոզով հարստացված սնունդ ստացող առնետների վնասված նստանյարդի վերականգնման գործառնության ընթացիչների վրա: **Հայ առանձին կենսաբանական հանդես** 2015, № 3, էջ 85-90
3. Л. Г. Аветисян, К. В. Симонян, Р. А. Аветисян. Показатели активности мотонейронов спинного мозга крыс в условиях чрезмерного потребления фруктозы. Международный молодежный научный форум Ломоносов. 13-17 апреля 2015 г. Москва
4. Lilit Avetisyan, Karen Simonyan, Vergine Chavushyan. Sciatic nerve injury of rats in condition of metabolic disorder. Neuronus IBRO & IRUN Neuroscience Forum. Krakow, Poland, April 17-19, 2015, p. 109
5. L.G. Avetisyan, K.V. Simonyan, V.A. Chavushyan. The effects of Lycium barbarum on indices of the functional recovery of injured sciatic nerve in fructose-fed rats. "Current Issues of Medical Science" Conference 95th anniversary of the Yerevan State Medical University, 2015 October 12-15, Yerevan, Armenia. **The New Armenian Medical Journal** 2015, Vol. 9, P. 9
6. Р.М. Симонян, В.А. Чавушян, А.С. Исоян, Г.М. Симонян, К.В. Симонян, Л.Г. Аветисян, Х.О. Нагапетян, М.А. Бабаханян, М.А. Симонян. Мембраностабилизирующие эффекты Stevia rebaudiana при фруктоза-индуцированном диабете второго типа у крыс. **Медицинская Наука Армении** 2015, Т. LV, № 3, с. 51-60
7. K. V. Simonyan, L. G. Avetisyan, V. A. Chavushyan. Goji fruit (Lycium barbarum) protects sciatic nerve function against crush injury in a model o diabetic stress. **Pathophysiology** 2016, № 23, p. 169-179
8. Р. М. Симонян, Л. Г. Аветисян, Г. М. Симонян, К. В. Симонян, Р. А. Аветисян, М. А. Симонян, В. А. Чавушян. Стабилизирующий эффект плодов Goji на клеточные мембраны спинного мозга крыс при оксидативном стрессе, индуцированном фруктозой. **Медицинская наука Армении** 2016, № 3, с. 22-29
9. L. G. Avetisyan, K. V. Simonyan, L. E. Babakhanyan, L. E. Hovhannisyan, H. M. Galstyan, V. G. Ghochikyan, R. A. Avetisyan, V. A. Chavushyan. Impact of Lycium barbarum on indices of the functional recovery of rats injured sciatic nerve. **Issues in theoretical and clinical medicine** 2016, № 6, pp 11-16
10. Լ. Գ. Ավետիսյան, Վ. Ա. Չավուշյան, Կ. Վ. Սիմոնյան, Վ. Ս. Ղոչիկյան, Լ. Է. Բաբախանյան, Մ. Ա. Բաբախանյան: Ստիռոգիդի ազդեցությունը ֆրուկտոզով հարստացված սնունդ ստացող առնետների վնասված նստանյարդի գործառնության ընթացիչների վրա: ՀՀ ԳԱԱ **Հայ առանձին բժշկագիտություն** 2017, № 1, էջ 67-79

ОЦЕНКА НЕЙРОПРОТЕКТОРНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ФИТОТЕРАПИИ ПРИ ВОССТАНОВЛЕНИИ ПОВРЕЖДЕННОГО В УСЛОВИЯХ ДИАБЕТА СЕДАЛИЩНОГО НЕРВА

РЕЗЮМЕ

Интенсивное потребление фруктозы повышает оксидативный стресс и вызывает метаболический синдром, ассоциируемый с изменениями в функционировании центральной и периферической нервной системы. Гипергликемия, инсулиновая резистентность и гиперлипидемия – интегральные компоненты диабета и важнейшие факторы риска для развития периферических и центральных нейропатий. Метаболизм глюкозы по увеличенному сорбитольному пути может быть ассоциирован с дисфункцией Шванновской клетки, что в свою очередь повышает уязвимость периферического нерва к травматическому повреждению. Повреждение периферического нерва вызывает потерю моторной / чувствительной функции и гибель аксономизированных нейронов в денервированных сегментах спинного мозга.

Целью нашего исследования явилась оценка степени восстановления чувствительной (тест флексорного рефлекса) и моторной (статический седалищный индекс) функций, а также электрофизиологических параметров ответов мотонейронов спинного мозга на высокочастотную стимуляцию дистального отдела поврежденного седалищного нерва (СН) у крыс, получающих стевиозид из листьев *Stevia rebaudiana* и плоды *Lycium barbarum* на фоне интенсивного приема фруктозы, а также оценка активности НАДФ-оксидазы в ткани спинного мозга в условиях фруктозой-индуцированных метаболических нарушений и антиоксидантной активности листьев *Stevia rebaudiana* и плодов *Lycium barbarum*. Крысы альбиносы получали с питьевой водой диетическую фруктозу (50%) в течение 6 недель, после чего осуществляли краш-повреждение левого СН. Часть животных продолжала получать фруктозу в течение 3 постоперационных недель, а часть получала фруктозу + стевиозид и фруктозу + плоды *Lycium barbarum*. Ложную операцию краш-повреждения осуществляли у животных получающих фруктозу и стандартные питье и корм. С 1 по 28 дни после повреждения СН проводили измерения относительно флексорного рефлекса и статического седалищного индекса. Спустя 28-30 дней после ложной операции и краш-повреждения СН проводили *in vivo* экстраклеточное электрофизиологическое исследование ипси- и контрлатеральных мотонейронов люмбарного отдела спинного мозга.

В условиях метаболических нарушений, вызванных фруктозой восстановление чувствительной функции выявлено на 21-ый день после повреждения СН. Выявлено частичное восстановление статической функции на 18 день с дальнейшей тенденцией ухудшения. На фоне метаболических нарушений, вызванных фруктозой, на 28-ой день после краш-повреждения СН в мотонейронах люмбарного отдела спинного мозга выявлена аномальная биоэлектрическая активность, характеризующая нарушением как фоновой активности, так и баланса и выраженности возбуждательных/депрессорных ответов на высокочастотную стимуляцию дистального отдела поврежденного СН. Применение *Lycium barbarum* после повреждения СН на фоне метаболических нарушений вызывает: а) ускоренное восстановление чувствительной и моторной функции на 11 и 14 дни после сдавливания нерва; б) модуляцию синаптической пластичности, проявляемую низкой фоновой активностью, повышенной выраженностью возбуждательных/депрессорных

ответов и сравнительно равномерным распределением их долевого соотношения. В условиях диабета в/м инъекция стевииозидов после повреждения СН вызывает ускоренное восстановление чувствительной функции поврежденной конечности на 12-ый день, а статического седалищного индекса – на 7-ой день. После в/м инъекция терапевтической дозы стевииозидов в реальном времени выявлено доминирующее ингибирование фоновой спайковой активности единичных мотонейронов. После повреждения СН на фоне диабета применение стевииозидов в течение трех недель предотвращает аномальную активность ипси- и контралатеральных мотонейронов: выявлено увеличение многообразия типов ответов ипсилатеральных мотонейронов с доминированием возбуждающих реакций, а также снижение долевого соотношения ареактивных единиц. В целом, протекция стевииозидом и плодами *Lycium barbarum* осуществляется путем повышения интенсивности ответов, перераспределения их долевого соотношения и увеличения их многообразия, что содействует повышению интеграции нейронов в функциональные нейрональные цепи. При фруктозой-индуцированном оксидативном стрессе *Lycium barbarum* и *Stevia rebaudiana* путем мембраностабилизирующих эффектов подавляют выработку НАДФ-зависимой O_2^- -продуцирующей активности в ткани спинного мозга.

AVETISYAN LILIT GAGIK

EVALUATION OF NEUROPROTECTIVE EFFICIENCY OF PHYTOTHERAPY IN RECOVERY OF INJURED SCIATIC NERVE IN CONDITION OF DIABETES

SUMMARY

Excess fructose consumption increases oxidative stress and causes metabolic syndrome associated with changes in functioning of the central and peripheral nervous systems. Hyperglycemia, insulin resistance and hyperlipidemia are integral components of diabetes and important risk factors for developing peripheral and central neuropathies. Glucose metabolism by way of the sorbitol pathway may well be associated with dysfunction of the Schwann cell, which in its turn increases the vulnerability of peripheral nerve to traumatic injury. Injuries to the peripheral nerves result in loss of motor and sensory functions and death of axotomized neurons in the denervated segments of spinal cord.

The aim of the present study was to evaluate the degree of sensory (flexor reflex test) and motor function (static sciatic index) recovery, as well as electrophysiological parameters of responses of spinal cord motoneurons at high-frequency stimulation of the distal part of the crush-injured sciatic nerve of high fructose-diet rats under action of stevioside and *Lycium barbarum*, as well as assessment of NADPH oxidase activity in spinal cord tissue in condition of fructose-induced metabolic disorder and antioxidant activity of *Stevia rebaudiana* leaves and *Lycium Barbarum* fruit. Male albino rats were given with drinking water with 50% concentration of dietary fructose for 6 weeks after which a crush injury of the left sciatic nerve was carried out. Some of the animals received fructose postinjury for 3 weeks and some of the animals received fructose + dry *Lycium barbarum* fruit and fructose + stevioside. A sham crush injury of sciatic nerve was inflicted in rats, receiving a standard diet and dietary fructose. From 1 to 28 days of crush a flexor reflex test and static sciatic index measurement were performed. After 28-30 days of sham crush and crush an *in vivo* extracellular electrophysiological study of ipsi- and contralateral motoneurons of the lumbar part of spinal cord was carried out. In condition of metabolic disorder caused by fructose, restoration of the sensory function was detected on day 21 post crush-injury. A partial/incomplete repair of static motor function on day 18 post crush-

injury was observed with further deterioration. In condition of metabolic disorder caused by fructose on day 28 post crush-injury, anomalies in bioelectric activity were detected in lumbar region motoneurons of spinal cord, characterized by disorder of background activity and balance and expression of excitatory/inhibitory responses at high frequency stimulation of distal part damaged nerves. Use of *Lycium barbarum* after sciatic nerve crush-injury in condition of diabet causes a) early restoration of sensory and motor functions on 11 and 14 days post injury, b) synaptic plasticity modulation, expressed by low background activity, increase in excitatory/inhibitory responses and relatively uniform distribution of their shares. I/m injection of stevioside after sciatic nerve crush-injury in condition of diabet causes a rapid recovery of the sensory function of the damaged limb on 12 day post crush-injury and a restoration of the motor function after 7 days. Predominant inhibition of the background spike activity of spinal cord motoneurons after injection of therapeutic dose of stevioside was revealed. In condition of metabolic disorder after crush-injury stevioside caused an increase in variety of responses of ipsilateral motoneurons, with predominant excitatory reactions and lack of share of nonreactive neurons in ipsilateral units. The protective process of stevioside and *Lycium barbarum* is achieved by increasing the intensity of responses, redistribution of shares and increasing the variety of responses, contributing to greater integration of neurons into functional chains. *Lycium barbarum* and *Stevia rebaudiana* suppress the production of NADPH-dependent O_2^- -producing activity by fructose-induced oxidative stress in spinal cord tissue through membrane-stabilizing effect.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'D. D. D.' or similar, with a stylized, cursive script.