

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

**ԱՎԵՏԻՍՅԱՆ ԼԻԼ ԻԹԳԱԳԻԿ**

**ՖԻՏՈԹԵՐԱՊԻԱՅԻ ՆՅԱՐԴԱՊԱՇՏՊԱՆ ԱՐԴՅՈՒՆԱՎԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳՆԱՋԱՏՈՒՄԸ  
ԴԻԱԲԵՏԻ ՊԱՅՄԱՆՆԵՐՈՒՄ ՎԼԱՍՎԱԿՆ ՆՍՏԱՆՅԱՐԴԻ ՎԵՐԱԿԱՆՔՆԱՆ  
ԺԱՄԱՆԱԿ**

Գ.00.09 – «Մադդու և կենդանիների ֆիզիոլոգիա» մասնագիտու թյամբ  
կենսաբանական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի  
հայցման ատենախոսու թյան

**ՍԵՂԱԳԻՐ**

ԵՐԵՎԱՆ - 2017

---

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

**АВETИՏԻԱՆ ԼԻԼԻՏ ԳԱԿԻՈՎՆԱ**

**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»

ԵՐԵՎԱՆ – 2017

Աստե՛նախոսուոթյան թեման հաստատվել է ՀՀ ԳԱԱ Լ.Ա. Օրբելի ունվան Ֆիզիոլոգիայի ինստիտուտի գիտական խորհրդում:

Գիտական ղեկավար՝ Կ.գ.դ. Վ. Ա.Չավոն շյան-Պապյան  
Պաշտոնական ընդդիմախոսներ՝ Բ.գ.դ., պրոֆեսոր Ս. Վ.Գրիգորյան  
Կ.գ.թ., Լ. Է. Յամբարձումյան

Առաջատար կազմակերպություն՝ Երևանի պետական համալսարան  
Աստե՛նախոսուոթյան պաշտպանությունը կկայանա 2017թ. նոյեմբերի 16-ին ժամը 14<sup>00</sup>-ին ՀՀ ԳԱԱ Լ.Ա. Օրբելի ունվան Ֆիզիոլոգիայի ինստիտուտում, Ֆիզիոլոգիայի 023 մասնագիտական խորհրդի նիստում (0028, Երևան, Օրբելի եղբ. փող. 22):

Աստե՛նախոսուոթյանը կարելի է ծանոթանալ ՀՀ ԳԱԱ Լ.Ա. Օրբելի ունվան Ֆիզիոլոգիայի ինստիտուտի գրադարանում և [info@physiol.sci.am](mailto:info@physiol.sci.am) կայքում:  
Աստե՛նախոսուոթյան 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 14<sup>00</sup>ч. 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](mailto: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 կրթողների մոտ [Miller A. et al., 2008; Toop C., Gentili Sh., 2016; Lozano I. et al., 2016]: Այս արտահայտվում է ճարպակալումով, հիպերգլիցեմիայով, հիպերգլիկեմիայով, գլյուկոզի նկատմամբ տուերանտություն խանգարումով, ինսուլինային ռեզիստենտության 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 խանգարումները առանցքային մեխանիզմ է համարվում օքսիդացնող սթրեսը, իսկ հակաօքսիդանտային թերապիան զգալիորեն կանխարգելում է ինսուլինային ռեզիստենտության զարգացումը [Styskal J. et al., 2012]:

Ֆրոնկտոզով հարստացված սննդակարգը 2-րդ տիպի դիաբետի առաջամասն 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 այլ հիմնական ուղիները [Feldman E., 2003], այդ թվում՝ բարձրացված գլիկացիայի վերջնանյութերի ձևավորումը, որն ընկած է դիաբետիկ նեյրոպատիաների ախտաբանության հիմքում:

Նյարդի վնասման հետևանքները հանդիսանում են կարևոր կլինիկական և սոցիալական խնդիրներ: Միշտ է, որ արտոնային ռեզեներացիան ապահովում է համապատասխան գործառույթային վերականգնում, այդ պատճառով հիվանդները չեն ունենում շարժողական և զգայական բնականոն վերահսկողության վերականգնում [Allodi I. et al., 2012]: Ե՛վ վնասված նյարդ սեփական թիրախից երկար ժամանակ գրկված լինելու դեպքում (քրոնիկական արտոտոմիա), 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՝ ինքնաբուխ վերականգնումը, այս թե այն կերպով, վերանյարդավորում է թիրախ հյուսվածքը [Mazzer P. et al., 2008], այնուամենայնիվ, վերանյարդավորման ժամանակահատվածի երկարաձգումը բարձրացնում է թիրախ հյուսվածքի դեներվացիոն ատրոֆիայի հնարավորությունը: Այդ պատճառով նյարդի ռեզեներացիայի արագացումը որոշիչ է բավարար գործառույթային

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

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

Իսսուլինի զգայունացնողները և հակաօքսիդանտները արդյունավետ միջոց են ֆրոնկոտոգոլ հարուցված նյուն թափոխանակության 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]: Դիպետի թեթև ձևերի բուժման համար հաճախ օգտագործվում է Stevia rebaudiana-ն (Յայկակն մեղրախտ): Յայտնի են նրա հակազլիկեմիկ, հակաօքսիդանտային և հակաօքսիդացիան ազդեցությունները՝ անհրաժեշտ իսսուլինային ռեգիստեստակնության 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 ստեխոգիդ բաղադրիչը [Brahmachari G. et al., 2011]: Մյուս կողմից, ժամանակակից դեղաբանական փորձարկումներն ապացուցել են, որ Lycium barbarum-ի (Յագազ բերբերի) բազմաբարներն օժտված են հակաօքսիդանտային, իմունամոդուլյատոր [Jin M. et al., 2013] և նյարդապաշտպան ազդեցություններով [Xing X. et al., 2016]:

**Ուսուցման հիմունքները և խնդիրները:**

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

Յետադոտություն խնդիրներն են.

1. Հետազոտել ֆրուկտոզով հարուցված շաքարախտի պայմաններում առնետների նստանյարդի ԲՀԽ-ով հրահրված ողնուղեղի մոտոնեյրոնների սպայկային ակտիվության արտաք շային, ինչպես նաև ողնուղեղի NADPH-օքսիդազային ակտիվությունը:

2. Ուսումնասիրել առողջ և վնասված վերջույթների զգայական և շարժողական գործառույթների դինամիկան նստանյարդի միակողմանի ճմուռմից 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 գործառույթների դինամիկայի վրա, ինչպես նաև հետազոտել 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 հակաօքսիդանտային ազդեցությունը ֆրուկտոզով հարուցված շաքարախտի պայմաններում:

**Աշխատանքի գիտական նորույթը:** Բացահայտվել են ողնուղեղի մոտոնեյրոնների սինապսային պլաստիկությունը, 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 հակաօքսիդանտային բարձր ակտիվությունը:

**Աշխատանքի գիտագործնական նշանակությունը:** Երկրորդ տիպի դիաբետիկ ժամանակ ողնուղեղում անոմալ նեյրոնային գործառույթի 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 և սոցիալական 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

ծամանակ ԿՆՅ-ում և ԾՆՅ-ում ներյոդեգեներացիաները մեղմելու նպատակով:

**Ատենախոսու թյան կառուցվածքը:** Ատենախոսուկան 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:

**ՀԵՏԱՉՈՏՈՒ ԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՍԵՊՏԵՄԵՐԸ ԵՎ ԼՅՈՒԹԵՐԸ**

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+Ստեվիոզիդ 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 ստեվիոզիդի ջրային լուծույթ (0,1մլ):

- 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 Ստուգիչ (ինտակտ կենդանիները ստացել են խմելու ջուր և ստանդարտ սնունդ):

Նստանյարդի վիրահատություն: Ձախակողմյա նստանյարդի ճմլումը ազդրի վերին երրորդ մասում՝ նստանյարդի եռաճյունղավորումից 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 պրևձե 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±SD) 5 կենդանու համար՝ համաձայն Սոյուդենտի t-չափանիշի:

Նստանյարդի ստատիկական գուցիչ (LUS): Նստանյարդի ստատիկական գուցիչի տվյալները ստանալու համար առնետները

տեղադրվել են ապակե հատակով ավաստիկե 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 մասների (intermediate toe-spread-ITS) լայնքով՝ յուրաքանչյուր կողմի համար հաշվարկելով յուրաքանչյուր պարամետրի միջին թվաքանակները: LUS-ն հաշվարկվել է հատուկ մշակված բանաձևով՝  $SSI=(108,4 \times TSF)+(31,85 \times ITSF)-5,49$ , որտեղ TSF (I-V մասների լայնության գործոնը)=TSվնասված-TSառողջ/TSառողջ, իսկ ITSF (II-IV մասների լայնության գործոնը)=ITSվնասված-ITSառողջ/ITSառողջ) [Bervar M., 2000]:

Արտաքջջային գրանցման էլեկտրաֆիզիոլոգիական մեթոդը և ողնուղեղի միայնակ մոտնեյրոնների հրահրված ակտիվության վերլուծությունը: Մոտնեյրոններից արտաքջջային սպայկային ակտիվությունը գրանցվել է ողնուղեղի գոտկային L4-L5 հատվածի գորշ նյութի առջևի եղջյուրներից՝ համակողմյա և հակակողմյա՝ վնասված նյարդի համեմատ: Մոտնեյրոնների 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 նախաբանային, հետաբանային և ԲՀԽ-ի՝ տետանիզացիայի ժամանակահատվածներում:

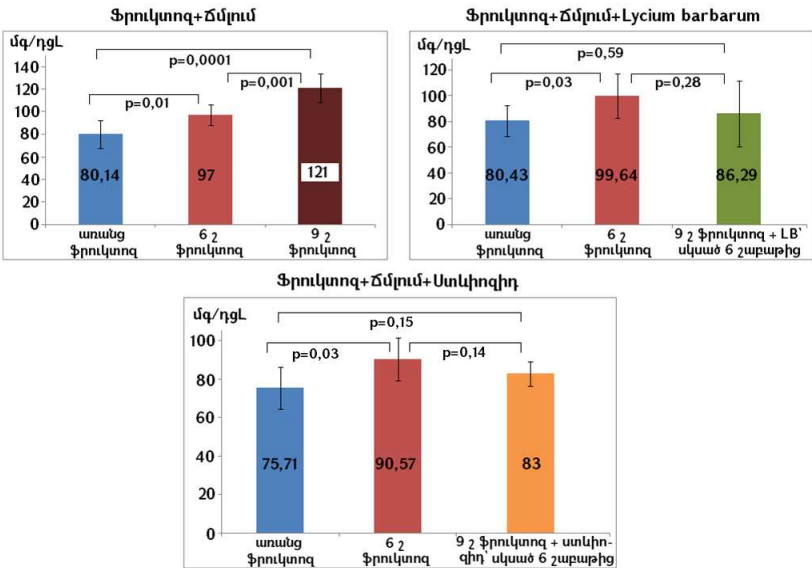
Ստեխոզիդի և Lycium barbarum-ի վերաբերյալ տեղեկություններ: Լեռնային Ղարաբաղում աճեցված Stevia-ի Էկոլոգիաբանական մաքուր, բարձրորակ հումքը (կենսաբանորեն ակտիվ նյութերի բարձր պարունակությամբ) հավաքվել է օգոստոս-հոկտեմբեր ամիսներին [Babakhanyan M. et al., 2012]: Stevia-ի թուրմից կենսակառավարիկ ֆերմենտային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

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

**ԱՐԴՅՈՒՆՔՆԵՐԸ ԵՎ ԴՐԱՆՑ ԶԵՆԱՐԿՈՒՄԸ**

**Ստեփոզիդի և Lycium barbarum-ի պրոէղների ազդեցության ունը արյան պլազմայի գլյուկոզի մակարդակի վրա դեռևս ֆրոկտոզով 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 դիաբետոսներով հիվանդների կյանքի որակի բարելավման համար [Chen J. et al., 2008]: Ֆրոկտոզ+ճմլում, Ֆրոկտոզ+ճմլում+Lycium barbarum և Ֆրոկտոզ+ճմլում+Ստեփոզիդ խմբերում ֆրոկտոզ 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 առկայության մասին:



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

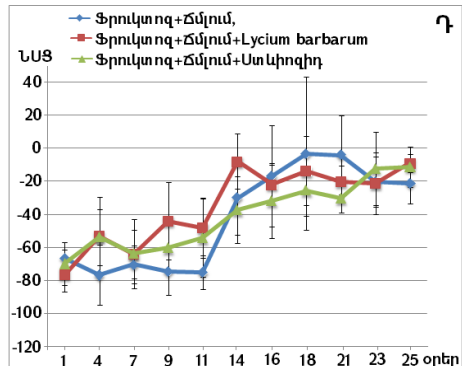
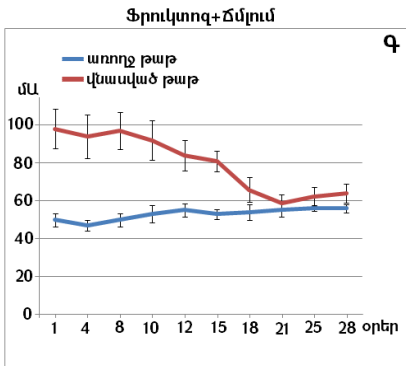
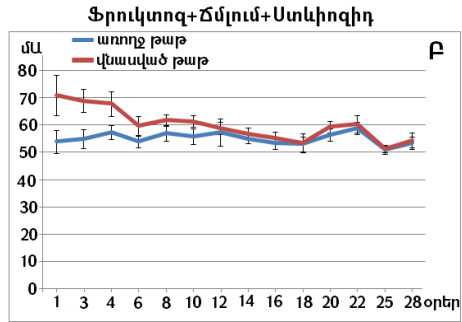
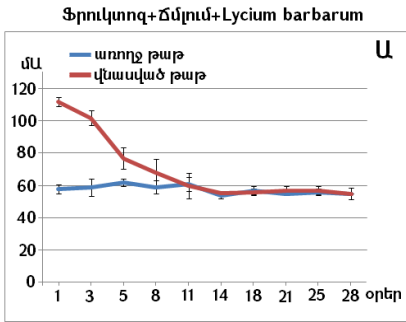
Ֆրոկտոզն ընունելուց 9 շաբաթ անց գլյուկոզի մակարդակը հավաստի բարձր է նախնականից միայն Ֆրոկտոզ+ճմլում խմբում, իսկ Ֆրոկտոզ+ճմլում+Lycium barbarum և Ֆրոկտոզ+ճմլում+Ստեփոզիդ խմբերում մոտեցել է նախնականին: Երկրորդ տիպի դիաբետով առնետների մոտ ստեփոզիդը դրսևորում է ինսուլինաթրոպ և գլյուկագոնաստատիկ ազդեցություններ [Jeppesen P. et al., 2002]: Lycium barbarum-ը ավանդական բժշկության մեջ հանդես է գալիս որպես դիաբետի բուժման հիմնալիք 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]:

**Ստեփոզիդի և *Lycium barbarum*-ի պուլղների ազդեցությունը առողջ և վնասված վերջույթների զգայական և շարժողական գործառույթների փոփոխությունների դիսմիկայի վրա դիետիկ ֆրոնկտոզով հարուցված շաքարաբաժնի պայմաններում նստանյարդի միակողմանի ճմլումից հետո**

Ֆրոնկտոզ+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): Ֆրոնկտոզ+ճմլում+*Lycium barbarum* և ֆրոնկտոզ+ճմլում+Ստեփոզիդ 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 (մԱ)՝ 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 է:

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

**Ստևիոզիդի և Lycium barbarum-ի պտուղների ազդեցությունը ողնուղեղի շարժիչ նյւրոնների կենսաէլեկտրական ցուցանիշների վրա նստանյարդի միակողմանի ճմլումից հետո դիետիկ Գրուկտոգով հարուցված շարժարձաի պայմաններում**

**Կեղծ ճմլում և Գրուկտոգ+Կեղծ ճմլում խմբերում** համեմատական վերլուծությունը թույլ է տալիս եզրակացնել .

➤ Տե տանիկ պո տենցի ացիան (7,4 անգամ) ՏՊ-ՀՏՊ պատասխաններ դրսևորոդ մոտոնեյրոններոլմ ավելի արտահայտված է Կեղծ ճմլ ում (նորմա) խմբում՝ համեմատած Ֆրուկտոզ+Կեղծ ճմլ ում խմբի (4,4 անգամ) նույն պատասխանների հետ: Այս մոտոնեյրոնների մասնաբաժնային հարաբերակցությունը կազմում է 46% Կեղծ ճմլ ում խմբում և 8,8%՝ Ֆրուկտոզ+Կեղծ ճմլ ում խմբում: Տե տանիկ պո տենցի ացիան ՏՊ-ՀՏՊ պատասխաններ դրսևորոդ նեյրոններոլմ նույնպես ավելի արտահայտված է Կեղծ ճմլ ում խմբում (5,1 անգամ)՝ համեմատած Ֆրուկտոզ+Կեղծ ճմլ ում խմբի (3,3 անգամ) նույն պատասխանների հետ: Այս մոտոնեյրոնների մասնաբաժնային հարաբերակցությունը կազմում է 28,5% Կեղծ ճմլ ում խմբում և 10%՝ Ֆրուկտոզ+Կեղծ ճմլ ում խմբում:

➤ Տե տանիկ դեպրեսիան ՏՊ-ՀՏՊ պատասխաններ դրսևորոդ մոտոնեյրոններոլմ առավել արտահայտված է Ֆրուկտոզ+Կեղծ ճմլ ում խմբում (7,2 անգամ)՝ համեմատած ՏՊ-ՀՏՊ պատասխաններ դրսևորոդ մոտոնեյրոնների հետ (6,4 անգամ): Այդպիսի պատասխանները Կեղծ ճմլ ում խմբում արտահայտված են զգալիորեն ցածր, համապատասխանաբար 2,5 և 2,0 անգամ: Ֆրուկտոզ+Կեղծ ճմլ ում խմբում ՏՊ-ՀՏՊ պատասխաններ դրսևորոդ մոտոնեյրոնների մասնաբաժնային հարաբերակցությունը կազմում է 41,8%, իսկ նույն պատասխաններ դրսևորոդ մոտոնեյրոնների մասնաբաժնային հարաբերակցությունը Կեղծ ճմլ ում խմբում կազմում է 8%: ՏՊ-ՀՏՊ պատասխաններ դրսևորոդ մոտոնեյրոնները կազմում են համապատասխանաբար 30% և 17,5%:

Այսպիսով, Ֆրուկտոզով հարուցված նյութափոխանակության խանգարումների՝ դիաբետի պայմաններում ԲՀԽ Ժամանակահատվածում դրդիչ պատասխաններ դրսևորոդ մոտոնեյրոնների թե՛ քանակը, թե՛ պատասխանների ուժգնությունը նվազել է: Նույն պայմաններում տե տանիկ դեպրեսիա դրսևորոդ մոտոնեյրոնների թե՛ քանակը, թե՛ պատասխանների ուժգնությունն ավելացել է:

**Ֆրուկտոզ+ճմլ ում խմբում** առավել արտահայտված ակտիվության բարձրացում գրանցվել է ՏՊ-ՀՏՊ (3,8 անգամ↑) և ՏՊ-ՀՏՊ (2,6 անգամ↑) պատասխաններ դրսևորոդ մոտոնեյրոններոլմ: ՏՊ-ՀՏՊ պատասխաններ դրսևորոդ նեյրոնների մասնաբաժինը գերակշռող է (30,25%): Առկա են միայն ՀՏՊ պատասխաններ դրսևորոդ նեյրոններ: Ընդհանուր առմամբ, պատասխանների ուժգնության նվազումը փոխադրվել է դրդիչ պատասխան դրսևորոդ պոպուլյացիաների քանակի ավելացումով՝ համեմատած Ֆրուկտոզ+Կեղծ ճմլ ում խմբի պատասխանների հետ: Տե տանիկ դեպրեսիան ԲՀԽ-ի Ժամանակ ՏՊ-ՀՏՊ պատասխաններ դրսևորոդ նեյրոններոլմ արտահայտված է 1,6 անգամ, իսկ ՏՊ-ՀՏՊ պատասխաններ դրսևորոդ նեյրոններոլմ՝ 2,2 անգամ, ինչը զգալի ցածր է Ֆրուկտոզ+Կեղծ ճմլ ում խմբից: Քանակությամբ ևս այդ տիպի նեյրոնները նվազել են: Համաձայն միջինացված կումուլյատիվ հիստոգրամների՝ սեպային ակտիվության մակարդակը ցածր է Ֆրուկտոզ+ճմլ ում խմբում՝ համեմատած Ֆրուկտոզ+Կեղծ ճմլ ում խմբի, ինչը վկայում է Ֆրուկտոզ+ճմլ ում խմբում ՏՊ-ՀՏՊ, ՏՊ-ՀՏՊ, ՏՊ-ՀՏՊ պատասխաններ դրսևորոդ շարժիչ նեյրոնների անոմալ կենսաէլեկտրական ցուցանիշների մասին:

Ֆրուկտոզ+ճմլ ում խմբի հակակոդմյա մոտոնեյրոններոլմ գրանցվել է զգալի արտահայտված տե տանիկ դեպրեսիա (որտեղ ՏՊ-ՀՏՊ

պատասխանները գերակշռում են (38,97%) հակակողմյա մոտոնեյրոններից գրանցված այլ պատասխաններին՝ ի տարբերություն համակողմյա մոտոնեյրոնների, ինչը վկայում է Ֆրուկտոզ+ճմլ ու մ խմբում սպառուտի նզի ենթարկված նոր կապերում դեպրեսիայի գերակայման մասին: Ճայրամասային նյարդի վնասումները ավաստիկ փոփոխություններ են առաջացնում ողնուղեղում, որն իր մեջ ներառում է դրդող և արգելակող սինապսային կապերի գործառնության փոփոխություններ նոր կապերի սպառուտի նզի միջոցով [Navarro X. et al., 2007]: ճմլ ու մից հետո ամենտներին 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 քսոնի 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 հաջողող գործառնության վերականգնման վրա [English A. et al., 2011], ինչը, հավանաբար, դիտվում է մեր փորձերում գրանցված համակողմյա և հակակողմյա մոտոնեյրոններում:

**Ֆրուկտոզ+ճմլ ու մ+Ստևիոզիդ խմբում**

ԲՀԽ և հետխթանիչ ժամանակահատվածների դրդիչ և արգելակիչ պատասխաններն արտահայտված են ավելի ինտենսիվ, քան այդպիսի պատասխանները Ֆրուկտոզ+ճմլ ու մ խմբում: Համակողմյա 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 ու մ խմբին): Ինչպես նաև՝ նկատվել է համակողմյա մոտոնեյրոնների պատասխանների տիպերի ավելացում (ՏՊ-ՀՏՊ, ՏՊ-ՀՏԴ, ՏԴ-ՀՏԴ, ՏԴ-ՀՏՊ, ՀՏՊ, ՀՏԴ, ՏՊ, ՏԴ), ինչը, հավանաբար, ապացուցում է կարճաժամկետ սինապսային ավաստիկության մեխանիզմների ձևավորման գործում ստևիոզիդի կարգավորող դերը: Հատկանշակալն է, որ Ֆրուկտոզ+ճմլ ու մ+Ստևիոզիդ խմբում ՏԴ պատասխաններն առավել արտահայտված են հակակողմյա մոտոնեյրոններում (12,3, 2,7 և 2 անգամյա հաճախականության նվազում)՝ համեմատած համակողմյա մոտոնեյրոնների (2,3, 2,4, 1,8 անգամ) այդպիսի պատասխանների հետ: Ֆրուկտոզ+ճմլ ու մ+Ստևիոզիդ խմբի հակակողմյա մոտոնեյրոններում գրանցվել են ավելի պակաս արտահայտված ՏՊ պատասխաններ (2,5, 2,4 անգամյա հաճախականության բարձրացում)՝ համեմատած համակողմյա մոտոնեյրոնների (11,8, 4,4, 4,9 անգամ) հետ, ինչը մատնանշում է համակողմյա մոտոնեյրոնների սինապսային փոխանցման դրական ադապտիվ փոփոխություններին մասին:

*Այդ ու սակ 1.*

Պատասխանների տիպերի միջին հաճախականությունները արժեքները

Ֆրոնկտոզ+ճմլ ու մ+Ստևիոզիդ խմբի համակողմյա մոտոնեյրոններում

Պատասխանների տիպերը	Մ ՆԽ Սպայ կ/վրկ	Մ ԲՅԽ Սպայ կ/վրկ	Մ ՅԽ Սպայ կ/վրկ
<b>ՏՊՅՏՊ</b>	5,16	25,30 ↑ 4,9 x \$+ճ↑2,6 x	8,67 ↑ 1,7 x \$+ճ ↑1,5 x
<b>ՏՊ</b>	2,07	24,47 ↑ 11,8 x	2,05
<b>ՅՏՊ</b>	1,37	2,00	12,60 ↑ 9,2 x
<b>ՏՊՅՏԴ</b>	5,22	22,74 ↑ 4,4 x \$+ճ↑3,8 x	2,24 ↓ 2,3 x \$+ճ ↓1,6 x
<b>ՏԴՅՏԴ</b>	10,15	4,22 ↓ 2,4 x \$+ճ↓1,6 x	6,60 ↓ 1,5 x \$+ճ ↓1,3 x
<b>ՏԴ</b>	8,67	3,83 ↓ 2,3 x	8,80
<b>ՅՏԴ</b>	12,93	13,18	9,04 ↓ 1,4 x
<b>ՏԴՅՏՊ</b>	6,91	3,80 ↓ 1,8 x \$+ճ↓2,2 x	10,10 ↑ 1,5 x \$+ճ ↑1,3 x
<b>Անռեակտիվ</b>	10,19	11,29	10,31

Ճանոթագրություն. ↑ և ↓ - հաճախականության բարձրացում և իջեցում

Համեմատության նպատակով ներկայացված է Ֆրոնկտոզ+ճմլ ու մ (\$+ճ) խումբը

Ուշագրավ է այն փաստը, որ եթե Ֆրոնկտոզ+ճմլ ու մ խմբում բարձր է համակողմյա անռեակտիվ բջիջների մասնաբաժինը (7,12%)՝ ի տարբերություն հակակողմյայի (2,21%), ապա ստևիոզիդ 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 քսոնային լատերալ սպրաուտի նզգի և ստևիոզիդի ազդեցության ներքո դրական խարգելման մասին:

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

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

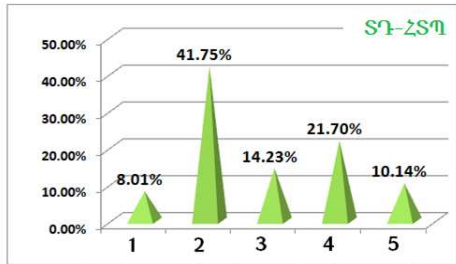
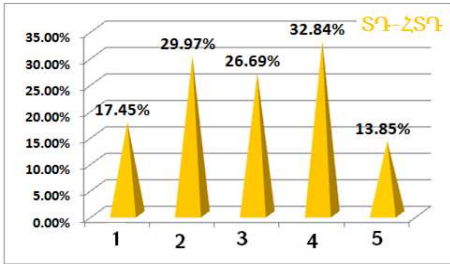
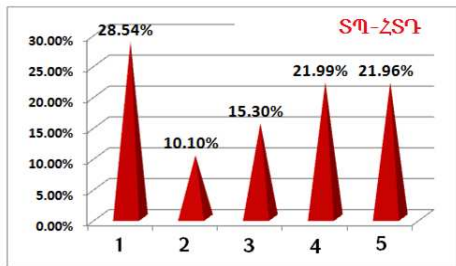
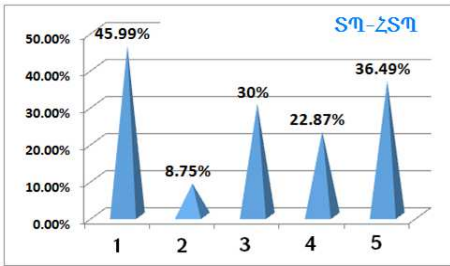
*Աղյուսակ 2.*

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

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

*Ծանոթագրություն.* ↑ և ↓ - հաճախականության բարձրացում և իջեցում

Ամփոփելով բոլոր տիպի պատասխանների մասնաբաժինների վերլուծությունը բոլոր խմբերում (նկար 3)՝ նշենք, որ ՏՊ-ՅՏՊ (45,99%) և ՏՊ-ՅՏԴ (28,54%) պատասխանները գերակշռում են Կեղծ ճմլում խմբում: ՏԴ-ՅՏՊ պատասխանները գերակշռում են Ֆրուկտոզ+Կեղծ ճմլում խմբում (41,75%): Գնահատելով նյարդապաշտպան ազդեցության էլեկտրաֆիզիոլոգիական պարամետրերը՝ կարելի է նշել, որ Ֆրուկտոզ+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 Կ-ամինոկարապթթուներ, ինչպես նաև բեթաինը (տրիմեթիլ գլիցին) 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 միջարթ նմանատիպ կառուցվածք ունեցող ամինաթթուներով: Ողնուղեղային նեյրոնների համար հետևյալ ազոնիստները ներկայացված են անման կարգով. գլիցին>չ պլանին> տաուրին>ա պլանին>սերին [Offermanns S. Rosenthal W., 2008]: Համակոդմյա մոտոնեյրոններում բոլոր տիպերի պատասխանների մասնաբաժինը առավել մոտեցված է բնականոնին Ֆրուկտոզ+ճմլում +Ստեփոզիդ խմբում (նկար 3):



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

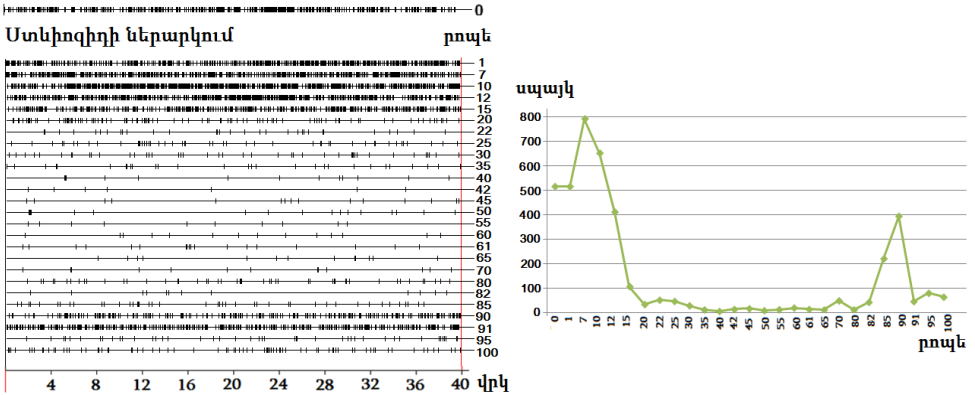
Նկար 3. Պատվասների տիպերի տոկոսային բաշխումը համապատասխան խմբերում:

Ծայրամասային նյարդերի վնասումից հետո դիտվում է այն գեների էքսպրեսիա, որոնք կոդավորում են տրանսկրիպցիոն գործոններ, բջջակմախքային պրոտեիններ, բջջի ադգեզիայի և ուղղորդող մոլեկուլներ, տրոֆիկ 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 ստևիոզիդի պաշտպանական գործընթացը իրականանում է պատասխանների ինտենսիվությամբ, մասնաբաժինների վերաբաշխում և պատասխանների բազմազանությամբ ավելացման ճանապարհով՝ նպաստելով նյարդաբջիջների առավել ինտեգրմանը ֆունկցիոնալ շղթաներում:

**Ողնուղեղի միայնակ մոտոնեյրոնների ակտիվությամբ և փոփոխությունները իրական ժամանակում ստևիոզիդի միանվագ թերապևտիկ չափաբաժնի համակարգային ազդեցության պայմաններում**

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



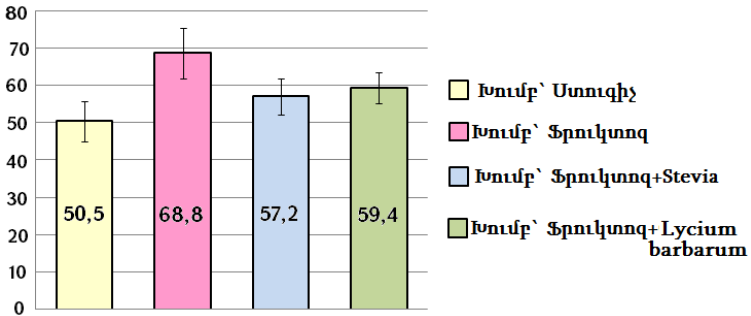
Նկար 4. Ձախից՝ ռաստերում ներկայացված է ողնուղեղի միայնակ մոտոնեյրոնի սպայկային ակտիվությունը իրական 40 վրկ ժամանակահատվածում: Աջից՝ մոտոնեյրոնի սպայկային ակտիվության փոփոխության հիստոգրամը 0-ից (նախնական մակարդակ) մինչև 100 րոպե դինամիկայում ստեխոզիդի ներմկանային ներարկումից հետո (2 մգ/կգ): Արտիստերի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

**Դիտվել է Ֆրուկտոզով հարուցված օքսիդացնող սթրեսի և այդպիսի մաններում Stevia rebaudiana-ի և Lycium barbarum-ի ազդեցությունները ողնուղեղի O<sub>2</sub>-գեներացնող E նզիմ NADPH-օքսիդազի ակտիվության վրա**

Համեմատած Ստուգիչ խմբի ցուցանիշների հետ՝ Ֆրուկտոզ խմբում նկատվում է NADPH կախյալ O<sub>2</sub>-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 օքսիդակերակնզնման 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 բջջի մեխանիզմների պլաստիկության վատթարացում [Knapp L. et al., 2002]:



Կարևոր է շեշտել, որ ստևիայի ադապտացեն հատկությունները դիաբետի ժամանակ պայմանավորված են նրա ինսուլինային ռեգիստեստակալության 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 հակալիպեմիկ 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  $O_2^-$ -արտադրող հաշվարկային տեսակարար ակտիվությունը (արտահայտված միավոր/գրամով) ներկայացված խմբերում:

### ԱՄՓՈՓՈՒՄ

Ներյոնների սինապսային փոփոխված ակտիվության և ողնուղեղի NADPH-օքսիդազային ակտիվության գիտափորձական և տեսական փաստարկները նոր հիմք են հանդիսանում դիետիկ ֆրոնկտոզի 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 բազմաթիրախային և բազմաֆունկցիոնալ (հակաաբարախային, հակաօքսիդանտային, հակաֆորբոքային, նյարդապաշտպան ակտիվությամբ օժտված) ֆիտոպրոպարատների մշակման հեռանկար հանդիսանալ:

## ԵՃՐԱԿԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ

1. Ֆրոնկտոզով հարուցված նյութափոխանակության խանգարումների պայմաններում նստանյարդի ճմլու մից 21 օր անց բացահայտվել է զգայական գործառույթի վերականգնում, իսկ ստատիկ շարժողական գործառույթի մասնակի վերականգնումը դրսևորվել է նստանյարդի ճմլու մից 18 օր անց՝ հետագա վատթարացման միտումով:
2. Ֆրոնկտոզով հարուցված նյութափոխանակության խանգարումների պայմաններում առնետների նստանյարդի ճմլու մից 30 օր անց ողնուղեղի գոտկային հատվածի և՛ համակողմյա, և՛ հակակողմյա շարժիչ նեյրոններում գրանցվել է անոմալ կենսաէլեկտրական ակտիվություն, 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 պտղների օգտագործումը ֆրոնկտոզով հարուցված նյութափոխանակության խանգարումների պայմաններում նստանյարդի ճմլու մից հետո հանգեցնում է. ա) զգայական և շարժողական գործառույթների վաղաժամ վերականգնման՝ վնասումից արդեն իսկ 11 և 14 օր անց, բ) սինապային պլաստիկության մոդուլյացիայի՝ համակողմյա մոտոնեյրոններում արտահայտված ցածր ֆոնային ակտիվությամբ, դրդիչ /արգելակիչ պատասխանների մեծացումով և նրանց մասնաբաժինների համեմատաբար հավասարաչափ վերաբաշխմամբ:
4. Lycium barbarum-ի պտղների օգտագործումը նստանյարդի ճմլու մից հետո հանգեցնում է. ա) զգայական և շարժողական գործառույթների վաղաժամ վերականգնման՝ վնասումից համապատասխանաբար 8 և 4 օր անց, բ) սինապային պլաստիկության մոդուլյացիայի՝ արտահայտված ցածր ֆոնային ակտիվությամբ և անուշակտիվության բացակայությամբ, դրդիչ /արգելակիչ պատասխանների մեծացմամբ և դրդիչ պատասխանների մասնաբաժինների ավելացմամբ:
5. Ֆրոնկտոզով հարուցված նյութափոխանակության խանգարումների պայմաններում նստանյարդի ճմլու մից հետո ստևիոզիդի ներմկանային ներարկումը հանգեցնում է վնասված վերջույթի զգայական գործառույթի վաղաժամ վերականգնման

ճվլ ու մ-վնաս ու մից արդեն իսկ 12 օր անց և շարժողական գործառույթի վերականգնման՝ 7-րդ օրից:

6. Ֆրոկ կտոզով հարուցված նյութափոխանակության խանգարումների պայմաններում նստանյարդի ճվլ ու մից հետո ստեխոզիդի 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 ստեխոզիդի համակարգային ազդեցության դինամիկայում բացահայտել է արգելակող ռեակցիաներ:
7. *Lycium barbarum*-ը և *Stevia rebaudiana*-ն ճնշում են ֆրոկ կտոզով հարուցված օքսիդացնող սթրեսի արդյունքում ավելացված ՆԱԴՖ-կախյալ  $O_2^-$ -արտադրող ակտիվությունը ողնուղեղի հյուսվածքում՝ թաղանթակայունացնող ազդեցության ճանապարհով:

## Արեւմտահայաստանի թերմալ օվտաբուժական աշխատանքների 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 ֆրուկտոզային ստացված սնունդի ստացող առնետների վնասված նստանյարդի վերականգնման գործառնության ցուցանիշների վրա: **Հայ աստմի 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. Տ. Ղուկասյան, Լ. Ե. Հովհաննիսյան, Մ. Ա. Բաբախանյան: Ստեվիոզիդի ազդեցությունը ֆրուկտոզային ստացված սնունդի ստացող առնետների վնասված նստանյարդի գործառնության վերականգնման ցուցանիշների վրա: ՀՀ ԳԱԱ **Հայ աստմի 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 систем. 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 стевियोзид 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 течении 3 постоперационных недель, а часть получала фруктоза + стевियोзид и фруктоза + 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, характеризующаяся 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 диабета 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.

