ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ

ԱԿԱԴ. Լ. Ա. ՕՐԲԵԼՈՒ ԱՆՎԱՆ ՖԻԶԻՈԼՈԳԻԱՅԻ ԻՆՍՏԻՏՈՒՏ

ԱՎԵՏԻՍՅԱՆ ԼԻԼԻԹ ԳԱԳԻԿԻ

ՖԻՏՈԹԵՐԱՊԻԱՅԻ ՆՅԱՐԴԱՊԱՇՏՊԱՆ ԱՐԴՅՈՒՆԱՎԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳՆԱՀԱՏՈՒՄԸ ԴԻԱԲԵՏԻ ՊԱՅՄԱՆՆԵՐՈՒՄ ՎՆԱՍՎԱԾ ՆՍՏԱՆՅԱՐԴԻ ՎԵՐԱԿԱՆԳՆՄԱՆ ԺԱՄԱՆԱԿ

ԱՏԵՆԱԽՈՍՈՒԹՅՈՒՆ

«Մարդու և կենդանիների ֆիզիոլոգիա»
մասնագիտությամբ Գ.00.09
կենսաբանական գիտությունների
թեկնածուի գիտական աստիճանի համար

Գիտական ղեկավար`
կ. գ. դ. Վ. Ա. Չավուշյան-Պապյան

ԵՐԵՎԱՆ-2017

ԲՈՎԱՆԴԱԿՈՒԹՅՈՒՆ

ՆԵՐԱԾՈՒԹՅՈՒՆ

<u>Աշխատանքի արդիականությունը:</u> Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպության տվյալների համաձայն՝ ներկայումս նկատվում է երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետի տարածվածության կտրուկ աճ՝ պայմանավորված ոչ ճիշտ սննդակարգով և ֆիզիկական ակտիվության նվազումով: Կլինիկական տվյալները հաստատում են, որ հատկապես մտահոգիչ է ֆրուկտոզի հիմքով ըմպելիքների ինտենսիվ օգտագործումը [Nolan C. et al., 2011]: Գրական ակնարկները և փորձարարական տվյալների վերլուծությունը նույնպես հաստատում են, որ ֆրուկտոզի ինտենսիվ ընդունումը առնետների մոտ հրահրում է նյութափոխանակային համախտանիշի ֆենոտիպ [Toop C., Gentili Sh., 2016; Lozano I. et al., 2016]: Ցույց է տրված, որ լաբորատոր առնետների մոտ դիետիկ ֆրուկտոզը մասնակցում է նյութափոխանակային համախտանիշի առաջացմանը և զարգացմանը [Miller A., Adeli Kh., 2008]:

Մեծ քանակությամբ ֆրուկտոզի ընդունումը առաջացնում է գերշաքարարյունություն, գերեռգլիցերիդարյունություն, գերինսուլինարյունություն, գլյուկոզի նկատմամբ տոլերանտության և հակաօքսիդանտային ներուժի խաթարում, որոնք, ի վերջո, բերում են ինսուլինային ռեզիստենտականության [Rasineni K., Desireddy S., 2011]: Ինսուլինի ներզատումը չխթանող և առողջարար ազդեցություն ունեցող դիետիկ ֆրուկտոզը ներկայումս դիտարկվում է որպես անբարենպաստ ազդեցություն ցուցաբերող սննդային բաղադրիչ: Ֆրուկտոզը բարձրալիպոգեն շաքար է, որն ունի նյութափոխանակային զգալի ազդեցություններ լյարդում, և առողջ մարդկանց ու փորձարարական կենդանիների մոտ ի հայտ է բերում մի շարք բացասական հետևանքներ՝ ինչպիսիք են ճարպակալումը, հիպերգլիցերիդեմիան, գերինսուլինարյունությունը, գլյուկոզի նկատմամբ տոլերանտության խանգարումը, ինսուլինային ռեզիստենտականությունը, ծերացման արագացումը և այլն [Bray G., 2008; Stanhope K. et al., 2009; Reddy S. et al., 2008; Lozano I. et al., 2016; Toop C., Gentili Sh., 2016]: Ֆրուկտոզի ինտենսիվ օգտագործումը ասոցացվում է նյութափոխանակային համախտանիշի և երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետի ռիսկի բարձրացման հետ [Elliott S. et al., 2002; Le K., Tappy L., 2006]: Մարդկանց նյութափոխանակային համախտանիշի փորձարարական մոդել համարվում են ֆրուկտոզով հարստացված սնունդ ստացող առնետները (դիետիկ ֆրուկտոզ 10%, 20%, 60% կշիռ/ծավալ) [Elliott S. et al., 2002; Tran L. et al., 2009; Islam M., Wilson R., 2012; Lozano I. et al., 2016; Toop C., Gentili Sh. 2016]:

Ենթաստամոքսային գեղձում ֆրուկտոզով փոփոխվող ինսուլինի արտադրությունը կարգավորող մեխանիզմներում առավել ուսումնասիրված է NADPH-օքսիդազային ակտիվությունը (ինսուլինային ռեզիստենտականության ինդուկցիա, օքսիդացնող սթրեսի մարկերների բարձրացում) [Román C. et al., 2014]: Ճարպակալումը նյութափոխանակության խանգարումների հետ կապող առաջնային մեխանիզմ է օքսիդացնող սթրեսը, և լաբորատոր կրծողների հակաօքսիդանտային ստատուսի հարմարեցումը զգալի չափով կանխորոշում է ինսուլինային ռեզիստենտականության և դիաբետի զարգացումը [Styskal J. et al., 2012]: Հակաօքսիդանտային բուժումը բարելավում է ֆրուկտոզով հարուցված նյութափոխանակային բազմազան փոփոխությունների զարգացումը ադիպոցիտներում [Fariña J. et al., 2013], կրծողների և մարդկանց լյարդում [Castro M. et al., 2012; 2013; Lozano I. et al., 2016], ինչպես նաև նյարդային համակարգում [Dekker M. et al., 2010; Su Q. et al., 2010]: NADPH-օքսիդազը թթվածնի ակտիվ ձևերի (ROS) հայտնի աղբյուր է ԿՆՀ-ում, սակայն մարտահրավեր է նետվում նեյրոնային ROS-ի, բացառապես քայքայող դերի վերաբերյալ ավանդական հայացքներին, և ապացուցված է, որ դրանք գործում են որպես ֆիզիոլոգիական գործընթացների ազդանշանային տրանսդուկցիայի կասկադների մեսենջերային մոլեկուլներ: Ապացուցված է նաև, որ օքսիդավերականգնման հավասարակշռության կարգավորման խանգարումը հանգեցնում է ԴՆԹ-ի վնասման, լիպիդային պերօքսիդացիայի, պրոտեինների հետտրանսլյացիոն աբերանտային մոդիֆիկացիայի, նեյրոնների մարմիններում, դենդրիտներում և աքսոններում պրոտեինների և բշտերի տեղակայման փոփոխությունների [Wilson C., González-Billault C., 2015]:

ԿՆՀ-ի նեյրոդեգեներատիվ հիվանդությունների զարգացման մեջ ներգրավված և որպես թիրախային պրոտեիններ հանդիսացող իոնային անցուղիների վրա (K^+ և Ca^{2+} անցուղիներ) օքսիդանտային մոդուլյացիայի դերի և մեխանիզմների ազդեցության ըմբռնման ուսումնասիրությունները բավականին քիչ են [Peers Ch., Boyle J., 2014]: Դեռևս ուսումնասիրված չեն մոտոնեյրոնների սինապսային պլաստիկությունը և ողնուղեղի NADPH-օքսիդազային ակտիվությունը դիետիկ ֆրուկտոզի ինտենսիվ ընդունմամբ առաջացած դիսմետաբոլիզմի պայմաններում:

Ինսուլինի զգայունացնողները և հակաօքսիդանտները արդյունավետ միջոց են ֆրուկտոզով հարուցված եթե ոչ բոլոր խանգարումների, ապա դրանց մեծամասնության կանխարգելման համար [Faure P. et al., 1999], և այդ թիրախների նկատմամբ դեղաբույսերի օգտագործումը արդիական է [Yin J. et al., 2008; Rasineni K., Desireddy S., 2011]: Դիաբետի թեթև ձևերի բուժման համար հաճախ օգտագործվում է Stevia rebaudiana-ն (Մեղրախոտ)՝ և՛ որպես հակագլիկեմիկ ադապտոգեն բուժիչ բույս, և՛ որպես զրոյական կալորիականությամբ շաքարի բնական փոխարինիչ [Chatsudthipong V., Muanprasat C., 2009]: Stevia rebaudiana-ի տերևներից առանձնացված ստևիոգլիկոզիդները նվազեցնում են գլյուկոնեոգենեզի գեների էքսպրեսիան լյարդում [Chen T. et al., 2005], բարձրացնում ինսուլինի արտադրումը և վերամշակումը, օրգանիզմի բջիջների զգայունությունը ինսուլինի գործունեության նկատմամբ փորձարարական առնետների՝ ֆրուկտոզով հարուցված ինսուլինային ռեզիստենտականության մոդելի վրա [Chang J. et al., 2005], ինչպես նաև նվազեցնում են լյարդի օքսիդացնող սթրեսի մակարդակը [Shivanna N. et al., 2012]: Stevia rebaudiana-ի տերևների հակաօքսիդանտային ունակությունը պայմանավորված է հիմնականում պոլիֆենոլներով [Hajihashemi S., Ehsanpour A., 2014]: Stevia rebaudiana-ի հակաբորբոքային ազդեցությունները՝ անհրաժեշտ ինսուլինային ռեզիստենտականության կանխարգելման համար, իրականանում են ազդանշանային տրանսդուկցիայի և ֆերմենտների հրահրման ճանապարհով [Wang Z. et al., 2012; Mohd-Radzman N. et al., 2013]:

Ցույց է տրված, որ ինչպես ինսուլինով, այնպես էլ մեղրախոտի թուրմով բուժումը բարձրացնում է PI3K-ի և Akt-ի ֆոսֆորիլացումը: Մեղրախոտի թուրմի ազդեցության ներքո մեթիլգլիօքսալով՝ ինսուլինի ընկալիչի/PI3K/Akt ուղիների արգելակիչով հարուցված գլյուկոզի զավթման նվազեցման էֆեկտը վերականգնվում է մինչև ելակետային մակարդակի, ինչը հաստատում է այն վարկածը, որ մեղրախոտը, մոդուլացնելով PI3K/Akt ուղիները, նմանակում է ինսուլինի ազդեցությանը [Rizzo B. et al., 2013]: Առավել դեղաբանական ակտիվություն դրսևորում է Stevia rebaudiana-ի ստևիոզիդ բաղադրիչը [Brahmachari G. et al., 2011]:

Մյուս կողմից, ժամանակակից դեղաբանական փորձարկումներն ապացուցել են, որ Lycium barbarum-ի (Հազազ բերբերի) բազմաշաքարներն օժտված են կենսաբանական կարևոր ակտիվությամբ, մասնավորապես հակաօքսիդանտային, իմունամոդուլյատոր [Jin M. et al., 2013], ինչպես նաև բարելավում են նյարդապաշտպանական ազդեցությունները՝ ապոպտոզը և բջիջների մահը՝ կողմնակի բարդությունները հասցնելով նվազագույնի [Xing X. et al., 2016]: Մի շարք երկրներում Lycium barbarum-ը օգտագործվում է որպես սննդային հավելում և դեղաբույս:

ԿՆՀ-ն և ԾՆՀ-ն ևս վնասվում են շաքարային դիաբետի ժամանակ: Դիաբետիկ ծայրամասային նեյրոպաթիաների առավել տարածված ձևերը վերջույթների սիմետրիկ նեյրոպաթիաներն են, սակայն զգայական նեյրոպաթիան, որպես կանոն, կլինիկայում գերակշռող է, թեև ամբողջությամբ վնասվում են և՛ շարժողական, և՛ զգայական նեյրոնները [Cunha J. et al., 2008]: Դիաբետիկ նեյրոպաթիան դիաբետի ժամանակ առավել հաճախ հանդիպող քրոնիկական բարդությունն է: Դիաբետով հիվանդների մոտավորապես 60%-ը տառապում են զարգացող նեյրոպաթիայով [Sima A., 2003], որի պատճառաբանությունը ներառում է ինչպես նյութափոխանակային, այնպես էլ անոթային 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. 1) պոլիոլային ուղու բարձրացված ակտիվությունը, 2) ավելացված գլիկացիայի վերջնական նյութերի կուտակումը, 3) պրոտեին կինազ C-ի ակտիվացումը, 4) հեքսոզամինային ուղու ակտիվացումը [Feldmen E., 2003]: Լիպիդային պերօքսիդացիան առաջացնում է թաղանթային դեգեներացիա և բջջային մուտացիաներ` դրան հաջորդող նյարդասնուցիչ գործոնների քայքայմամբ և նեյրոնների գործառույթի խանգարմամբ [Feldmen E., 2003]: Այդ իսկ պատճառով համարվում է, որ օքսիդավերականգնման գործընթացների կարգավորումը օպտիմալ մեթոդ է դիաբետիկ ծայրամասային նեյրոպաթիաների բուժման և կանխարգելման համար: Ուշագրավ է այն փաստը, որ ֆիտոթերապիան (բաղադրիչների շարքում ներառող նաև Lycium barbarum) մարդկանց մոտ զգալի մեղմացրել է ծայրամասային նեյրոպաթիաների ախտանիշները [Cheng F. et al., 2011; Wang Y. et al., 2013] և նվազեցրել նստանյարդի կառուցվածքային և գործառութային վնասվածքների հետևանքները առնետների մոտ [Ye R. et al., 2006; Wang Y. et al., 2013]: Տեսողական նյարդի մասնակի հատումից հետո Lycium barbarum-ի բազմաշաքարները ԿՆՀ-ում հետաձգել են աքսոնների երկրորդային դեգեներացիան միկրոգլիայի և մակրոֆագերի գործառույթների կարգավորման միջոցով (ակտիվացման ճնշում) [Li H., 2015]: Lycium barbarum-ի բազմաշաքարներն իջեցնում են գլյուկոզի, եռգլիցերիդների և խոլեստերոլի մակարդակը առնետների մոտ և նվազեցնում դիաբետով հիվանդանալու ռիսկը` շնորհիվ իրենց հակաօքսիդանտային դերի [Luo Q. et al., 2004; Zhao R. et al., 2005; Liu P., He L., 2008]:

Ծայրամասային նյարդերի վնասումից հետո վնասվածքի օջախի հեռադիր հատվածի աքսոնները, կորցնելով կապը նեյրոնի մարմնի հետ, կազմափոխվում են: Մինչդեռ Ուոլլերյան դեգեներացիան նպաստում է աքսոնային վերաճմանը բարենպաստ միկրոմիջավայրի ստեղծմանը, նյարդաբջջի ֆենոտիպի փոփոխությունները արագացնում են աքսոնային ռեգեներացիան: Միշտ չէ, որ աքսոնային ռեգեներացիան ապահովում է համապատասխան գործառութային վերականգնում, այդ պատճառով հիվանդները չեն ունենում շարժողական և զգայական բնականոն վերահսկողության վերականգնում [Allodi I. et al., 2012]: Ֆրուկտոզով հարուստ սնունդը առնետների մոտ բերում է մեծ քանակությամբ ջրածնի պերօքսիդի և բորբոքային ցիտոկինների առաջացման [Nyby M. et al., 2007], ինչն էլ արգելակում է գործառութային վերականգնումը և հետվնասվածքային աքսոնային վերաճը/սպրաուտինգը [Smith D. et al., 2009]: Միևնույն ժամանակ, բորբոքային պատասխանը կարևոր է Ուոլլերյան դեգեներացիայի բնականոն զարգացման համար, իսկ վերջինս ծայրամասային նյարդի վնասումից հետո արագացնում է հյուսվածքների գործառութային վերականգնումն ու նյարդային գործառույթը [Gaudet A. et al., 2011]:

Դեռևս ուսումնասիրված չեն ողնուղեղի մոտոնեյրոնների սինապսային պլաստիկությունը նստանյարդի վնասումից հետո դիետիկ ֆրուկտոզի ինտենսիվ օգտագործմամբ առաջացած շաքարախտի պայմաններում: Սինապսային պլաստիկության մեխանիզմների բացահայտման համար անհրաժեշտ են էլեկտրաֆիզիոլոգիական համակարգային մոտեցման վրա հիմնված ուսումնասիրություններ՝ սինապսային ապարատի վիճակի գնահատման համար օգտագործելով բարձր հաճախականությամբ խթանում (ԲՀԽ)՝ տետանիկ խթանում [Sweatt J., 1999]: ԲՀԽ-ի ժամանակ կալցիումի ներբջջային կոնցենտրացիայի կտրուկ աճը առաջացնում է որոշ ֆերմենտների անկայուն (արագ անհետացող) ակտիվացում: Վերջիններս իրականացնում են կարճաժամկետ պոտենցիացիայի և դեպրեսիայի, ինչպես և երկարաժամկետ պոտենցիացիայի և դեպրեսիայի վաղ փուլի ինդուկցիա, որոնց մեխանիզմները դեռևս ուսումնասիրված չեն ողնուղեղի մոտոնեյրոնների համար դիսմետաբոլիզմի և դրա ֆիտոթերապիայի պայմաններում:

Հետազոտության նպատակն ու խնդիրները:

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

Հետազոտության խնդիրներն են.

1. Առնետների նստանյարդի ԲՀԽ-ով հրահրված ողնուղեղի մոտոնեյրոնների սպայկային ակտիվության in vivo արտաբջջային հետազոտություն՝ ֆրուկտոզով հարուցված շաքարախտի պայմաններում:

2. Առողջ և վնասված վերջույթների զգայական և շարժողական գործառույթների փոփոխությունների դինամիկայի ուսումնասիրություն նստանյարդի միակողմանի ճմլումից հետո՝ նույն պայմաններում:

3. Առնետների նստանյարդի ճմլում-վնասումից հետո վնասված նստանյարդի հեռադիր մասի ԲՅԽ-ով հրահրված ողնուղեղի համակողմյա և հակակողմյա մոտոնեյրոնների սպայկային ակտիվության in vivo արտաբջջային հետազոտություն՝ ֆրուկտոզով հարուցված շաքարախտի պայմաններում:

4. Դիետիկ ֆրուկտոզով հարուցված շաքարախտի պայմաններում առնետների նստանյարդի միակողմանի ճմլումից հետո առողջ և վնասված վերջույթների զգայական և շարժողական գործառույթների փոփոխությունների դինամիկայում Stevia rebaudiana-ի տերևներից առանձնացված ստևիոզիդի և Lycium barbarum-ի պտուղների պաշտպանական արդյունավետության գնահատում:

5. Ստևիոզիդի և Lycium barbarum-ի պտուղների պաշտպանական արդյունավետության գնահատում ֆրուկտոզով հարուցված շաքարախտի պայմաններում առնետների նստանյարդի ճմլում-վնասումից հետո վնասված նստանյարդի հեռադիր մասի ԲՅԽ-ով հրահրված ողնուղեղի համակողմյա և հակակողմյա մոտոնեյրոնների սեպային ակտիվության in vivo արտաբջջային հետազոտմամբ:

6. Մոտոնեյրոնների սինապսային ակտիվության ցուցանիշների գնահատում իրական ժամանակում՝ Stevia rebaudiana-ի դեղաբանական ակտիվ բաղադրիչ ստևիոզիդի համակարգային (ներմկանային) ազդեցության դինամիկայում:

7. Գնահատել Lycium barbarum-ի պտուղների ազդեցությունը առողջ և վնասված վերջույթների զգայական և շարժողական գործառույթների դինամիկայի վրա, ինչպես նաև հետազոտել վնասված նստանյարդի հեռադիր մասի ԲՅԽ-ով հրահրված ողնուղեղի մոտոնեյրոնների սպայկային ակտիվությունը:

8. Ողնուղեղի NADPH-օքսիդազային ակտիվության վրա Stevia rebaudiana-ի տերևների և Lycium barbarum-ի պտուղների հակաօքսիդանտային ազդեցության գնահատում ֆրուկտոզով առաջացրած շաքարախտի պայմաններում:

<u>Գիտական նորույթը</u>: Բացահայտվել են ողնուղեղի մոտոնեյրոնների սինապսային պլաստիկությանը, ինչպես նաև ողնուղեղի NADPH-օքսիդազային համակարգի ակտիվությանը վերաբերող բնութագրական առանձնահատկություններ՝ դիետիկ ֆրուկտոզի ինտենսիվ օգտագործմամբ հրահրված նյութափոխանակության խանգարումների պայմաններում: Նոր տվյալներ են ստացվել սինապսային պլաստիկության սկզբունքային տեսակետների վերաբերյալ, որոնք ցույց են տալիս ողնուղեղի մոտոնեյրոնների սինապսային ակտիվության փոփոխության հնարավորությունը ծայրամասային նյարդի ֆիզիկական վնասումից հետո դիաբետիկ դիսմետաբոլիզմի ֆոնի վրա՝ Stevia rebaudiana-ից առանձնացված ստևիոզիդի և Lycium barbarum-ի օգտագործմամբ: Ողնուղեղի NADPH-օքսիդազի վերաբերյալ առաջին անգամ ստացված տվյալները ցույց են տալիս Stevia rebaudiana-ի և Lycium barbarum-ի հակաօքսիդանտային բարձր ակտիվությունը: Նեյրոնների սինապսային փոփոխված ակտիվության և ողնուղեղի NADPH-օքսիդազային ակտիվության գիտափորձնական և տեսական փաստարկները նոր հիմք են հանդիսանում դիետիկ ֆրուկտոզի ինտենսիվ օգտագործման վնասաբեր ազդեցության կանխարգելման նպատակով հայրենական 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 գործառութային մեխանիզմների 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 (հակաշաքարախտային, հակաօքսիդանտային, հակաբորբոքային, նյարդապաշտպան ակտիվությամբ օժտված) ֆիտոպրեպարատների մշակման հեռանկար հանդիսանալ:

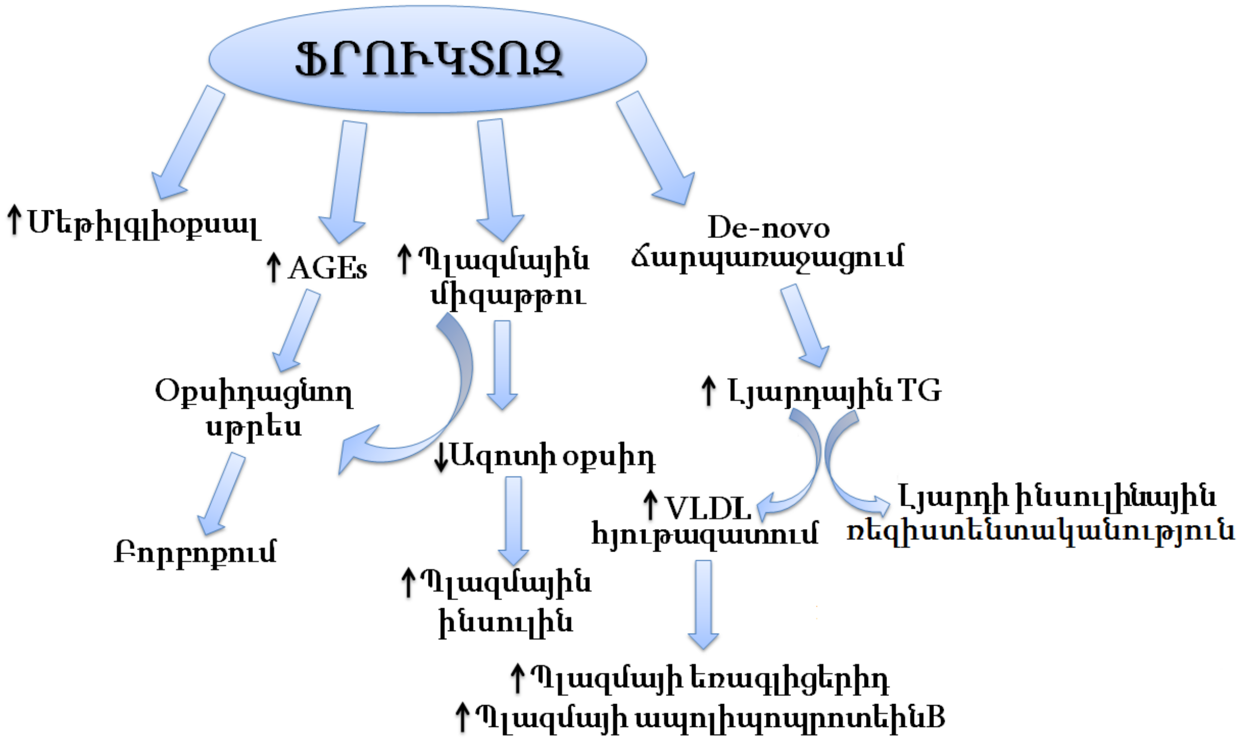
Գիտական և կիրառական նշանակությունը: Երկրորդ տիպի դիաբետի ժամանակ ողնուղեղում անոմալ նեյրոնային գործառույթի բացահայտումը, կապված սննդային արդյունաբերության վնասակար գործոնների (մասնավորապես ֆրուկտոզային օշարակների հումքով հյութերը), հայրենական դեղաբանական բույսերի պաշտպանական և բուժական արդյունավետության ֆունդամենտալ հիմնավորման հետ, ունի ոչ միայն գիտական, բժշկակենսաբանական նշանակություն, այլ նաև հիմնավորում է 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 ԾՆՀ-ում նեյրոդեգեներացիաները մեղմելու նպատակով:

ԳԼՈՒԽ 1
ԳՐԱԿԱՆ ԱԿՆԱՐԿ

1.1.Ա. Դիետիկ ֆրուկտոզի նյութափոխանակության բացասական հետևանքները:

Մեծ քանակությամբ ֆրուկտոզով հարստացված սննդակարգի երկարատև ընդունումը բացասաբար է ազդում առողջության վրա՝ ի տարբերություն ֆրուկտոզի փոքր քանակություններով բնականոն օգտագործմանը: Բացահայտվել է ֆրուկտոզի մասնակցությունը ճարպակալման, ինչպես նաև ինսուլինի նկատմամբ ռեզիստենտականության համախտանիշի գրեթե բոլոր դասական արտահայտությունների զարգացման գործընթացում [Elliott S. et al., 2002]: Մարդկանց վրա կատարված հետազոտությունների արդյունքները դեռևս այնքան էլ հայտնի և պարզ չեն. ֆրուկտոզի ընդունումը ասոցացվում է գլյուկոզի նկատմամբ տոլերանտության, ինսուլինային ռեզիստենտականության և հիպերլիպիդեմիայի հետ [Hallfrisch J., 1990]: Բացի այդ, ֆրուկտոզը կարող է բերել օքսիդացնող սթրեսի մեծացմանը՝ շնորհիվ ֆրուկտոզով հրահրված հակաօքսիդանտային ֆերմենտներ կատալազի և սուպերօքսիդդիսմուտազի արտահայտվածության նվազման և ապաակտիվացման [Zhao W. et al., 2000; Cavarape A. et al., 2001]: Ֆրուկտոզը մարդու առողջության վրա ունի կարևոր ազդեցություն, քանի որ հանդիսանում է գլիկացիայի արդյունավետ գործոն. առաջին հերթին, հիմնվելով մոլեկուլային մեխանիզմների վրա՝ ֆրուկտոզը և վերջինիս նյութափոխանակության արգասիքները, որոնք հիմնականում տեղակայված են բջջի ներսում, կարող են մասնակցել գլիկացիայի ոչ ֆերմենտային ռեակցիաներին շատ ավելի արագ (մոտ 10 անգամ), քան գլյուկոզը: Բացի այդ, ֆրուկտոզի ընդունումը աստիճանաբար մեծանում է վերջին երկու տասնամյակների ընթացքում: Ֆրուկտոզի մեծ չափաբաժինների օգտագործումը սննդակարգում կարող է բերել հյուսվածքներում ֆրուկտոզի և նրա նյութափոխանակության արգասիքների կոնցենտրացիաների փոփոխման, որոնք իրենց հերթին ուժեղացնում են Մայարի ռեակցիաները: Վերջապես, որոշ օրգաններում ֆրուկտոզը առաջանում է գլյուկոզից՝ պոլիոլի նյութափոխանակության հետևանքով: Նրա կոնցենտրացիան մեծանում է շաքարային դիաբետով հիվանդների այն հյուսվածքներում, որտեղ պոլիոլի նյութափոխանակությունը ակտիվ է, մասնավորապես աչքի ոսպնյակում, երիկամներում և ծայրամասային նյարդերում [Narayanan S., 1993; Gabbay K., 1975]: Դա հատկապես էական է պոլիոլի նյութափոխանակության ակտիվացման համար, որի մասնակցությունը կարևորվել է դիաբետիկ նեյրոպատիաների ախտաբանության և դիաբետի այլ բարդությունների ժամանակ [Casper G. et al., 2004]: Ֆրուկտոզով հարստացված սնունդ ստացող առնետների մոտ, ի տարբերություն այլ ածխաջրեր օգտագործողների, ցույց է տրված արյան ֆրուկտոզի, խոլեստերոլի, ֆրուկտոզամինի և գլիկացիայի ենթարկված հեմոգլոբինի, ինչպես նաև մեզի լիպիդային պերօքսիդացման մակարդակների նշանակալի բարձրացում, ինչը կարող է դիաբետի հետ կապված մի շարք բարդությունների և ծերացման արագացման պատճառ հանդիսանալ [Levi B., Werman M., 1998]:

Մարդկանց և առնետների մոտ ֆրուկտոզը աբսորբցվում է բարակ աղիներում և նրա ուղղակի մետաբոլիզմը տեղի է ունենում լյարդում: Թեև բարակ աղիների լորձաթաղանթը և երիկամները պարունակում են կետոհեքսոզների մետաբոլիզմի համար անհրաժեշտ ֆերմենտներ՝ ֆրուկտոզի կուտակումը էքստրահեպատիկ հյուսվածքներում նվազագույնն է [Levi B., Werman M., 1998]: Ֆրուկտոզի նյութափոխանակության առանձնահատկությունը մասնակցությունն է ֆոսֆոֆրուկտոկինազի կարգավորման և եռֆոսֆատների մակարդակում գլիկոլիզի կամ գլյուկոնեոգենեզի ուղիներում: Ֆրուկտոզը ֆոսֆորիլացվում է ԱԵՖ-ի միջոցով՝ դառնալով ֆրուկտոզ 1-ֆոսֆատ, կատալիզացվում է ֆրուկտոկինազով: Ֆրուկտոզ 1-ֆոսֆատը ճեղքվում է լյարդի ալդոզով՝ դառնալով գլիցերալդեհիդ և դիհիդրօքսիացետոնֆոսֆատ: Այս երկու մետաբոլիտները գտնվում են այն ուղիների խաչմերուկում, որոնք տանում են դեպի գլիկոլիզ, գլյուկոնեոգենեզ և լիպոգենեզ: Ֆրուկտոզը ավելացնում է եռգլիցերիդները, խոլեստերոլը, միզաթթուն, մեզի նիտրոգենները և արյան կարնիտինը: Բարձրանում է նաև լյարդի պիրուվատի և լակտատի արտադրությունը, իջնում է գլյուկոզի տոլերանտությունը, բարձրանում է ինսուլինի ռեզիստենտականությունը և տեղի է ունենում հավասարակշռության շարժ ճարպաթթուների օքսիդավորումից մինչև էստերացում՝ առաջացնելով ցածր խտությամբ լիպոպրոտեինների բարձրացված սեկրեցիա: Ավելին, ֆրուկտոզը ոչ ֆերմենտային ճանապարհով փոխազդում է կենսաբանական մոլեկուլների ամինային խմբերի հետ. այս գործընթացը կոչվում է ֆրուկտացիա (գլիկացիա՝ գլյուկոզի համար)՝ կամ Մայարի ռեակցիա [Levi B., Werman M., 1998]: Գլիկացիայի սկզբնանյութերը դիտարկվում են որպես միջանկյալ շղթա և ենթարկվում են դանդաղ համալիր փոխարկման [Vlassara H., 1994]՝ ձևավորելով ոչ դարձելի ավելացված գլիկացիայի վերջնանյութեր (AGEs): Այս նյութերի մի մասը ոչ ռեակտիվ, իսկ մյուս մասն էլ շատ ավելի ագրեսիվ են՝ ի տարբերություն այն ածխաջրերի, որոնցից իրենք առաջացել են:



Նկար 1. *Դիետիկ ֆրուկտոզի մեծ քանակությամբ ընդունման նյութափոխանակային ազդեցությունները: Ցույց է տրված, որ դիետիկ ֆրուկտոզի մեծ քանակության ընդունումը մեծացնում է de-novo ճարպառաջացումը, ինչը, իր հերթին, մեծացնում է լյարդային լիպիդների կուտակումը, որը բերում է ինսուլինային ռեզիստենտականության և խթանում է լյարդի շատ ցածր խտությամբ լիպոպրոտեինների (VLDL) արտադրությունը՝ մեծացնելով պլազմային լիպիդները: Ֆրուկտոզի ընդունումը մեծացնում է նաև ավելացված գլիկացիայի վերջնանյութերը (AGEs) և պլազմայի միզաթթուն, որն առաջացնում է օքսիդացնող սթրես և բորբոքում:*

Այսպիսով, ազատ ամինային խմբեր պարունակող մոլեկուլները, այդ թվում՝ սպիտակուցները, նուկլեինաթթուները, ցածրակշիռ ամինները և որոշ լիպոպրոտեինները և լիպիդները in vivo թիրախավորվում են Մայարի ռեակցիայի կողմից: In vitro հետազոտություններում ֆրուկտոզը, ի տարբերություն գլյուկոզի, ցուցաբերել է շատ ավելի ուժգին Մայարի ռեակցիա, ինչը թույլ է տալիս ֆրուկտոզը համարել վնասաբեր գործոն առողջ և դիաբետիկ անձանց համար:

Որոշ օրգաններում՝ ոսպնյակում, երիկամներում և ծայրամասային նյարդերում, ֆրուկտոզը պոլիոլային ուղիով սինթեզվում է սորբիտոլից [Gabbay K., 1973]: Բացի այդ, թեև առողջ անձանց մոտ ֆրուկտոզի արտաբջջային կոնցենտրացիան ցածր է գլյուկոզից, այնուամենայնիվ, ֆրուկտոզը in vivo ֆրուկտացիայի լավ թեկնածու է: Դիաբետով հիվանդների մոտ ֆրուկտոզի կործանարար դերը մեծանում է, քանի որ ֆրուկտոզի կոնցենտրացիան գերազանցում է գլյուկոզին (օրինակ՝ ոսպնյակում և նյարդերում) [Mayhew J. et al., 1983]: Մարդու աչքի ոսպնյակի պրոտեինները կապված են եղել 10-20% հեքսոզներով՝ վկայելով, որ սպիտակուցները փոխազդում են էնդոգեն ֆրուկտոզի հետ: Թեև դիետիկ ֆրուկտոզի բացասական ազդեցությունները բացահայտված են, դիաբետիկների համար ֆրուկտոզի՝ նախընտրելի շաքար լինելու պատճառները դեռևս բազմաթիվ են:

Դիետիկ ֆրուկտոզի մեծ քանակությունների օգտագործումը պատճառ է դառնում նախադիաբետիկ վիճակի և նյութափոխանակային համախտանիշի առաջացման, որոնց ֆիզիոլոգիական և մոլեկուլային մեխանիզմներում ներգրավված են հիպերուրիկեմիան, բորբոքումը, ավելացված գլիկացիայի վերջնանյութերը, օքսիդացնող սթրեսը [Miller A., Adeli Kh., 2008]:

Կապերի և համահեղինակների ակնարկում [Casper G. et al., 2004] դիտարկվել են գլիկացիայի ռեակցիաները՝ մասնավորապես ուշադրություն դարձնելով ֆրուկտոզի և նրա նյութափոխանակության արգասիքների հնարավոր դերին: Գոյություն ունի ֆրուկտոզի երկու հիմնական աղբյուր, որոնցից մեկը էկզոգենն է, այսինքն՝ ընդունումը սննդակարգի միջոցով, և մյուսը՝ գլյուկոզից էնդոգեն առաջացումը ալդոզռեդուկտազի նյութափոխանակության միջոցով: Չնայած նրա մոտավոր ութանգամյա բարձր ռեակցիոնունակությանը, արտաբջջային գլիկացիայում ֆրուկտոզի մասնակցությունը զգալիորեն պակաս է, քան գլյուկոզինը, քանի որ ֆրուկտոզի կոնցենտրացիան պլազմայում ցածր է (5 մմոլ/լ գլյուկոզ և 35 մկմոլ/լ ֆրուկտոզ): Ներբջջային ձևով ֆրուկտոզի ռեակցիոնունակությունը մեծանում է շաքարախտով հիվանդների այն հյուսվածքներում, որտեղ ակտիվ է պոլիոլային նյութափոխանակությունը: Այդ հյուսվածքների բջիջներում ֆրուկտոզի և գլյուկոզի կոնցենտրացիաներն ունեն միևնույն մեծությունը: Չնայած դեռևս չկան բավարար ապացույցներ, այնուամենայնիվ, հնարավոր է, որ ֆրուկտոզի և նրա նյութափոխանակության արգասիքների բարձր ռեակցիոնունակությունը կարող է էականորեն ազդել ներբջջային AGEs-ի առաջացման վրա և կարող է մասնակցել բջջային սպիտակուցների փոփոխություններին, բջիջների գործառույթի խանգարումներին:

Մարսողական համակարգում գոյություն ունի միաշաքարների միջնորդավորված փոխադրման առնվազն 2 մեխանիզմ. եթե D-գլյուկոզը և D-գալակտոզը փոխադրվում են Na^+-կախյալ կոտրանսպորտեր SGLT1-ի միջոցով, ապա D-ֆրուկտոզը թավիկների թաղանթի միջով դեպի էնտերոցիտների ցիտոզոլ է փոխադրվում ոչ Na^+-կախյալ գործընթացների միջոցով՝ հեշտացնելով ֆրուկտոզի դիֆուզիան GLUT5 փոխադրողի մասնակցությամբ [Casper G. et al., 2004]: Երկու միաշաքարներն էլ՝ և՛ գլյուկոզը, և՛ ֆրուկտոզը, նյութափոխանակության են ենթարկվում տարբեր ձևերով: AGEs-ի ձևավորման գործընթացում, համեմատելով ֆրուկտոզից գլիցերալդեհիդի ձևավորումը և գլյուկոզից գլիցերալդեհիդ-3-ֆոսֆատի ձևավորումը, էական տարբերություններ են նկատվում այս երկու միաշաքարների միջև. գլիցերալդեհիդը ավելի ակտիվ է Մայարի ռեակցիաներում [Casper G. et al., 2004]: Մայարի ռեակցիաների ժամանակ շաքարները ինքնաբերաբար փոխազդում են սպիտակուցների ամինային խմբերի հետ՝ բարձրացնելով AGEs-ի մակարդակը: Չնայած գլյուկոզի բարձրացված մակարդակը երկար ժամանակ կարևոր է համարվել Մայարի ռեակցիաներում, մոլեկուլային մակարդակում գլյուկոզը գտնվում է կենսաբանական համակարգերի նվազագույն ռեակտիվություն ցուցաբերող ածխաջրերի շարքում: Ներկայումս ապացուցել են, որ AGEs-ի ձևավորումը իրենից ներկայացնում է գլյուկոզից բացի նաև այլ մետաբոլիտների փոխազդեցությունների արդյունք, որոնք տեղակայված են բջջի ներսում և ավելի արագորեն են մասնակցում գլիկացիայի ոչ ֆերմենտային ռեակցիաներին. վերջիններիս թվին են պատկանում ֆրուկտոզը, տրիոզը, դիկարբոնալային միացությունները:

1.1.Բ. Ֆրուկտոզի կենսասինթեզը հյուսվածքներում պոլիոլային նյութափոխանակության միջոցով և ֆրուկտոզի կոնցենտրացիան արյան և հյուսվածքների մեջ:

Պոլիոլի նյութափոխանակության ուղին գլյուկոզը փոխարկում է ֆրուկտոզի ալդոզ ռեդուկտազ և սորբիտոլ դեհիդրոգենազ ֆերմենտների մասնակցությամբ: Մարդու հյուսվածքներում ալդոզ ռեդուկտազով առավել հարուստ են երիկամների ուղեղային նյութը (29 մկգ/մգ սպիտակուց), նստանյարդը (5 մկգ/մգ սպիտակուց), ոսպնյակը (3 մկգ/մգ սպիտակուց), սերմնարանները և սիրտը (2 մկգ/մգ սպիտակուց), ինչպես նաև եղջերաթաղանթը (1 մկգ/մգ սպիտակուց) [Maekawa K. et al., 2002]: Սորբիտոլ դեհիդրոգենազը առկա է գործնականորեն բոլոր հյուսվածքներում: Գերշաքարարյունությունը ակտիվացնում է պոլիոլային ուղին բազմաթիվ բջիջներում և հյուսվածքներում, որոնցում արտահայտվում են ալդոզ ռեդուկտազ և սորբիտոլ դեհիդրոգենազ ֆերմենտները և որոնցում գլյուկոզի փոխադրումը չի սահմանափակվում ամբողջ գլյուկոզի նյութափոխանակության արագությամբ:

Ֆրուկտոզի առաջացումը սորբիտոլից պոլիոլային ուղու միջոցով հայտնաբերված է աչքի ոսպնյակում, երիկամներում և ծայրամասային նյարդերում [Gabbay K., Kinoshita J. et al., 1972]: Այս հյուսվածքներում գլյուկոզի ավելցուկը նվազում է՝ ալդոզ ռեդուկտազի միջոցով վերածվելով սորբիտոլի, ինչն ուղեկցվում է NADPH-ից դեպի NADP օքսիդացման բարձրացումով, և սորբիտոլը դրա հետևանքով օքսիդացվում է մինչև ֆրուկտոզ՝ սորբիտոլ դեհիդրոգենազի միջոցով, ինչն ուղեկցվում է NAD-ից դեպի NADH նվազումով: Նորմոգլիկեմիկ պայմաններում սորբիտոլի ներբջջային կոնցենտրացիան շատ ցածր է, քանի որ ալդոզռեդուկտազը ցածր խնամակցություն է դրսևորում գլյուկոզի նկատմամբ: Գլյուկոզի ավելցուկը նյութափոխանակության է ենթարկվում մինչև սորբիտոլի՝ ալդոզռեդուկտազի միջոցով՝ ուղեկցվելով NADP-ից դեպի $NADP^+$ օքսիդացման բարձրացմամբ: NADP-ի մակարդակի հնարավոր նվազումը, որը գլուտաթիոն ռեդուկտազի համար հանդիսանում է համագործոն (կոֆակտոր), կարող է բերել նվազած գլուտաթիոնի (GSH) սպառմանը և դրանով իսկ օքսիդացնող սթրեսի բարձրացման և ավելացված գլիկացիայի վերջնանյութերի ձևավորման: Սորբիտոլային ուղիով հրահրված $NADH/NAD^+$ հարաբերակցության մեծացման կարևոր առանձնահատկությունն այն է, որ դա արգելակում է գլիցերալդեհիդ-3-ֆոսֆատ-դեհիդրոգենազը, և, հետագայում կարող է բերել տրիոզ ֆոսֆատ գլիցերալդեհիդ-3-ֆոսֆատի և դիհիդրօքսիացետոն-ֆոսֆատի կուտակմանը: Երկու տրիոզներն էլ համարվում են մեթիլգլիկոլօքսալի պրեկուրսորներ (նախնական ձևեր) և այդ տրիոզները հզոր AGEs ձևավորող միացություններ են [Casper G. et al., 2004]: Բացի այդ, սորբիտոլային ուղին կարող է լրացուցիչ կերպով բարձրացնել մեթիլգլիկոլօքսալի մակարդակը՝ բջջում NADP-ի նվազեցման և վերականգնված գլուտաթիոնի քայքայման միջոցով: GSH-ն գլիօքսալազ ուղիում ունի դետօքսիկացիայի գործառույթ՝ մեթիլգլիկոլօքսալի՝ մինչև D-լակտատ փոխարկման օժանդակման միջոցով [Casper G. et al., 2004]: Ֆրուկտոզը և նրա պրեկուրսոր ֆրուկտոզ-3-ֆոսֆատը, որն առաջանում է ֆրուկտոզ-3-ֆոսֆոկինազի միջոցով ֆրուկտոզի ֆոսֆորիլացման ուղիով, հզոր գլիկացիայի գործոն է: Ֆրուկտոզ-3-ֆոսֆատը նաև հիդրոլիզվում է մինչև 3-դեզօքսիգլյուկոզինի, որն ակտիվորեն փոխազդում է ամինախումբ պարունակող սպիտակուցների հետ՝ ձևավորելով AGEs:

Քանի որ դիետիկ ֆրուկտոզի ընդունումը բերում է արյան շիճուկում ֆրուկտոզի մակարդակի զգալի բարձրացման, միանգամայն հնարավոր է, որ ֆրուկտոզը սննդակարգում ևս կարող է բերել հյուսվածքներում ֆրուկտոզի կոնցենտրացիայի բարձրացման: Փաստորեն, 72% ֆրուկտոզի սննդակարգի պայմաններում ստրեպտոզոտոցինային շաքարախտով առնետների նստանյարդում ֆրուկտոզի կուտակումը զգալիորեն բարձրանում է 2,7-7,6 մկմոլ (չոր քաշով), ինչը 30%-ով բարձր էր՝ համեմատած 72% գլյուկոզի սննդակարգի պայմաններում գտնվող առնետների ցուցանիշների հետ [Levi B., Werman M., 1998; Hotta N. et al., 1985]: Այնուամենայնիվ, ստուգիչ խմբերի մոտ ֆրուկտոզի կոնցենտրացիան նստանյարդում կախված չէր ֆրուկտոզի ընդունումից [Hotta N. et al., 1985]: Ֆրուկտոզի կուտակման այսպիսի տարբերությունը շաքարախտով և առանց շաքարախտի առնետների միջև կարող է բացատրվել շաքարախտի ժամանակ ֆրուկտոզի փոխադրիչների բարձրացմամբ [Shu R. et al., 1997]: GLUT5 փոխադրիչի մակարդակը աղիներում մեծանում է փորձարարական առաջին և երկրորդ տիպի շաքարախտների ժամանակ [Dyer J. et al., 2002]: GLUT4-ի էքսպրեսիա ցույց է տրված ողնուղեղի գորշ նյութի առջևի եղջյուրներում, որի իմոնառեակտիվությունը ավելի ցածր է՝ ի համեմատ GLUT4 մատրիցային ռիբոնուկլեինաթթվի էքսպրեսիայի՝ վկայելով GLUT4-ի հետտրանսկրիպցիոն կարգավորման մասին [El Messari S. et al., 2002]:

Սննդակարգում մեծ քանակությամբ ֆրուկտոզի ընդունման վերաբերյալ տարբեր ուսումնասիրություններ ցույց են տվել, որ որոշ հյուսվածքներում ֆրուկտոզի պարունակությունը զգալիորեն բարձրանում է գերշաքարարյունության ժամանակ: Որոշ օրգաններում, մասնավորապես ծայրամասային նյարդերում, ֆրուկտոզը կենսասինթեզվում է սորբիտի օքսիդացման ռեակցիաներով՝ կատալիզվելով սորբիտոլ դեհիդրոգենազի միջոցով [Casper G. et al., 2004]: Շաքարախտով հիվանդների մոտ ֆրուկտոզի կոնցետրացիան հաճախ մոտենում, իսկ երբեմն էլ գերազանցում է գլյուկոզին՝ ծայրամասային նյարդերում [Dyck P. et al., 1980], այդ թվում՝ նստանյարդում [Mayhew J. et al., 1983]: Որպես եզրակացություն, այն օրգաններում, որտեղ պոլիոլային նյութափոխանակային ուղին ակտիվ է, մասնավորապես երիկամներում, ոսպնյակում, ծայրամասային նյարդերում և սրտամկանի հյուսվածքում, ֆրուկտոզի կոնցենտրացիան ունի մեծության նույն աստիճանը, ինչ գլյուկոզինն է, և կայուն մեծանում է գերշաքարարյունության ժամանակ, ինչը in vivo ֆրուկտոզի գլիկացիան դարձնում է ծայրահեղ հավանական գործընթաց [Casper G. et al., 2004]:

1.2.Ա. Նյարդային համակարգը որպես օքսիդացնող սթրեսի թիրախ

Քրոնիկական օքսիդացնող սթրեսը, ուղեղային մազանոթների և ուղեղի բջիջների օքսիդացնող վնասումը դառնում են նեյրոդեգեներատիվ ախտաբանությունների համոզիչ տեսություններից մեկը: Վերահսկվող օքսիդացնող նյութափոխանակությունը և օքսիդավերականգնողական ազդանշանը ԿՆՀ-ում կարևոր դեր են խաղում ուղեղի գործառույթների պահպանման համար: Այնուամենայնիվ, ROS-ի չափից ավելի արտադրությունը և օքսիդավերականգնման ազդանշանի բարձրացումը վնասում են նեյրոնները [Sorce S., Krause K., 2009]: Որոշ ֆերմենտներ և նյութափոխանակային գործընթացներ ուղեղում կարող են առաջացնել ներբջջային ROS, O_2^- արտադրող ֆերմենտ, NADPH-օքսիդազ 2 (Nox2), որոնք վերջին ժամանակներս ճանաչվել են որպես օքսիդացնող սթրեսի և նեյրոդեգեներատիվ հիվանդությունների հիմնական աղբյուրներ: Ընդհանուր հակաօքսիդանտային թերապիան կլինիկայում այնքան էլ արդյունավետ չէ, այդ իսկ պատճառով Nox2-ի մեխանիզմների ակտիվացման և նրա ազդանշանային ուղիների բացահայտման փորձերը անհրաժեշտ են նեյրոդեգեներատիվ հիվանդությունների բուժման և կանխարգելման նպատակով նոր դեղորայքային թիրախների բացահայտման համար [Cahill-Smith S., Li J., 2014]:

NADPH-օքսիդազն իրենից ներկայացնում է ֆերմենտի ենթամիավոր, որը կատալիզում է մոլեկուլային թթվածնի վերականգնումը մինչև սուպերօքսիդ ռադիկալ (O_2^-): Օքսիդավերականգնման ազդանշանի հիմնական էությունը կայանում է նրանում, որ մինչդեռ NADPH-օքսիդազով առաջացված ROS-ը անհրաժեշտ է բջջային բնականոն գործառույթի համար. չափից ավելի օքսիդացնող սթրեսը կարող է նպաստել ախտաբանական հիվանդությունների առաջացմանը: Վերջինս բնորոշ է ԿՆՀ-ին, որտեղ NADPH-օքսիդազի նորմալ գործառույթն անհրաժեշտ է նեյրոնային ազդանշանի, նեյրոտրանսմիսիայի համար, սակայն ROS-ի գերարտադրությունը նպաստում է նեյրոտոքսիկության և նեյրոդեգեներացիայի [Infanger D. et al., 2006]: Վերջերս նկարագրված Nox-ի ընտանիքի ֆերմենտների կողմից ROS-ի արտադրումը տարբեր հյուսվածքներում դիտարկվում է որպես նորմալ ֆիզիոլոգիական գործընթացների մաս, ինչը ներառում է բնածին իմունիտետը, ազդակի փոխարկումը և կենսաքիմիական ռեակցիաները [Bedard K., Krause K., 2007]: Այնուամենայնիվ, մի շարք քրոնիկական հիվանդություններ կապված են Nox-ի ֆերմենտների կողմից ROS-ի գերարտադրության հետ, ինչը առաջ է բերում օքսիդացնող սթրես, որը ժամանակի ընթացքում վնասում է հյուսվածքները [Lambeth J., 2007]: Հետաքրքիր է նշել, որ վերջին բավականաչափ տվյալներ վկայում են այն մասին, որ NADPH-օքսիդազի ակտիվացումը կարող է մեծացնել միտոքոնդրիումային ROS-ի արտադրությունը և հակառակը, միտոքոնդրիումային ROS-ի մեծացումը կարող է ակտիվացնել NADPH-օքսիդազին: Այս գործընթացը անվանում են փոխկապակցում միտոքոնդրիումային և NADPH-օքսիդազի միջև [Dikalov S., 2011]:

1.2.Բ. Դիաբետ և օքսիդացնող սթրես. հակաօքսիդանտային բույսերի դերը դիաբետի թերապիայում:

Ընդունված է համարել, որ օքսիդացնող սթրեսը թթվածնի արգասիքային ռադիկալների առաջացման և օրգանիզմի հակաօքսիդանտային ներուժի միջև եղած անհավասարակշռության արդյունք է: Տարբեր հետազոտություններ ցույց են տվել, որ շաքարային դիաբետը ասոցացվում է ազատ ռադիկալների ձևավորման մեծացման և հակաօքսիդանտային ներուժի նվազման հետ: Վերջինս բերում է բջջի բաղադրամասերի, մասնավորապես սպիտակուցների, լիպիդների և նուկլեինաթթուների օքսիդացնող վնասման: Ե՛վ առաջին (ինսուլին կախյալ), և՛ երկրորդ (ինսուլին ոչ-կախյալ) տիպի դիաբետների ժամանակ բարձրանում է օքսիդացնող սթրեսի մակարդակը [Rahimi R. et al., 2005]:

Օքսիդացնող սթրեսի մակարդակը դիաբետի ժամանակ բարձրանում է մի շարք գործոնների պատճառով: Այդ գործոններից գերակշռող է համարվում գլյուկոզի ինքնաօքսիդացիան, որը հանգեցնում է ազատ ռադիկալների առաջացման: Մնացած գործոնների թվին են պատկանում բջջային օքսիդավերականգնման անհավասարակշռությունը և հակաօքսիդանտային պաշտպանության նվազումը (ներառյալ բջջային հակաօքսիդանտների մակարդակի և ֆերմենտների ակտիվության իջեցումը, որոնք տրամադրում են ազատ ռադիկալներ): Բացի այդ, որոշ պրոօքսիդանտների, մասնավորապես ֆերիտինի և հոմոցիստեինի մակարդակները դիաբետի ժամանակ բարձրացված են: Մյուս կարևոր գործոնը AGEs փոխազդեցությունն է նրանց սպեցիֆիկ բջջային ընկալիչների հետ: AGEs-ի բարձրացված մակարդակները ձևավորվում են հիպերգլիկեմիայի պայմաններում: Նրանց ձևավորումը սկսվում է, երբ գլյուկոզը փոխազդում է սպեցիֆիկ նուկլեինաթթուների հետ` սպիտակուցների վրա ձևավորելով միացություն, որը ենթարկվում է հետագա քիմիական ռեակցիաների: Սպիտակուցի գլիկացիան փոխում է սպիտակուցը և բջջային գործառույթը, և, AGEs-ի կապը իրենց մոլեկուլների հետ կարող է տանել դեպի բջջային ազդանշանի մոդիֆիկացիայի և ազատ ռադիկալների հետագա արտադրության [Luo Q. et al., 2004]:

Շաքարային դիաբետի այլ բաղադրիչ է հանդիսանում նեյրոպատիան: Դիաբետիկ նեյրոպատիաների զարգացման և առաջխաղացման գործում կարևոր դեր է կատարում հիպերգլիկեմիան: Մեխանիզմներից մեկը, որով հիպերգլիկեմիան առաջացնում է նյարդային դեգեներացիա, իրականանում է դիաբետին ուղեկցող օքսիդացնող սթրեսի բարձրացման միջոցով: Նյութափոխանակային և օքսիդացնող կաթվածները հաճախ արագ փոփոխություններ են առաջացնում գլիալ բջիջներում: Այդ պատասխանի հիմնական ցուցիչները մեծացնում են գլիալ ֆիբրիլյար թթվային սպիտակուցի և S100B-ի սինթեզը, որոնք աստրոցիտային մարկերներ են [Baydas G. et al., 2003]:

Յակաօքսիդանտները հակազդում են ազատ ռադիկալների գործողություններին մի շարք մեխանիզմների միջոցով: Այդ մեխանիզմները ներառում են ֆերմենտներ, որոնք իջեցնում են ազատ ռադիկալների մակարդակը, սպիտակուցներ, մասնավորապես տրանսֆերին, որը կարող է կապել ազատ ռադիկալների արտադրությունը խթանող մետաղներ, և հակաօքսիդանտներ, մասնավորապես վիտամին C-ն և E-ն, որոնք գործում են որպես ազատ ռադիկալներ «մաքրողներ» [Luo Q. et al., 2004]: Վերջին ժամանակներս զգալի հետաքրքրություն է նկատվում բուսական հումքից բնական հակաօքսիդանտների որոնման մեջ, որոնք կփոխարինեն սինթետիկ հակաօքսիդանտներին: Ե՛վ գիտական զեկույցների, և՛ լաբորատոր փորձարկումների արդյունքները ցույց են տալիս, որ բույսերը պարունակում են հակաօքսիդանտային ակտիվությամբ օժտված տարաբնույթ նյութեր [Chanwitheesuk A. et al., 2005]: Յակաօքսիդանտային ազդեցությամբ օժտված բուսական միացությունները իրենց մեջ պարունակում են դարչնաթթու, կումարին, տերպեններ (մոնոտերպեններ, դիտերպեններ, տրիտերպեններ), ֆլավոնոիդներ, լիգնաններ, ֆենիլ պրոպանոիդներ, տանիններ [Larkins N., Wynn S., 2004]: Բնական հակաօքսիդանտները հանդիպում են բարձրակարգ բույսերի բոլոր մասերում (բուն, կեղև, ընձյուղ, պտուղ, տերևներ, պտուղներ, արմատ, ծաղիկներ, ծաղկափոշի և սերմեր) [Chanwitheesuk A. et al., 2005]:

Բուսական բջիջների, ինչպես նաև կաթնասունների բջիջների վնասումը կապվում է լիպօքսիգենազների ակտիվացման հետ, որոնք չհագեցած ճարպաթթուներից կատալիզում են հիդրոպերօքսիդ, իսկ վերջինիս ռադիկալները կարող են ռեակցիայի մեջ մտնել ճարպաթթուների հետ և առաջացնել բույսերի պաշտպանական միացություններ: Բույսերում օքսիդացնող մեխանիզմների առաջացումը կարող է բացատրել՝ ինչու են բուսական հյուսվածքները հարուստ հակաօքսիդանտային միացություններով [Larkins N., Wynn S., 2004]: Այդ իսկ պատճառով էլ հատկապես հզոր հակաօքսիդանտներ և դրանց բարձր քանակություն ունեցող բույսերը կարևոր նշանակություն ունեն օքսիդացնող սթրեսի հետ կապված խանգարումների (օրինակ՝ շաքարային դիաբետը) կանխարգելման գործում: Այդ բույսերի և նրանց հակաօքսիդանտային բաղադրիչների ազդեցությունները ուսումնասիրող բազմաթիվ հետազոտություններ հուսադրող արդյունքներ են տրամադրում դիաբետի և վերջինիս բարդացումների գործում դրանց դերի մասին:

Գոյություն ունեն պատկերացումներ այն մասին, որ բուսական թուրմերը, ունենալով դրական փոխազդեցություններ ֆենոլների, ֆլավանոիդների ընդհանուր պարունակության և հակաօքսիդանտային հատկությունների միջև, ունենում են նաև հակախոլինէսթերազային ակտիվություն, ուստի կարող են դիտարկվել որպես նյարդապաշտպան ֆիտոմոլեկուլների աղբյուրներ՝ այլընտրանքային բուժական նպատակների համար [Tavares L. et al, 2011]: Որոշ բուսական թուրմեր գնահատվել են որպես հիվանդությունների զարգացումը կանխարգելող հնարավոր թերապևտիկ միջոցներ և որպես թիրախներ՝ ֆրուկտոզի մեծ քանակությամբ հարուցված ինսուլինային ռեզիստենտականության և օքսիդացնող սթրեսի համար [Rasineni K., Desireddy S., 2011]:

Stevia rebaudiana-ի և նրա ստևիոզիդ բաղադրիչի ֆիտոթերապևտիկ հատկությունները: Ժողովրդական բժշկության հնագույն և ավանդական մեթոդներում բազմաթիվ տարածված բույսերի կողքին իր առանձնահատկությունների շնորհիվ կարելի է առանձնացնել Stevia rebaudiana-ն՝ ինսուլինի նկատմամբ ռեզիստենտականության և դիաբետի ժամանակ ցուցաբերած դեղաբանական նշանակությամբ [Mohd-Radzman N. et al., 2013]: Գոյություն ունեն բազմաթիվ գիտական ապացույցներ, որոնք վկայում են զրոյական կալորիականությամբ շաքարի բնական փոխարինիչ Stevia «քաղցր բույսի» տերևների թուրմի արդյունավետությունը և անվտանգությունը մարդու առողջության համար [Geuns J., 2003]: Զրոյական կալորիականության հատկությունը կարող է օգտակար լինել նաև դիաբետով տառապող հիվանդների համար, քանի որ այն չի կարող բարձրացնել արյան մեջ գլյուկոզի մակարդակը: Ստևիոգլիկոզիդները (Stevia-ի տերևներից առանձնացված ակտիվ նյութեր) համարվում են բուժական աշխարհի, ինչպես նաև սննդամթերքների և հյութերի կարևոր բաղադրամաս [Yadav S., Guleria P., 2012]: Jeppesen-ը և համահեղինակները [Jeppesen P. et al., 2000] առաջինը հաղորդեցին, որ ինսուլինի արտազատումը կարող է անմիջականորեն գտնվել ստևիոզիդի և ստևիոլի ազդեցության ներքո, քանի որ նրանք նկատել էին նորմալ մկների մոտ ինսուլինի արտազատման բարձրացում ենթաստամոքսային գեղձի β-բջիջներում: Համաձայն Jeppesen-ի և համահեղինակների [Jeppesen P. et al., 2003]` ստևիոզիդի գլյուկագոնաստատիկ ազդեցությունը գլյուկագոնի նկատմամբ ինսուլինով հարուցված անուղղակի արգելակող պատասխանի, գլյուկոզի «ճանաչման» արդյունավետության բարձրացման կամ ենթաստամոքսային գեղձի α-բջիջների միջոցով գլյուկագոնի արտազատման անուղղակի արգելակման արդյունք է: Նրանք նաև ենթադրել են, որ ստևիոզիդը կարող է գլյուկոզ-քայքայող ազդեցություն ցուցաբերել արյան մեջ միայն գլյուկոզի որոշակի բարձր պարունակության պայմաններում (ինչպես դիաբետիկ կարգավորման ժամանակ), քանի որ չկարողացան ապացուցել հակառակը` ոչ հիպերգլիկեմիային պայմաններում ստևիոզիդի ազդեցությունը [Gregersen S. et al., 2004]:

Ենթադրվում է, որ Stevia rebaudiana բույսը` որպես բուժիչ բույս, կարող է օգտակար լինել հասարակությանը մի քանի տարբեր ուղիներով, որոնք բոլորն էլ ի վերջո բերում են շաքարիջեցնող ազդեցության [Mohd-Radzman N. et al., 2013]: Բացի վերոնշյալից, Stevia rebaudiana-ն ցուցաբերում է արյան մեջ գլյուկոզի մակարդակի պահպանման հատկություն, խթանում է ինսուլինի արտազատումը, օժտված է ինսուլինատրոպ և գլյուկագոնաստատիկ ազդեցություններով, ցուցաբերում է նաև հակաբորբոքային հատկություններ՝ NF-kB ուղու ակտիվացման արգելակման միջոցով [Wang Z. et al., 2012], հակաօքսիդանտային հատկություններ (տերևներն ունեն ազատռադիկալները կլանելու և լիպիդների պերօքսիդացման գործընթացները կանխելու հատկություն)՝ պայմանավորված ֆենոլների մեծ մասնաբաժնով (մինչև 91 մգ/գ) [Shivanna N. et al., 2012]: Նշված հատկություններն էլ պայմանավորում են նրա կիրառությունը ժողովրդական բժշկության մեջ: Stevia rebaudiana-ի ազդեցությունը ազատ ճարպաթթուների, ադիպոցիտոկինների, մասնավորապես TNFα-ի և PPARγ-ի, ինչպես նաև սերին-կինազանման JNK-ի և IKKβ-ի մասնակցությամբ մեխանիզմներում հաստատում է, որ այն կարող է պատասխանատու լինել ինսուլինային ռեզիստենտականության զարգացման գործընթացում [Mohd-Radzman N. et al., 2013]:

Lycium Barbarum-ը և օքսիդացնող սթրեսը: Դիաբետի ժամանակ բույսերի դրական ազդեցությունները կապված են նրանց հակաօքսիդանտային հատկությունների հետ: Lycium barbarum-ը թողնում է լիպիդ-նվազեցնող ազդեցություն ալոքսանով հարուցված դիաբետիկ ճագարների վրա [Luo Q. et al., 2004]: Կենսաքիմիական հետազոտությունները ցույց տվեցին, որ Lycium barbarum-ի բազմաշաքարները (LBPs) նվազեցնում է սկոպոլամինով հարուցված օքսիդացնող սթրեսը հիպոկամպում և ռներսիայի ենթարկում Bax/Bcl-2 հարաբերակցությունը, որոնք բարձրանում էին սկոպոլամինի օգտագործումից հետո: Գործառույթի վերականգնման և նեյրոգենեզի վրա LBPs-ի ազդեցության մեխանիզմները պարզաբանելու համար կատարվեցին հակաօքսիդանտային ակտիվ ֆերմենտների (SOD), հակաօքսիդանտային սուբստրատ GSH-ի և լիպիդային պերօքսիդացման պրոդուկտ մալոնդեալդեհիդի կենսաքիմիական անալիզներ սկոպոլամինով և LBPs-ով բուժում ստացած կենդանիների հիպոկամպային հոմոգենատների վրա: Սակայն, սկոպոլամինով հարուցված ուղեղից անջատված նյարդասնուցիչ գործոնների նվազումը և ացետիլխոլինի բարձրացումը ոչ մի պատասխան չդրսևորեցին LBPs-ի նկատմամբ [Chen W. et al., 2014]: Այս արդյունքները ենթադրում են, որ LBPs-ը կարող են կանխարգելել սկոպոլամինով հարուցված կոգնիտիվ և հիշողության խանգարումները և կրճատել բջիջներում պրոլիֆերացիայի և նեյրոբլաստների տարբերակման երևույթները: Օքսիդացնող սթրեսի և ապոպտոզի ճնշումը կարող են ներգրավված լինել LBP-ի վերոնշյալ ազդեցություններում [Chen W. et al., 2014]:

Ժամանակակից դեղաբանական փորձարկումներն ապացուցում են, որ Lycium barbarum-ի բազմաշաքարներն օժտված են բազմաթիվ կարևոր կենսաբանական ակտիվությամբ՝ հակաօքսիդանտային, իմունամոդուլյատոր, նյարդապաշտպան, հակաշաքարախտային, հեպատոպրոտեկտոր [Jin M. et al., 2013]: Ժամանակակից ուսումնասիրությունները բացահայտում են Lycium barbarum-ի բազմաշաքարների իմունամոդուլյատոր ազդեցության մոլեկուլային մեխանիզմները. LBPF4-OL բազմաշաքարը հանդիսանում է Toll-like ընկալիչի ազդակային ուղու ակտիվացնող և դրդող: Toll-like ընկալիչները կապող օղակ են բնածին և ձեռքբերովի իմունիտետների միջև: LBPF4-ը կարող է բարձրացնել T, B բջիջների և մակրոֆագերի գործառույթը, իսկ LBPF4-OL-ը կարող է մեծացնել միայն B բջիջների և մակրոֆագերի գործառույթները: LBPF4-ը զգալիորեն մեծացնում է NF-κB-ի ակտիվությունը լիմֆոցիտներում [Zhang X. et al., 2014]:

Lycium barbarum-ի չմշակված թուրմը հարուստ է հակաօքսիդանտներով (օրինակ՝ կարոտինոիդներ, ռիբոֆլավին, ասկորբինաթթու, թիամին, նիկոտինաթթու): Lycium barbarum-ի բազմաշաքարները պարունակում են միաշաքարներ և 17 ամինաթթու, որոնք հիպոգլիկեմիկ ազդեցությունը պայմանավորող գլխավոր կենսաբանորեն ակտիվ բաղադրիչներն են հանդիսանում [Luo Q. et al., 2004]: Lycium barbarum-ի բազմաշաքարները, ինչպես հայտնի է, կարող են ճնշել օքսիդացնող սթրեսը [Li S. et al., 2011; Niu A. et al., 2008]:

Բացահայտվել են նաև հիպոգլիկեմիկ, հիպոլիպիդեմիկ [Luo Q. et al., 2004], հակաուռուցքային, իմունային [Gan L. et al., 2004] ազդեցությունները: Նյարդային համակարգում Lycium barbarum-ի բազմաշաքարները կարող են պաշտպանել β-ամիլոիդ պեպտիդով առաջացրած նեյրոնների կորուստը [Ho Y. et al., 2007], գլուտամատային էքսայտոտոքսիկությունը [Ho Y. et al., 2009] և այլ նեյրոտոքսիկ ինսուլտները [Ho Y. et al., 2010]: Ենթադրվում է, որ սկոպոլամինով հարուցված խանգարումների դեպքում Lycium barbarum-ի բազմաշաքարների պաշտպանական ազդեցությունը միջնորդավորվում է ազատ ռադիկալների և դրան հաջորդող ապոպտոզով հրահրված վնասվածքների արգելակման ճանապարհով [Chen W. et al., 2015]:

Lycium barbarum-ը ցուցաբերում է նյարդապաշտպան և իմունամոդուլյատոր ազդեցություններ ԿՆՀ-ում՝ ներառյալ ողնուղեղի վնասվածքները [Zhang Y. et al., 2013]: Lycium barbarum-ի պաշտպանիչ ազդեցությունները համեմատելի են NMDA ընկալիչների ոչ մրցակցային անտագոնիստի՝ մեմանտինի հետ: Lycium barbarum-ը նյարդապրոտեկցիա է ապահովում գլուտամատի ազդեցությունից նույնիսկ 1 ժամ հետո: Բացի այդ, Lycium barbarum-ը մեղմացնում է NMDA-հարուցված բջջային վնասումը: «Western blot» անալիզը ցույց է տվել, որ գլուտամատով հարուցված JNK-ի ֆոսֆորիլացումը վերականգնվում է Lycium barbarum-ով բուժումից հետո: Այսպիսով, Lycium barbarum-ը ցուցաբերում է նշանակալի նյարդապաշտպան ազդեցություններ գլուտամատի ազդեցությանը ենթարկված ուղեղի կեղևի կուլտիվացված նեյրոններում [Ho Y. et al., 2009]:

Lycium barbarum-ի պտուղների ջրային եփուկի, չոր չմշակված պտուղների բազմաշաքարների թուրմի և պուրիֆիկացված բազմաշաքարների ֆրակցիաների հիպոգլիկեմիկ և հիպոլիպիդեմիկ ազդեցությունների ալոքսանով հարուցված դիաբետիկ կամ հիպերլիպիդեմիկ ճագարների ուսումնասիրությունները կատարվել են մշակված հաջորդական փորձարկումների և արյան մեջ գլյուկոզի ու շիճուկի մեջ լիպիդների չափման պարամետրերի միջոցով: Հակաօքսիդանտային ազդեցության ընդհանուր անալիզը ցույց է տվել, որ Lycium barbarum-ի երեք թուրմերի ֆրակցիաներն էլ օժտված են հակաօքսիդանտային ակտիվությամբ: Այնուամենայնիվ, պտուղների ջրային և մեթանոլային թուրմերը և չոր պտուղների բազմաշաքարների թուրմերը ցուցաբերել են ավելի մեծ հակաօքսիդանտային ակտիվություն, քան բազմաշաքարների պուրիֆիկացված ֆրակցիան, քանի որ թուրմերն ավելի հարուստ են եղել հակաօքսիդանտներով (օրինակ՝ կարոտինոիդներ, ռիբոֆլավին, ասկորբինաթթու, թիամին, նիկոտինաթթու):

Lycium barbarum-ի պտուղները հայտնի են չինական բժշկության մեջ որպես արժեքավոր սննդային միջոց և հազարամյակներ շարունակ օգտագործվել են որպես հակաճարպային, հակաբորբոքային և հակատարիքային միջոցներ: Lycium barbarum-ի հավելումներով սնունդ ստացած երկրորդ տիպի դիաբետով հիվանդ լաբորատոր կենդանիները ցուցաբերում են քաշի, խոլեստերոլի, եռգլիցերիդների և ինսուլինի մակարդակի նվազում, որը հետազոտողներին թույլ տվեց եզրակացնել, որ Lycium barbarum-ը կարող է օգտակար լինել ինսուլինային ռեզիստենտականության բարելավման համար [Wu S. et al., 2004]: Մյուս հետազոտությունը բացահայտեց, որ Lycium barbarum-ը պարունակում է հզոր հակաօքսիդանտներ, որոնք նվազեցնում են արյան մեջ գլյուկոզի մակարդակը, ինչպես նաև խոլեստերոլի և եռգլիցերիդների ընդհանուր կոնցենտրացիան ճագարների մոտ՝ միևնույն ժամանակ բարձրացնելով բարձր խտության լիպոպրոտեին խոլեստերոլի (HDL-օգտակար խոլեստերին) մակարդակը բուժում ստանալուց 10 օր անց [Zhao R. et al., 2005]:

Lycium barbarum-ի պտուղների ևս մեկ հետաքրքիր հատկությունն այն է, որ վերջինս գործնականորեն կարող է պաշտպանել ԴՆԹ-ի վնասվածքներից կամ էլ այդ վնասվածքները հասցնել նվազագույնի: Սա նշանակում է, որ այն կարող է ներգործել ծերացման գործընթացների վրա: Չնայած դեռևս մարդկանց վրա փորձարկումներ չեն իրականացվել, այնուամենայնիվ, դրանք հեռանկարային են: Չինաստանի համալսարաններից մեկում կատարված ուսումնասիրությունները բացահայտել են, որ, երբ Lycium barbarum-ի բազմաշաքարները տրվում էին ԴՆԹ-ի վնասվածքներով և երկրորդ տիպի դիաբետով լաբորատոր կենդանիներին, վերջիններիս ցուցաբերում էին գլյուկոզի ցածր մակարդակ արյան մեջ և կարևոր հակաօքսիդանտ համարվող սուպերօքսիդ դիսմուտազի բարձրացված մակարդակ շիճուկում: Բացի այդ, Lycium barbarum-ը ԴՆԹ-ի վնասումը նվազեցնում է նաև օքսիդացնող սթրեսի մակարդակի նվազեցման հաշվին, ինչը թույլ է տվել հետազոտողներին տեսականորեն եզրակացնել, որ Lycium barbarum-ի թուրմը կարող է դիաբետիկ կենդանիների մոտ կանխել բարդությունների, և, նույնիսկ, առողջության հետ կապված այլ խնդիրների զարգացման միտումը [Wu H. et al., 2006]:

1.2.Գ. Թթվածնի ակտիվ ձևերի դերը նեյրոնային դրդունակության և սինապսային հզորության վերահսկման գործընթացում:

Վերջին տասնամյակներում հսկայական զարգացում է նկատվել նյարդային համակարգում ազոտի օքսիդի (NO) և թթվածնի ակտիվ ձևերի (ROS) ազդանշանի վերծանման վերաբերյալ: Դա իր մեջ ներառում է այդ մոլեկուլների` որպես երկրորդային կարևոր մեսենջերների ճանաչում և նրանց նյութափոխանակության ուղիների և բջջային թիրախների բացահայտում: Բազմաթիվ տվյալներ ապացուցում են, որ այդ թիրախները ներառում են մի շարք իոնային անցուղիներ, որոնք կարող են ուղղակի կամ անուղղակի կերպով փոփոխվել ROS-ի և NO-ի միջոցով: Այնուամենայնիվ, անմիջապես զգայական նեյրոններին բնորոշ մեխանիզմները դեռևս սակավ են ուսումնասիրված: Gamper-ի ակնարկը [Gamper N., Lezanne O., 2015] ամբողջականացնում են վերջին բացահայտումները, որոնք ընդգծում են զգայական նեյրոնների իոնային անցուղիների և դրդունակության կարգավորմանը մասնակցող օքսիդավերականգնում/ազոտի օքսիդ հարաբերության կարգավորման ազդանշանային ուղիների բարդ համակարգային բնույթը:

Թթվածնի և ազոտի ակտիվ ձևերը (համապատասխանաբար ROS և RNS) կարող են սերտորեն վերահսկել նեյրոնային դրդունակությունը և սինապսային ուժը` կարգավորելով մի շարք իոնային անցուղիների գործառույթը: Ծայրամասային զգայական նեյրոններում այդպիսի կարգավորումը նպաստում է մարմնազգայական գործառույթի ուղղորդված վերահսկմանը, և, ավելին, այդպիսի կարգավորման մեխանիզմների բացահայտումը անհրաժեշտ է նոր թերապևտիկ ռազմավարությունների մշակման և զգայական խանգարումների (օրինակ` քրոնիկական ցավը) բուժման համար:

Դեռևս վերջնականորեն բացահայտված չեն պրոտեինների գործառույթի համալիր և փոխազդեցիկ մոդուլյացիան ROS, RNS և այլ գազանման փոխադրիչների միջոցով: Այս ազդանշանային կասկադի սպեցիֆիկության և ներբջջային տեղակայման խնդիրները նույնպես շարունակվում են դիտարկվել: Զգայական նեյրոններում ROS-ի և RNS-ի ազդանշանի վերաբերյալ սահմանափակ բացահայտումների պատճառով գոյություն ունեն բազմաթիվ ուղղություններ: Հետագա ուսումնասիրություններում առավել կարևոր խնդիրներից մեկը ցավի մեխանիզմների ընկալման և դրա հետ կապված նոր բուժումների մշակման համար այս ազդանշանային ուղիների հստակ դերերի բացահայտումն է:

Կաթնասունների ծայրամասային մարմնազգայական համակարգը պարունակում է զգայական նյարդաթելեր, որոնք նյարդավորում են այնպիսի հյուսվածքներ, ինչպիսիք են մաշկը, մկանները և ներքին օրգանները: Այս նյարդաթելերը ընկալում են ջերմային, քիմիական, շոշափման և վնասման հետ կապված ցավի ազդակները ծայրամասի սահմաններում և փոխանցում այդ տեղեկատվությունը ԿՆՀ-ին: Նյարդաթելերը կազմված են ծայրամասային զգայական նեյրոնների աքսոններից. նեյրոնների մարմինները գտնվում են ողնուղեղի հետին արմատիկների հանգույցներում: Այս աքսոնների հեռադիր հատվածները նյարդային վերջույթներ են ձևավորում նյարդավորվող օրգանի սահմաններում՝ մաշկում և պրոքսիմալ սինապսային վերջույթներ՝ ողնուղեղում: Ծայրամասային զգայական և շարժողական նեյրոնների աքսոնները որոշ դեպքերում կարող են հասնել մինչև 1մ-ի մարդկանց մոտ և նույնիսկ ավելի երկար լինել խոշոր կաթնասունների մոտ:

Խթանմամբ հարուցված գործողության պոտենցիալի առաջացումը զգայական նյարդերի ծայրամասային տերմինալներում և այդ գործողության պոտենցիալի հետագա տարածումը ողնուղեղում առաջին սինապսի ուղղությամբ կազմում է ծայրամասային մարմնազգայական փոխանցումը: Այդ գործընթացը միջնորդավորվում է զգայական նյարդաթելերի պլազմալեմների իոնային անցուղիների համաձայնեցված գործունեությամբ: Այդ իոնային անցուղիների ախտաբանական ապակարգավորումը կարող է խանգարել մարմնազգայական փոխանցմանը և ախտաբանական ցավի պատճառ դառնալ, որը գնալով դիտարկվում է որպես իոնային անցուղիների հետ կապված խանգարումների խումբ կամ կանալոպատիաներ [Raouf R. et al., 2010]: Զարմանալի չէ, որ ծայրամասային զգայական նեյրոնների իոնային անցուղիների կարգավորումը և փոփոխումը, մասնավորապես, ցավի հետ կապված, հանդիսանում են ինտենսիվ ուսումնասիրությունների առարկա [Du X., Gamper N., 2013]:

Լուծվող գազանման մոլեկուլներից ստացված թթվածնի ակտիվ ձևերը, ազոտի օքսիդը և այլ մոդուլյատորներ իրենց նշանակության առումով ավելի շատ ճանաչում են ձեռք բերում որպես ներբջջային երկրորդային մեսենջերներ և իոնային անցուղիների ակտիվության հզոր կարգավորիչներ [Wang R., 2012]: ROS-ի, NO-ի և այլ գազային փոխադրիչների միջոցով զգայական նեյրոնների դրդունակության կարգավորման հետազոտությունների դաշտը, այնուամենայնիվ, իր գոյության սկզբնական փուլերում է և խիստ այժմեական [Gamper N., Lezanne O., 2015]:

Nox-ը կարևոր դեր է կատարում նեյրոնային ազդանշանի գործընթացում [Tejada-Simon M. et al., 2005], և ջրածնի պերօքսիդը (H_2O_2) ճանաչվում է ներթափանցող ազդանշանային մոլեկուլ սինապսային պլաստիկության համար [Kamsler A., Segal M., 2004]: Թթվածնի ակտիվ ձևերը դիտարկված են եղել օքսիդացնող սթրեսով հարուցված բջջի վնասման համատեքստում միայն վերջին ժամանակաշրջանի հետազոտություններում: Ավելի շատ քննարկվել է ընդհանուր առմամբ ROS-ի, և, մասնավորապես, ջրածնի պերօքսիդի ներգրավվածության ապացույցները սինապսային պլաստիկության հիմքում ընկած կարգավորման գործընթացների վրա: Այս համատեքստում H_2O_2-ը դիտարկվում է որպես դիֆուզիայի ենթարկվող սպեցիֆիկ ազդանշանային մոլեկուլ: Ենթադրվում է, որ H_2O_2-ի գործունեությունը իրականանում է ներքին «պահեստներից» կալցիումի իոնների արտազատմամբ՝ փոփոխելով կալցիում-կախյալ սպեցիֆիկ պրոտեին ֆոսֆատազների ակտիվությունը: Այդ ֆոսֆատազները, վերջին հաշվով, ազդում են նյարդային պլաստիկության վրա [Kamsler A., Segal M., 2004]:

Nox2-ը թաղանթային ֆերմենտային համալիր է, ինտեգրալ պրոտեին-կատալիտիկ ենթամիավոր (հայտնի որպես gp91phox), որը պարունակում է ֆլավինադենինդինուկլեոտիդ (FAD) և հեմային խումբ: Գործառական համալիրի այլ բաղադրիչը թաղանթային պրոտեին p22phox-ն է, որի գործառույթն է որպես ակտիվ կենտրոն հանդիսանալ ցիտոզոլային կարգավորող պրոտեիններ p40phox-ի, p47phox-ի և p67phox-ի, ինչպես նաև փոքր GTPase Rac-ի համար: Հավաքագրվելուց և ակտիվանալուց հետո Nox2-ը կարողանում է տեղափոխել էլեկտրոններ ցիտոզոլային NADPH-ից՝ նվազեցնելով մոլեկուլային թթվածնի՝ պերօքսիդ ձևավորելու հատկությունը թաղանթի այլ մասերում: Ուղեղում տարածված և լավագույնս արտահայտված իզոձևերից են Nox1-ը, Nox2-ը, Nox3-ը և Nox4-ը [Sorce S., Krause K., 2009]:

ԿՆՀ-ի նեյրոդեգեներատիվ հիվանդությունների զարգացման ուսումնասիրություններում քիչ են իոնային անցուղիների (K^+ և Ca^{2+} անցուղիների)՝ որպես օքսիդացնող փոփոխման ենթարկվող թիրախային պրոտեինների դերի և ազդեցության մեխանիզմներին վերաբերող տվյալները: Հաստատված է պոտենցիալ-կախյալ անցուղիների օքսիդացնող կարգավորումը: Այնուամենայնիվ, նորագույն ուսումնասիրությունները քննարկում են՝ ինչպես կարող է օքսիդավերականգնման գործոնը փոխազդել նեյրոդեգեներատիվ հիվանդությունների ժամանակ փոփոխված դրդունակության հետ [Peers Ch., Boyle J., 2014]:

Ապացուցված է, որ նեյրոնային NMDA տիպի գլուտամատային ընկալիչների կայուն ակտիվացումը ինսուլտի, վնասվածքների և նեյրոդեգեներատիվ խանգարումների ժամանակ հանգեցնում է բջջի էքսայտոտոքսիկ մահվան: Չնայած վերջնականապես չի ապացուցվել NMDA ընկալիչների կապը նեյրոնային Nox2-ի ակտիվացման հետ, այնուամենայնիվ, մասնակիորեն պատճառաբանված է նեյրոնային NADPH-օքսիդազով հրահրված (Nox2) սուպերօքսիդների դերը էքսայտոտոքսիկ նեյրոնային մահվան մեջ [Brennan-Minnella A. et al., 2013]: Հեղինակները սկզբնական նեյրոնային կուլտուրայում բացահայտել են NMDA ընկալիչների ակտիվացումը Nox2-ի ակտիվացմանը կապող ազդանշանային ուղին: Կալցիումի ներհոսքը NMDA ընկալիչների NR2B-ենթամիավորի միջով բերում է ֆոսֆոինոզիտոիդ-3-կինազի (PI3K) ակտիվացման: Ֆոսֆատիդիլինոզիտոլ (3,4,5)-տրիֆոսֆատի ձևավորումը PI3K-ի հետևանքով ակտիվացնում է ատիպիկ C պրոտեինկինազներին (PKC-զետա), որոնք էլ իրենց հերթին ֆոսֆորիլացնում են նեյրոնային Nox2-ի կառուցվածքային ենթամիավոր p47-ին (phox) [Brennan-Minnella A. et al., 2013]:

Կալցիումի ներհոսքը NR2B-պարունակող NMDA ընկալիչների միջով առաջ է բերում միտոքոնդրիումային ապաբևեռացում, Nox2-ի ակտիվացում, սուպերօքսիդի ձևավորում և բջիջների մահ: Այս ուղու խանգարումները կարող են մեծացնել կամ փոքրացնել սուպերօքսիդի արտադրումը՝ ի պատասխան NMDA ընկալիչների ակտիվացման, այդ իսկ պատճառով կարող են ազդել նյարդային խանգարումների վրա, որոնցում էքսայտոտոքսիկությունը հանդես է գալիս որպես մեկնարկային գործոն [Brennan-Minnella A. et al., 2013]:

1.2.Դ. Ֆիզիկական վնասվածքներն ու թթվածնի և ազոտի ակտիվ ձևերը:

Օքսիդացնող սթրեսը, թթվածնի և ազոտի ակտիվ ձևերի և հակաօքսիդանտների մակարդակների անհավասարակշռությունը լայնորեն ուսումնասիրվում են որպես ուղեղային ֆիզիկական երկրորդային վնասվածքների պատաճանության գլխավոր մասնակիցներ: Առավել հաճախ հանդիպում է բջջային ազատ ռադիկալ սուպերօքսիդը, որը նպաստում է այլ ROS/RNS հարաբերակցությունների ձևավորմանը, ինչն էլ ընկած է լիպիդային պերօքսիդացման հիմքում [Angeloni C. et al., 2015]: Ուղեղի ֆիզիկական վնասվածքներին հաջորդող արյան հոսքի խանգարումը առաջ է բերում ուղեղային թթվածնաքաղց կամ իշեմիա՝ ուղեղին թթվածնի և գլյուկոզի մատակարարման թուլացման հետևանքով:

Նյութափոխանակության թթվածնային ձևից անթթվածնայինին անցումը ուղեկցվում է ացիդոզի վիճակով, որը ակտիվացնում է pH-կախյալ կալցիումական անցուղիները [Xiong Z. et al., 2004]: Նեյրոնի ցիտոպլազմայում վերջիններիս ավելացված պարունակությունը առաջացնում է ROS/RNS հարաբերակցության մեծացում հիմնականում միտոքոնդրիումային էլեկտրոնների փոխադրման շղթայի խանգարման և կալցիում-կախյալ պրոտեազների և ֆոսֆոլիպազների ակտիվացման հաշվին [Xiong Z. et al., 2004]: Արյան հոսքի վերականգնման կամ ռեպերֆուզիայի ընթացքում ROS-ի արտադրությանը մասնակցող ֆերմենտները գտնում են բավականաչափ թթվածին՝ մեծ քանակությամբ ROS/RNS առաջացնելու համար, որոնք ուղեղային վնասվածքների ժամանակ սերտորեն նպաստում են օքսիդացնող սթրեսի առաջացմանը [Ikonomidou C., Turski L., 2002]:

Սուպերօքսիդազն առավել տարածված ազատ ռադիկալն է, որն առաջանում է անմիջապես ուղեղային վնասվածքներից հետո [Kontos H., Povlishock J., 1986]: Վնասված նյարդային համակարգում տարբեր հնարավոր աղբյուրները նպաստում են սուպերօքսիդանտային ռադիկալների արտադրությանը: Սուպերօքսիդանտային ռադիկալը առաջացնում է ֆոսֆոլիպազների և արախիդոնաթթվի վարընթաց կասկադի ակտիվություն, քսանտին օքսիդազի ակտիվություն, միտոքոնդրիումային արտահոսք, ֆերմենտային կամ կենսաբանական ամիններ-նեյրոփոխադրիչների արտաքին օքսիդացում, հեմոգլոբինի օքսիդացում և Nox ընտանիքի անդամների ակտիվացում:

Nox2-ով արտադրվող թթվածնի ակտիվ ձևերը ողնուղեղի միկրոգլիայում նպաստում են ծայրամասային նյարդային վնասումով հարուցված նեյրոպատիկ ցավին [Kim D. et al., 2010]: Վերջերս բացահայտվել է, որ ողնուղեղային սիգմա-1 ընկալիչները (Sig-1Rs) միջնորդավորում են ցավային գերզգայունություն մկների և նեյրոպատիկ ցավ առնետների մոտ [Choi S. et al., 2013]: Այդ աշխատանքում քննարկվում է Nox2-ով հարուցված թթվածնի ակտիվ ձևերի դերը Sig-1R-ով հարուցված ցավային գերզգայունության, ինչպես նաև քրոնիկ նեյրոպատիկ ցավի առաջացման գործընթացում:

Մեխանիկական ալոդինիան և ջերմային ցավային գերզգայունությունը՝ հիպերալգեզիան, գնահատվել են մկների և քրոնիկական ճմլում-վնասումով առնետների մոտ: «Western blot» անալիզը և դիհիդրոէթիդիում ներկումը կիրառվել են ողնուղեղում համապատասխանաբար Nox2-ի ակտիվացման և ROS-ի արտադրության գնահատման համար: Այս բացահայտումները ցույց են տալիս, որ ողնուղեղային Sig-1Rs-ը մոդուլացնում է Nox2-ի ակտիվությունը և ROS-ի արտադրությունը ողնուղեղում և, ի վերջո, նպաստում Sig-1R-ով հարուցված ցավային գերզգայունության և ծայրամասային նյարդի վնասումով հարուցված քրոնիկ նեյրոպատիկ ցավի առաջացմանը [Choi S. et al., 2013]:

1.2. Ե. Թթվածնի և ազոտի ակտիվ ձևերն ու ծայրամասային մարմնազգայական համակարգը:

Թթվածնի ակտիվ ձևերի արտադրության մեծացումը ներգրավում է ցավի հետ կապված մի շարք ախտաբանական երևույթներ, ինչպիսիք են բորբոքումը (մասնավորապես քրոնիկական պանկրեատիտը) և շաքարային դիաբետը: Դիաբետը հաճախ ուղեկցվում է ծայրամասային նեյրոպատիաներով (դիաբետիկ նեյրոպատիաներ), իսկ օքսիդացնող սթրեսը հանդիսանում է նրա զարգացման գլխավոր գործոններից մեկը [Fernyhough P. et al., 2010]: Շաքարային դիաբետով հիվանդների մոտ նեյրոպատիաների հանդիպման հաճախականությունը կարող է լինել շատ բարձր (մինչև 50%): Այս համախտանիշի գլխավոր առանձնահատկությունը զգայական և շարժողական նյարդաթելերի դեգեներացիան է. ավելի երկար աքսոնները ենթարկվում են ավելի շատ վնասման: Դիաբետիկ նեյրոպատիաներն ուղեկցվում են ցավով, ոտքերին խոցերի առաջացմամբ, մարսողական խանգարումներով, զգայունակության կորստով, սրտային ռիթմի անկայունությամբ և այլ խանգարումներով: Ե՛վ առաջին, և՛ երկրորդ տիպի դիաբետների ժամանակ տեղի է ունենում արտաբջջային գլյուկոզի զգալի կուտակում, որը դեպի բջջի ցիտոզոլ է փոխադրվում ավելի արագ, քան նյութափոխանակային էնդոգեն ուղիները կկարողանային ակկոմոդացնել նրան [Sheetz M., King G., 2002]: Այս պայմաններում գլյուկոզը մտնում է նյութափոխանակային այլ ընտրանքային ուղի, որտեղ այն ալդոզ ռեդուկտազ ֆերմենտի միջոցով վերափոխվում է սորբիտոլի [McHugh J., McHugh W., 2004]: Այս ռեակցիան պահանջում է NADPH, որն իր հերթին դառնում է ավելի պակաս հասանելի NADPH-կախյալ գլուտաթիոն ռեդուկտազ ֆերմենտի միջոցով գլուտաթիոնի երկսուլֆիդից ներբջջային հակաօքսիդանտ գլուտաթիոնի արտադրության համար: Գլուտաթիոնի ցածր մակարդակն էլ իր հերթին բջիջներին ավելի խոցելի է դարձնում ROS-ի համար [McHugh J., McHugh W., 2004; van Dam P., 2002]: Հիպերգլիկեմիան կարող է բերել օքսիդավերականգնման մի շարք լրացուցիչ ուղիների խանգարման: Գլյուկոզը կարող է ենթարկվել ինքնաօքսիդացման ազատ անցումային մետաղների առկայությամբ՝ α-կետոալդեհիդի, H_2O_2-ի և ROS-ի առաջացմամբ [Wolff S., Dean R., 1987]: Այսպիսով, նվազող հակաօքսիդանտային հատկությունը, համակցված ROS-ի բարձրացված արտադրության հետ, օքսիդացնող սթրեսի համար բջջային ֆոն է ստեղծում: Ինչպես մանրամասն նկարագրված է վերոնշյալ ակնարկում [McHugh J., McHugh W., 2004; van Dam P., 2002], օքսիդացնող սթրեսը և ROS-ը զգալի աստիճանով պատասխանատու են դիաբետիկ նեյրոպատիաների հիմքում ընկած նեյրոդեգեներացիաների համար: Կարևոր է նշել, որ դեռևս վաղուց նկատվել է, որ ավելի երկար աքսոնները վնասվում են առավել հաճախ, ինչը, հնարավոր է, կապված է երկար աքսոնների նյութափոխանակության խնդիրների հետ:

Ազոտի օքսիդը մոլեկուլային միջնորդանյութ է, որն օժտված է բազմաբնույթ ֆիզիոլոգիական նշանակությամբ՝ ներառյալ արյունատար անոթների լայնացումը, արյան մակարդելիությունը և ցավը: Այն արտազատվում է զարկերակներից՝ հաջորդելով մեխանիկական խթանմանը, կամ նյարդաթելերից՝ ցավին նպաստող բորբոքումից հետո [Steinert J. et al., 2010]: ԿՆՀ-ում և ԾՆՀ-ում NO-ն ցուցաբերում է նյարդափոխադրիչի մի շարք հատկություններ [Gally J. et al., 1990]: Մինչդեռ ազոտի օքսիդի ազդանշանի վերաբերյալ ուսումնասիրությունները ծայրամասային մարմնազգայական համակարգում դեռևս ուսումնասիրվում են, ԿՆՀ-ում NO-ի դերը ավելի շատ է բացահայտված: Վերջին ժամանակների որոշ ակնարկներ պաշտպանում են սինապսային պլաստիկության [Hardingham N. et al., 2013], էքսայտոտոքսիկության և նեյրոդեգեներացիայի գործընթացներում [Steinert J. et al., 2010] NO-ի տարբերվող դերերի տեսակետները:

1.3.Ա. ԿՆՀ-ի և ԾՆՀ-ի վերականգնողական գործընթացի առանձնահատկությունները վնասվածքի ժամանակ:

Ծայրամասային նյարդի վնասումը կարևոր կլինիկական և սոցիալական խնդիր է: Չնայած այն ավելի տարածված է պատերազմական իրավիճակներում, այնուամենայնիվ, ծայրամասային նյարդերի, նյարդային հանգույցների և արմատիկների վնասումները կազմում են քաղաքացիական վնասվածքների շուրջ 5%-ը: Ծայրամասային նյարդերի վնասվածքներն առաջացնում են գործառույթի կորուստ: Կոտրվածքներից, ճաքերից և այլ վնասումներից մեծանում է երկրորդային հաշմանդամության ռիսկը, ինչը զգալիորեն նվազեցնում է կյանքի որակը [Robinson L., 2000]:

Նեյրոնները փոխկապակցված են բարդ հաղորդակցական ցանցով, շնորհիվ որի զարգացման գործընթացում զգայական նեյրոնների ծայրամասային ընկալիչներից ԿՆՀ-ին (գլխուղեղին և ողնուղեղին) և ԿՆՀ-ից շարժողական նեյրոններով (մոտոնեյրոններով) նյարդավորված գործարկող (էֆեկտոր) օրգաններին (մասնավորապես կմախքային մկաններին) են փոխանցում տեղեկատվությունը: Ծայրամասային նյարդերն իրենց շրջակայքով ներկայացնում են ամբողջական համալիր՝ կազմված նեյրոնների աքսոնային պրոյեկցիաներից, օժանդակ բջիջներից (ինչպիսիք են Շվանյան բջիջները և ֆիբրոբլաստները), ինչպես նաև նյարդի արյունամատակարարող համակարգից: Էնդոնևրիում կոչվող կապող հյուսվածքը շրջապատում է ծայրամասային նյարդերի աքսոններին: Ծայրամասային նյարդերի ներսում աքսոնները խմբավորված են խրձերով, որոնք շրջապատված են կապող հյուսվածքով, որը հայտնի է որպես պերինևրիում: Խրձերը միմյանց մեջ շրջապատված են էպինևրիումով: Մազանոթային հանգույցները էպինևրիումի միջով անցնում են պերինևրիում, որտեղ ճյուղավորվում են և ձևավորում մազանոթային ցանց [Sunderland S., 1990]:

Ծայրամասային նյարդերի հիմնական օժանդակ բջիջները շվանյան բջիջներն են: Շվանյան բջիջները բազմակի պարուրաձև պտտվում են աքսոնի շուրջը և նրա պլազմային թաղանթը ձևավորում է լիպիդային խողովականման թաղանթ աքսոնի շուրջը, որը հայտնի է որպես միելինային թաղանթ կամ նեյրոլեմ: Շվանյան բջիջները և միելինային թաղանթը ծածկում և պահպանում են աքսոնները, ուղղորդում աքսոններին նյարդային վնասմանը հաջորդող աքսոնային ռեգեներացիայի ժամանակ [Ross M. et al., 1989]: Հայտնի է, որ վնասումից որոշ ժամանակ անց ռեգեներացիայի ենթարկված աքսոնները ցուցաբերում են զգալի նախապատվություն աճի համար՝ հեռադիր նյարդային արմատիկի (նկարագրված որպես «բյունգների գոտի») ներքին մասում պահպանված հիմնային սկավառակների երկայնքով [Ide C. et al., 1983]: Շարժողական համակարգում նույնիսկ ցույց է տրվել, որ միևնույն աքսոնը գերազանցապես վերանյարդավորում է միևնույն նյարդամկանային խումբը, և շվանյան բջիջների գոտին գործում է որպես աքսոնի աճն ուղղորդող մեխանիկական կառույց [Nguyen Q. et al., 2002]: Նյարդաբջջի մարմինը գործնականորեն համարվում է բոլոր սպիտակուցների և բջջային օրգանոիդների սինթեզի վայրը: Անտերոգրադ փոխադրման ժամանակ աքսոնի միջոցով մշտականորեն նյութեր են փոխադրվում նեյրոնի մարմնից դեպի սինապսային տերմինալներ: Փոխադրվող նյութերը՝ նյարդափոխադրիչները նպաստում են նեյրոնների և վերջնական օրգանի միջև կապին՝ արտաբջջային նեղ տարածության՝ սինապսային ճեղքի միջոցով [Ross M. et al., 1989], իսկ մկանները նյարդավորող մոտոնեյրոնների դեպքում՝ նյարդամկանային միացության միջոցով: Եվ հակառակը, վերջնական օրգանները, մասնավորապես մկանները, արտադրում են նյութեր, որոնք գործում են որպես նյարդերի աճի գործոններ: Այդպիսի նյութերը նյարդամկանային կապի միջոցով ուղղվում են դեպի մոտոնեյրոնի աքսոնը [Fox M. et al., 2007]: Իրենց կողմից արտադրված այդպիսի որոշ նյութեր կամ քիմիական մեսենջերներ «փաթեթավորվում» են և ռետրոգրադ փոխադրման ճանապարհով սինապսներից աքսոնի միջոցով ուղղվում մինչև բջջամարմին: Այդ եղանակով նեյրոնները և իրենց վերջնական օրգանը շարունակաբար տեղեկացվում են միմյանց միջև կապի կարգավիճակի մասին: Հաստատված է, որ վերջնական օրգանից տեղեկատվությունը ձևավորում է այն գործոնը, որոնք նպաստում են նյարդային բջիջների միջև կապի հաստատմանը և վնասված նյարդային բջիջների ռեգեներացիային: Օրինակ՝ հայտնի է, որ մկանը ուժեղ ազդեցություն է գործում շարժողական նեյրոնների զարգացման և ռեգեներացիայի վրա, և ներկայումս ցույց է տրված, որ նույնիսկ առանձին մկաններում կան գործոններ, որոնք կարող են ներգործել վերանյարդավորման վրա [Chadaram S. et al., 2007]:

Գոյություն ունեն նորագույն տվյալներ այն մասին, որ եթե առանձին մկանաթելը ընտրողաբար վնասվել է, մոտոնեյրոնի աքսոնային տերմինալը՝ նյարդամկանային միացմանը մոտակա մասից վերև՝ արագ ատրոֆիայի է ենթարկվում և «հրաժարվում» մկանային հետսինապսային դիրքից 1 ժամվա ընթացքում [McCann C. et al., 2007]: Ուոլլերյան դեգեներացիան գործընթաց է, որը տեղի է ունենում նյարդաթելի կտրվածքի կամ ճմլման ժամանակ, և, որի դեպքում նեյրոնի բջջամարմնից անջատված աքսոնի մի մասը ենթարկվում է դեգեներացիայի՝ վնասված մասից դեպի հեռադիր մասը: Այն հայտնի է նաև որպես անտերոգրադ կամ օրթոգրադ դեգեներացիա: Համապատասխան գործընթացը, հայտնի որպես «ուոլլերյանման դեգեներացիա», հանդիպում է մի շարք նեյրոդեգեներատիվ հիվանդությունների դեպքում, մասնավորապես այնպիսի հիվանդությունների, որտեղ վատթարանում է աքսոնային փոխադրումը [Coleman M., Freeman M., 2010], այդ թվում դիաբետիկ նեյրոպատիաների ժամանակ [Ward J. et al., 1972]:

Ուոլլերյան դեգեներացիան տեղի է ունենում ինչպես ԾՆՀ-ի, այնպես էլ ԿՆՀ-ի աքսոնային վնասումներից հետո: Այն տեղի է ունենում աքսոնի վնասման հեռադիր ծայրատում, և, սովորաբար, սկսվում է վնասումից 24-36 ժամ անց: Մինչև դեգեներացիան, աքսոնների հեռադիր ծայրատները էլեկտրական գրգռականության պահպանման միտում ունեն: Վնասվածքից հետո, աքսոնային կմախքը և աքսոնների թաղանթները քայքայվում են: Աքսոնների դեգեներացիան ուղեկցվում է միելինային թաղանթի դեգրադացիայով և մակրոֆագերի ներթափանցմամբ: Շվանյան բջիջներին ուղեկցող մակրոֆագերը ծառայում են դեգեներացիայի վերջնանյութերի մնացորդների մաքրմանը [Coleman M., Freeman M., 2010]: Նյարդաթելի նեյրոլեմը չի վերստեղծվում և մնում է սնամեջ խողովակի ձևով: Վնասվածքից 4 օր անց նյարդաթելի վնասվածքի պրոքսիմալ մասի հեռադիր ծայրը ենթարկվում է սպրաուտինգի այդ խողովակների ուղղությամբ, և այդ «սպրաուտացվող ծիլերը» ներգրավվում են խողովակներ՝ շվանյան բջիջների կողմից արտադրված աճի գործոնների շնորհիվ: Եթե «ծիլը» հասնում է խողովակին, այն աճում է նրա մեջ՝ շարժվելով մոտավորապես օրում 1մմ՝ ի վերջո հասնելով և վերանյարդավորելով թիրախ հյուսվածքները: Եթե «ծիլը» չի հասնում խողովակին (օրինակ՝ չափազանց մեծ ճեղքի կամ հյուսվածքից ձևավորված սպիի պատճառով), վիրաբուժական միջամտությունը կարող է օգնել «սպրաուտացվող ծիլերին» դեպի խողովակներ հասնելուն: Այդպիսի վերականգնումը ավելի երկարատև է ողնուղեղում, քան ԾՆՀ-ում: Կարևոր տարբերությունը պայմանավորվում է նրանով, որ ԿՆՀ-ում, այդ թվում նաև ողնուղեղում, միելինային թաղանթներն առաջանում են օլիգոդենդրոցիտների, և ոչ թե շվանյան բջիջների կողմից:

Մուրինսոնը և համահեղինակները [Murinson B., 2005] դիտարկել են, որ վնասված աքսոնին կապված միելինազուրկ կամ միելինավորված շվանյան բջիջները մտնում են պրոլիֆերացիայի բերող բջջային ցիկլի մեջ: Շվանյան բջիջների բաժանման տևականությունը կազմել է մոտավորապես 3 օր վնասվածքից հետո [Liu H. et al., 1995]: Պրոլիֆերացիան կարող է ավելի շատ բարձրացնել միելինի մաքրման արագությունը և կարևոր դեր կատարել ԾՆՀ-ում նկատվող աքսոնների ռեգեներացիայի գործընթացում: Շվանյան բջիջներն արտազատում են աճի գործոններ, որոնք ներգրավում են աքսոնային նոր սպրաուտներ: Վերջիններս աճում են մոտադիր ծայրատից՝ հեռադիր վնասված ծայրատի լիովին դեգեներացիայից հետո: Դա բերում է թիրախ-բջիջների կամ թիրախ-օրգանների հնարավոր վերանյարդավորման: Այնուամենայնիվ, վերանյարդավորումը միշտ չէ, որ կատարյալ է, քանի որ մոտադիր աքսոններով թիրախ-բջիջների վերանյարդավորման ժամանակ հնարավոր են շեղումներ իրական ուղիներից:

Վնասված ծայրամասային նյարդի կլինիկական կանխատեսումը և բուժումը պայմանավորված է վնասման դիրքից և աստիճանից: Ռեգեներացիային հակառակ, ընդարձակ վնասումները կարող են բերել ամբողջ վերջույթի կամ վերջույթների հեռադիր մասերի անդամալուծության: Ի տարբերություն ԿՆՀ-ի, ԾՆՀ-ում ռեգեներացիան հնարավոր է [Fenrich K., Gordon T., 2004]: Կիրառվում են ծայրամասային նյարդերի վնասման 2 դասակարգումներ՝ ըստ Սեդդոնի (1942) և ըստ Սանդերլենդի (1951): Ծայրամասային նյարդի վնասումից հետո գործառութային վերականգնման հիմնական բանալին հանդիսանում է աքսոնների ճշգրիտ ռեգեներացիան դեպի իրենց սկզբնական թիրախները: Ճանաչված կլինիցիստ-առաջնորդները մեջբերում են. «Հիմնական խնդիրը ոչ թե աքսոնի ռեգեներացիայի խթանումն է, այլ աքսոններին՝ իրենց սեփական թիրախներին ուղղորդելը» [Sunderland S., 1991]:

Ծայրամասային խառը նյարդերի մակարդակում (որոնց թվին է դասվում նաև նստանյարդը), երբ զգայական և շարժողական աքսոնները միավորված են, վնասված մասում նյարդային ճյուղավորումների համապատասխան տերմինալների համար սպեցիֆիկ ճիշտ ուղիների ընտրությունը անհրաժեշտ նախապայման է համապատասխան թիրախների հաջող վերանյարդավորման համար: Շարժողական աքսոնների ոչ ճիշտ հասցեագրված ռեգեներացիան դեպի զգայական օրգաններ, և զգայական աքսոններից դեպի մկաններ՝ գործառութային վերականգնման հիմնական պատնեշն է: Աքսոնային ռեգեներացիայի և թիրախների նավիգացիայի համար կիրառվող մեխանիզմների պարզաբանման համար հեղինակները իդենտիֆիկացրել են մենահատուկ կենսաքիմիական միջնորդանյութեր, որոնք կարող են ընկած լինել աքսոնի հստակ նպատակաուղղված ռեգեներացիայի մեխանիզմների հիմքում [Massing M. et al., 2010]:

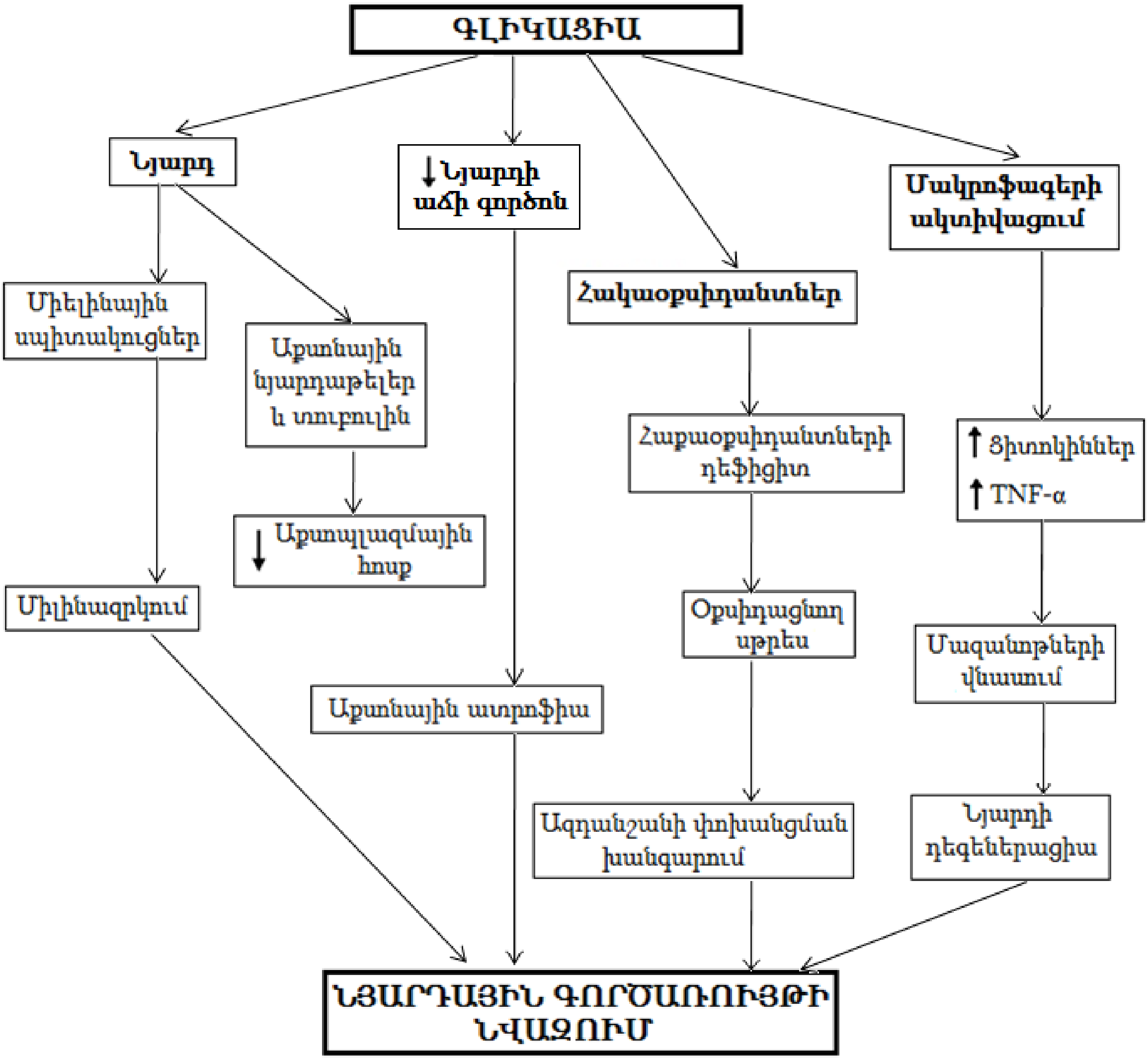
Աքսոնոտմեզիսը նյարդի առավել ծանր վնասումն է, որն ընթանում է նեյրոնի աքսոնի ամբողջականության խախտմամբ, սակայն միելինային թաղանթի պահպանմամբ: Նյարդի այս տիպի վնասվածքը կարող է առաջացնել շարժողական, զգայական և վեգետատիվ կաթված: Աքսոնոտմեզիսը հիմնականում նկատվում է ճմլում-վնասումների ժամանակ: Եթե նյարդի վնասում առաջացնող ուժը ժամանակին վերացվում է, ապա աքսոնը կարող է ենթարկվել ռեգեներացիայի և վերականգնվել: Աքսոնոտմեզիսը իրենից ներկայացնում է նյարդային բջիջների աքսոնների խախտում` վնասված նյարդի մոտակա և հեռադիր տեղամասերում ուղեկցվելով ուոլլերյան դեգեներացիայով: Եթե աքսոնները և իրենց միելինային թաղանթները վնասված են, սակայն շվանյան բջիջները, էնդոնևրիումը, պերինևրիումը և էպինևրիումը մնում են անվնաս, ապա այդ գործընթացը կոչվում է աքսոնոտմեզիս: Աքսոնոտմեզիսը սովորաբար առավել ծանր կոնտուզիաների (սալջարդերի) և ճմլման արդյունք է: Աքսոնոտմեզիսի ժամանակ մոտադիր հատվածը վերականգնվում է աճման կոնի վերաճման հատկության շնորհիվ, իսկ հեռադիր մասում իրականանում է աքսոնների դեգեներացիա: Ռեգեներացվող նյարդաթելերի տարածման արագությունը կազմում է մոտավորապես օրական 1-2մմ:

Այսպիսով, թիրախ կառույցների հաղորդելիության վերականգնումը կախված է ոչ միայն համապատասխան էնդոնևրիումի վերաճման վերսկսումից, այլ նաև ներգրավված տարածությունից [Mattson C., 2006]: Վերջնական շարժողական սկավառակների ռեգեներացիան կարող է տեղի ունենալ այնքան ժամանակ, քանի դեռ էնդոնևրիալ անցուղիները չեն վնասվել: Աքսոնոտմեզիսը ենթադրում է աքսոնի հարաբերական ամբողջականության և նրան շրջապատող միելինի կորուստ, սակայն նյարդի կապակցող հիմնակմախքի պահպանում (պատիճավորող հյուսվածքը, էպինևրիումը և պերինևրիումը պահպանվում են): Քանի որ աքսոնային ամբողջականությունը կորչում է, տեղի է ունենում ուոլլերյան դեգեներացիա: Վնասվածքից 2-4 շաբաթ անց հեռադիր մասի էլեկտրամիոգրաֆիան ցույց է տալիս ֆիբրիլյացիա և դեներվացիոն պոտենցիալներ մկաններում: Կորուստները ողնուղեղի և՛ շարժողական, և՛ զգայական շրջաններում ավելի շատ հանդիպում են աքսոնոտմեզիսի, քան նեյրոպրաքսիայի ժամանակ, և վերականգնումը տեղի է ունենում միայն աքսոնների ռեգեներացիայի հաշվին, որը ժամանակ պահանջող գործընթաց է: Աքսոնոտմեզիսը սովորաբար առավել ծանր վնասվածքների (ճմլումների) և կոնտուզիաների հետևանք է, քան նեյրոպրաքսիան, սակայն կարող է առաջանալ նաև նյարդի ձգումների ժամանակ (առանց էպինևրիումի վնասման): Որպես կանոն, գոյություն ունի աքսոնի ռետրոգրադ պրոքսիմալ դեգեներացիայի տարր, և ռեգեներացիայի իրականացման համար սկզբնական շրջանում անհրաժեշտ է հաղթահարել այդ կորուստը: Ռեգեներացվող նյարդաթելերը պետք է անցնեն վնասվածքի պրոքսիմալ կամ ռետրոգրադային տեղամասերով, և ռեգեներացիայի համար կարող է անհրաժեշտ լինել մի քանի շաբաթ: Այնուհետև աքսոնի ծայրը աճում է դեպի հեռադիր հատված, օրինակ, դեպի դաստակ կամ ձեռք: Վնասվածքի պրոքսիմալ մասը կարող է աճել շատ ավելի արագ (2-3 մմ օրական), քան հեռադիր մասը (1,5 մմ օրական): Ռեգեներացիան իրականանում է մի քանի շաբաթից մինչև մի քանի տարիների ընթացքում:

1.3.Բ. ԿՆՀ-ի և ԾՆՀ-ի վերականգնողական գործընթացի առանձնահատկությունները դիաբետի ժամանակ:

Ֆրուկտոզի մեծ քանակությունների ընդունումը նյութափոխանակային համախտանիշի զարգացման ռիսկի գործոն է: Ցույց է տրված, որ ֆրուկտոզը մասնակցում է նյութափոխանակային համախտանիշի առաջացմանը և զարգացմանը մի շարք ազդանշանային և նյութափոխանակային ուղիների խանգարման միջոցով [Ferder L. et al., 2010]: Մարդկանց վրա կատարված ուսումնասիրություններում ցույց է տրվել, որ շաքարախտով հիվանդները ունեն բարձրացված TG և LDL, ինչպես նաև բարձր խտության լիպոպրոտեին խոլեստերոլի նվազած մակարդակ, ինչը կորելացվում է շաքարախտային ծայրամասային նեյրոպատիաների հետ [Clemens A. et al., 2004; Wiggin T. et al., 2009]: Առաջին և երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետները ազդում են ինչպես ԾՆՀ-ի (նկար 2), այնպես էլ ԿՆՀ-ի վրա [Lee-Kubli C. et al., 2014]: Այս ուսումնասիրության ժամանակ ցույց է տրվել, որ ֆրուկտոզով հարստացված սննդակարգը երկրորդ տիպի դիաբետի առաջացման պատճառ է դառնում մկների մոտ՝ ուղեկցվելով ճարպակալմամբ, ինսուլինային ռեզիստենտականությամբ, ոչ ծանր հիպերգլիկեմիայով և ծայրամասային նեյրոպաթիաներով, բայց ոչ ԿՆՀ-ի վնասմամբ: Սպիտակուցների գլիկացիան մի շարք ուղիների միջոցով ի վերջո հանգեցնում է նյարդային գործառույթի խաթարման (նկար 2):

TNF-α-ով միջնորդավորված և վնասումով հարուցված ԴՆԹ-կապված NF-κB-ի արագ ակտիվացումը շվանյան բջիջներում արգելակում է հետվնասվածքային աքսոնային վերաճը և սպրաուտինգը [Smith D. et al., 2009]: Սակայն ենթադրվում է, որ ուոլլերյան դեգեներացիայի բորբոքային պատասխանի կարգավորումը կարող է նպաստել վնասված հյուսվածքի և նյարդային գործառույթի վերականգնմանը [Gaudet A. et al., 2011]:



***Նկար* 2.** *Սպիտակուցների գլիկացիան որպես դիաբետիկ նեյրոպաթիաների պաթոգենեզի աղբյուր:*

Վնասվածքից հետո նյարդային գործառույթի վերականգնումը իր մեջ ներառում է ինչպես հյուսվածքի վերականգնում, այնպես էլ նեյրոնային ռեգեներացիա: Վաղ վերականգնողական գործընթացի բաղկացուցիչ մասը կազմող բորբոքումը, ի հայտ գալով մի շարք նեյրոդեգեներատիվ հիվանդությունների ժամանակ, բացասաբար է անդրադառնում գործառույթի վերականգնման հնարավորության վրա: Հեղինակները նկարագրել են նստանյարդում վաղ բորբոքումով հարուցված NF-κB-ի էքսպրեսիա, տեղակայում և ակտիվացում նյարդի ճմլումից հետո և ցուցադրել դրանց կարգավորումը TNF-α-ի ներքո:

Ինչպես մյուս նեյրոպաթոլոգիական գործընթացներում, այստեղ ևս բորբոքումը, հավանաբար, ցուցաբերում է արգելակող ազդեցություն նյարդի վնասմանը հաջորդող աքսոնային ռեգեներացիայի վրա: Վերջին կլինիկական փորձարկումները ցույց են տվել նեյրոպատիաների և նեյրոպատիկ ցավի դեմ հակաբորբոքային բուժման օգտակարությունը: Ստացված արդյունքները հանդես են գալիս այդպիսի թերապևտիկ մոտեցումների փորձարարական հաստատում և պարզաբանում են TNF-α-ի դերը վաղ բորբոքային գործընթացների ժամանակ [Smith D. et al., 2009]: TNF-α-ն առանցքային դեր է կատարում կենտրոնական և ծայրամասային տերմինալներում ծայրամասային նյարդի վնասումով պայմանավորված վաղ դեգեներատիվ պխտաբանությունների և ցավային վարքի ժամանակ: TNF-α-ի անտերոգրադ փոխադրումը կարևոր է ծայրամասային նյարդի հեռադիր հատվածի նյարդային վաղ պատասխանի ձևավորման համար [Schäfers M. et al, 2002]:

Սուր և քրոնիկական նեյրոդեգեներատիվ հիվանդությունների ժամանակ NF-kB-ի ակտիվացման վճռորոշ դերն ապացուցող տվյալները բազմաթիվ են: Վերջին ժամանակներս նեյրոնների աքսոնների սկզբնական հատվածներում հայտնաբերվել են NF-kB-ի ակտիվացման ուղու երկու կարևոր բաղադրիչների՝ ֆոսֆորիլացված kB alpha արգելակիչի և ակտիվացված kB Kinase արգելակիչի կուտակումներ [Politi C. et al., 2008]: Քանի որ աքսոնների սկզբնական հատվածներին բնորոշ են Ռանվեի սեղմվածքները, ուսումնասիրվել է՝ արդյոք ֆոսֆորիլացված kB alpha-ն և ակտիվացված կինազը ևս կուտակված են Ռանվեի սեղմվածքներում:

Հաշվի առնելով վերոնշյալը՝ հետագա ուսումնասիրությունները պետք է ուղղված լինեն որոշելու՝ ինչպես ճիշտ ձևով մանիպուլյացիայի ենթարկել ԾՆՀ-ի և ԿՆՀ-ի բորբոքային պատասխանները՝ բջջային բորբոքային պատասխանի ծագումը, զարգացումը և թույլատրելիությունը վնասումից հետո՝ հյուսվածքի և նրա գործառութային արդյունավետ վերականգնման համար:

ԾՆՀ-ի աքսոնները վնասվածքից հետո ի վիճակի են վերականգնվել ավելի զգալի աստիճանով, քան ԿՆՀ-ի աքսոնները: Այնուամենայնիվ, ԾՆՀ-ի աքսոնների վերաճը խոչընդոտվում է վնասվածքի հետևանքով առաջացած նյարդի բաժանումով: ԾՆՀ-ի աքսոնների աճին նպաստող միջավայրը հաստատվում է ժամանակավոր՝ կանխելով ռեգեներացիան նյարդի հեռադիր հատվածներում: Այդ իսկ պատճառով, ԾՆՀ-ի վերաբերյալ ուսումնասիրությունները կարող են կիրառվել ԾՆՀ-ի ռեգեներացիայի բարելավման և ԿՆՀ-ի վնասվածքներից հետո դրանց վերականգնման համար: Աքսոնի հաջող ռեգեներացիան կախված է նաև ոչ նյարդային բջիջների կոորդինացված գործունեությունից, որոնք արտազատում են արտաբջջային մատրիցային մոլեկուլներ, ցիտոկիններ և աճի գործոններ, որոնք էլ նպաստում են աքսոնի վերաճին [Gaudet A. et al., 2011]:

Բորբոքային պատասխանն առաջանում է նյարդի հեռադիր ծայրատի աքսոնային դեգինտեգրացիայով. վերջինս վնասման նկատմամբ զգայուն ընկալիչների միջոցով առաջացնում է անոթանյարդային պատնեշի գերթափանցելիություն և մոտակա շվանյան բջիջների, ինչպես նաև ռեզիդենտային մակրոֆագերի ակտիվացում: Ապանյարդավորված շվանյան բջիջները վնասմանը պատասխանում են միելինի քայքայմամբ, պրոլիֆերացիայով, մնացորդային բեկորների ֆագոցիտոզով և արյունաստեղծ մակրոֆագեր հավաքագրող ցիտոկիններ արտազատելով: Ծայրամասային նյարդերի վնասումից հետո մի քանի օր շարունակ մակրոֆագերը իրենց վրա են վերցնում ֆագոցիտոզ կատարելու գործառույթը մինչև նյարդի վերականգնումը վերամիել ինավորման ճանապարհով: ԾՆՀ-ի բորբոքային պատասխանի արդյունավետությունը (թեև անցողիկ ու կարճաժամկետ) տարբերվում է ԿՆՀ-ում այդպիսի պատասխանից, որտեղ հարևան բջիջների պատասխանները ասոցացվում են խոչընդոտող սպիի ձևավորման և դեգեներացիայի և ապոպտոզի հետ: Թեև ավելի արդյունավետ կլիներ բեկորները տեղափոխել մինչև բորբոքային պատասխանի սկսվելը ինչպես այլ հյուսվածքներում, սակայն ԿՆՀ ներթափանցած մակրոֆագերը բարդացնում են բջիջների մահը և վնասումը՝ նախաբորբոքային տոքսիկ միջնորդանյութերի երկարաժամկետ արտազատման միջոցով [Gaudet A. et al., 2011]:

Դիաբետիկ ցավային նեյրոպատիաները կապված են ողնուղեղի նեյրոնների դրդունակության և ինքնաբուխ գերակտիվության հետ: Դրա հիմքում ընկած ախտաբանական մեխանիզմները դեռևս բացահայտված չեն: Ողնուղեղում դրդող նյարդափոխադրման մեծացումը գլուտամատի մասնակցությամբ բացատրվում է նեյրոնների անոմալ ակտիվությամբ, սակայն արգելակող ազդեցությունները դեռևս գնահատված չեն: Morgado-ի և համահեղինակների [Morgado C. et al., 2008] կողմից հետազոտվել են GABA-ի, իր սինթեզն ապահովող ֆերմենտի՝ GAD-ի (գլուտամինաթթվի դեկարբօքսիլազ) և KCC2-ի (կալիումի քլորիդի կոտրանսպորտերի) արտահայտվածությունը ստրեպտոզոտոցինով (STZ) հարուցված շաքարախտով հիվանդ առնետների ողնուղեղի հետին եղջյուրներում: Ֆիզիոլոգիական լուծույթ կամ STZ (60մգ/կգ) ներարկելուց 4 շաբաթ անց կենդանիներից անջատվել են ողնուղեղի L2-L3 հատվածները և GABA-ի, GAD-ի և KCC2-ի համար կատարվել են իմունառեակտիվության փորձեր, ինչպես նաև Western blotting` KCC2-ի համար: Դենսիտոմետրիկ քանակական վերլուծությունը իրականացվել է հետին եղջյուրների (I-III լամինաներ) իմունառեակտիվ տեղամասերի մակերեսի և իմունաբլոտների վրա [Morgado C. et al., 2008]: STZ-ով առնետները ցուցաբերել են GABA-ի արտահայտվածության մեծացում II և III լամինաներում՝ ի տարբերություն ստուգիչ կենդանիների, մինչդեռ ոչ մի տարբերություն չի նկատվել GAD-ի արտահայտվածության հետ կապված: Իմունահյուսվածքաբանական անալիզի միջոցով KCC2-ի արտահայտվածության զգալի նվազում է բացահայտվել I և II լամինաներում, որը հաստատվել էր իմունաբլոտինգի միջոցով: GABA-ի արտահայտվածության մեծացումը և KCC2-ի արտահայտվածության նվազումը կարող են ընկած լինել դիաբետով հիվանդ առնետների ողնուղեղի նեյրոնների անոմալ ակտիվության հիմքում [Morgado C. et al., 2008]: KCC2-ի արտահայտվածության նվազումը բերում է քլորիդի ներբջջային կոնցենտրացիայի մեծացման և այս պայմաններում GABA-ն, կապվելով GABA(A) ընկալիչի հետ, հարուցում է թաղանթի ապաբևեռացում՝ հրահրելով նեյրոնների առավելապես դրդում և ոչ թե արգելակում: Հիմնվելով այս բացահայտումների վրա՝ ենթադրվում է, որ GABA-ով միջնորդավորված արգելակող ազդեցության կորուստը ողնուղեղում շաքարախտի ժամանակ կարող է բերել նեյրոնային գերդրդելիության և ինքնաբուխ գերակտիվության [Morgado C. et al., 2008]:

Պարզաբանելու համար, թե ողնուղեղի հետին եղջյուրների մակերեսին նվազում է արդյո՞ք արգելակող փոխադրումը ծայրամասային նյարդի վնասումից հետո, ուսումնասիրվել է սինապսային փոխադրումը II լամինաների նեյրոններում՝ հասուն առնետների ողնուղեղից մեկուսացված շերտերի պատրաստուկներում նստանյարդի ամբողջական հատումից, քրոնիկական ճմլում-վնասումից կամ նյարդի մեղմ/խնայող վնասումից հետո [Moore K. et al., 2002]: Դրդման արագ փոխանցումը անփոփոխ է մնում բոլոր 3 տիպի նյարդային վնասվածքների դեպքում էլ: Ի տարբերություն դրան, առաջնային աֆերենտ-առաջացված ներբջջային հետսինապսային հոսանքների մեծությունը և տևողությունը զգալիորեն նվազում են քրոնիկական ճմլում-վնասում և մեղմ/խնայող վնասում տիպի նյարդային վնասվածքներից հետո, բայց ոչ ամբողջական հատումի դեպքում: Դեղաբանորեն մեկուսացված GABA(A) ընկալիչով միջնորդավորված ներբջջային հետսինապսային հոսանքները նվազում են նյարդի վնասման երկու մասնավոր մոդելներում՝ համեմատած անվնաս կենդանիների հետ: Մեկուսի ներբջջային հետսինապսային հոսանքների վերլուծությունը թույլ է տալիս ենթադրել, որ GABA-ի նախասինապսային արտազատումը նվազում է քրոնիկական ճմլում-վնասումից և մեղմ/խնայող վնասումից հետո: Նյարդի մասնակի վնասումը հետին եղջյուրներում նույնպես նվազեցնում է GABA-ի սինթեզն ապահովող GAD-ի մակարդակը վնասման կողմում և հարուցում նեյրոնային ապոպտոզ՝ հայտնաբերված դեօքսինուկլեոթիդիլ-տրանսֆերազով միջնորդավորված ներկում-նշումով նույնականացված նեյրոնների տերմինալներում: Այս երկու մեխանիզմները կարող են նվազեցնել GABA-ի նախասինապսային մակարդակները և արագացնել GABA-էրգիկ փոխանցման գործառութային կորուստը ողնուղեղի հետին եղջյուրների մակերեսային հատվածներում [Moore K. et al., 2002]:

ԳԼՈՒԽ 2

ՆՅՈՒԹԵՐ ԵՎ ՄԵԹՈԴՆԵՐ

Գիտափորձերն իրականացվել են հետևյալ խմբերում.

1. Կեղծ ճմլում (Ստուգիչ): Ստանդարտ սնունդ ստացող 230±20գ Ալբինո ցեղատեսակի արու առնետների (n=5) վրա իրականացվել է ձախակողմյա նստանյարդի ճմլում-վնասման կեղծ վիրահատություն: Կեղծ ճմլումից 30 օր անց իրականացվել է ողնուղեղի մոտոնեյրոնների in vivo արտաբջջային էլեկտրաֆիզիոլոգիական հետազոտություն:

2. Ֆրուկտոզ+Կեղծ ճմլում: 230±20գ Ալբինո ցեղատեսակի արու առնետները (n=5) խմելու ջրի հետ միասին ստացել են դիետիկ ֆրուկտոզ (50%) 6 շաբաթ շարունակ, որից հետո իրականացվել է ձախակողմյա նստանյարդի ճմլում-վնասման կեղծ վիրահատություն: Առնետները շարունակել են ստանալ ֆրուկտոզ ևս 3 շաբաթ: Կեղծ ճմլումից 30 օր անց իրականացվել է ողնուղեղի մոտոնեյրոնների էլեկտրաֆիզիոլոգիական հետազոտություն:

3. Ֆրուկտոզ+Ճմլում: 230±20գ Ալբինո ցեղատեսակի արու առնետները (n=5) խմելու ջրի հետ միասին ստացել են դիետիկ ֆրուկտոզ (50%) 6 շաբաթ շարունակ, որից հետո իրականացվել է ձախակողմյա նստանյարդի ճմլում-վնասման իրական վիրահատություն: Կենդանիները շարունակել են ստանալ ֆրուկտոզ ևս 3 շաբաթ: Ճմլում-վնասումից հետո 1-28 օրերի ընթացքում իրականացվել են ծալման ռեֆլեքսի և նստանյարդի ստատիկական ցուցիչի թեստերը: Ճմլումից 30 օր անց իրականացվել է ողնուղեղի համակողմյա և հակակողմյա մոտոնեյրոնների in vivo արտաբջջային էլեկտրաֆիզիոլոգիական հետազոտություն:

4. Ֆրուկտոզ+Ճմլում+Lycium barbarum: 230±20գ Ալբինո ցեղատեսակի արու առնետները (n=5) խմելու ջրի հետ միասին ստացել են դիետիկ ֆրուկտոզ (50%) 6 շաբաթ շարունակ, որից հետո իրականացվել է ձախակողմյա նստանյարդի 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: Ճմլում-վնասումից հետո

1-28 օրերի ընթացքում անց է կացվել ծալման ռեֆլեքսի և նստանյարդի ստատիկական ցուցիչի թեստերը: Ճմլումից 30 օր հետո կատարվել է ողնուղեղի համակողմյա և հակակողմյա մոտոնեյրոնների in vivo արտաբջջային էլեկտրաֆիզիոլոգիական հետազոտություն:

5. Ճմլում+Lycium barbarum: Ձախակողմյա նստանյարդի ճմլում-վնասումն իրականացվել է 230±20գ Ալբինո ցեղատեսակի արու առնետների (n=5) վրա, որոնք հետվիրահատական 3 շաբաթների ընթացքում ստացել են հիդրոպոնիկական Lycium barbarum-ի չոր պտուղները (350 մգ/կգ/օր չափաբաժնով): Ճմլում-վնասումից հետո 1-28 օրերի ընթացքում անց է կացվել ծալման ռեֆլեքսի և նստանյարդի ստատիկական ցուցիչի թեստերը: Ճմլումից 30 օր անց իրականացվել է ողնուղեղի համակողմյա և հակակողմյա մոտոնեյրոնների in vivo արտաբջջային էլեկտրաֆիզիոլոգիական հետազոտություն:

6. Ֆրուկտոզ+Ճմլում+Ստևիոզիդ: 230±20գ Ալբինո ցեղատեսակի արու առնետները (n=5) խմելու ջրի հետ միասին 6 շաբաթ շարունակ ստացել են դիետիկ ֆրուկտոզ (50%), որից հետո իրականացվել է ձախակողմյա նստանյարդի ճմլում-վնասման վիրահատություն: Կենդանիները շարունակել են ստանալ ֆրուկտոզ ևս 3 շաբաթ՝ միաժամանակ ներմկանային ձևով ստանալով ստևիոզիդի ջրային լուծույթ (0,1մլ)՝ 2 մգ/կգ/օր չափաբաժնով: Ճմլում-վնասումից հետո 1-28 օրերի ընթացքում անց է կացվել ծալման ռեֆլեքսի և նստանյարդի ստատիկական ցուցիչի թեստերը: Ճմլումից 30 օր անց իրականացվել է ողնուղեղի համակողմյա և հակակողմյա մոտոնեյրոնների in vivo արտաբջջային էլեկտրաֆիզիոլոգիական հետազոտություն:

7. 230±20գ Ալբինո ցեղատեսակի արու առնետները (n=6) խմելու ջրի հետ միասին 6 շաբաթ շարունակ ստացել են դիետիկ ֆրուկտոզ (50%), որից հետո իրականացվել է մոտոնեյրոնների սինապսային ակտիվության գնահատում իրական ժամանակում՝ ստևիոզիդի համակարգային (ներմկանային 2 մգ/կգ) ազդեցության դինամիկայում:

8. Կենսաքիմիական հետազոտություններում օքսիդացնող սթրեսառաջացնելու նպատակով փորձարարական առաջին խմբի

Ալբինո ցեղատեսակի առու առնետները (n=6) ստացել են խմելու ջրում լուծված 50% դիետիկ ֆրուկտոզ 9 շաբաթ տևողությամբ (Ֆրուկտոզ խումբ): Փորձարարական Ֆրուկտոզ+Lycium barbarum խմբում (n=6) ֆրուկտոզի հետ միասին կենդանիները ստացել են Lycium barbarum-ի չոր պտուղները (6-9 շաբաթների ընթացքում, 350 մգ/կգ/օր չափաբաժնով): Ֆրուկտոզ+Stevia rebaudiana խմբում ֆրուկտոզի հետ միասին կենդանիները ստացել են մեղրախոտի չոր տերևները (6-9 շաբաթների ընթացքում, 20 մգ/կգ/օր չափաբաժնով): Ստուգիչ խմբի ինտակտ կենդանիներին տրվել է խմելու ջուր և ստանդարտ սնունդ:

Այս ուսումնասիրությունում օգտագործված հիդրոպոնիկական Lycium barbarum-ի պտուղները հավաքվել են 2014թ. օգոստոս-հոկտեմբեր ամիսներին ՀՀ ԳԱԱ Գ. Ս. Դավթյանի անվան հիդրոպոնիկայի խնդիրների ինստիտուտում [Hovhannisyan L., Hovsepyan G., 2014]: Բույսերը բուսաբանորեն վավերացվել են և նմուշները պահվել հիդրոպոնիկայի ինստիտուտի հերբարիումում: Հիդրոպոնիկական Lycium barbarum-ն ունի կենսաբանորեն և ֆիզիոլոգիապես ակտիվ նյութերի բարձր բաղադրություն: Մասնավորապես, եթե հողային տարբերակում ֆլավանոիդները, վիտամին C-ն, ուլտրամիկրոտարր գերմանիումը կազմում են համապատասխանաբար 0,7%, 38,2%, 2,7%, ապա հիդրոպոնիկական տարբերակում` համապատասխանաբար 1,2%, 39,8%, 3,8% (աղյուսակ 1):

Հիդրոպոնիկական եղանակով աճեցված Lycium barbarum-ն առավել հարուստ է օրգանական թթուներով` ասպարգինաթթվով (6,595 ջրալույծ) և լիմոնաթթվով (3,107 ջրալույծ) (աղյուսակ 2): Բազմաշաքարները կազմում են Lycium barbarum-ի բաղադրության ամենամեծ բաժինը (չոր զանգվածի մոտավորապես 40%-ը) և իրենցից ներկայացնում են բուսահումքի քանակապես ամենակարևոր խումբը [Potterat O., 2010]:

Լեռնային Ղարաբաղում աճեցված Stevia rebaudiana-ի էկոլոգիապես մաքուր, կենսաբանորեն ակտիվ նյութերի բարձր պարունակությամբ բարձրորակ հումքը հավաքվել է օգոստոս-հոկտեմբեր ամիսներին [Babakhanyan M. et al., 2012]: Stevia rebaudiana-ի թուրմից կենսակատալիտիկ ֆերմենտային տրանսգլիկոզիլացման ճանապարհով ստևիոզիդի և ռեբաուդիոզիդ A-ի ստացման համար օգտագործվել են Bacillus stearothermophilus B-5076-ից և Bacillus macerans BIO-4m-ից ստացված բարձր արդյունավետությամբ օժտված ցիկլոդեքստրին գլյուկանոտրանսֆերազներ [Кочикян В., 2004]: Միևնույն ժամանակ, փոխելով ռեակցիայի տեխնոլոգիական պարամետրերը, կարելի է ցիկլոդեքստրին գլյուկանոտրանսֆերազի ակտիվության մակարդակը ուղղորդել ստևիոզիդի կամ ռեբաուդիոզիդ A-ի նկատմամբ [Кочикян В., 2004]: Փորձարկումների ժամանակ օգտագործվող ստևիոզիդի փոշին պարունակում է 90% ստևիոզիդ և 10% ռեբաուդիոզիդ A:

Աղյուսակ 1

Ֆիզիոլոգիապես ակտիվ որոշ նյութերի պարունակությունը հողային և հիդրոպոնիկական պայմաններում աճեցված Lycium barbarum բուսատեսակում

Նմուշի նկարագիրը		Էքստրակտիվ նյութեր %	Ֆլավանո-իդներ %	Դաբաղա-նյութեր %	Վիտամին C մգ %	Ուլտրամիկրոտարր գերմանիում մկգ %
Հողային մշակում	Պտուղ	67.8	0.7	2.6	38.2	2.7
	Տերև	30.7	2.2	1.4	56.1	0.6
Հիդրոպոնիկ ֆիտոտեխնոլոգիա (գերմանիումի հետ կիրառված սննդալուծույթ)	Պտուղ	65.1	1.2	2.3	39.8	3.8
	Տերև	33.9	3.4	1.1	53.3	0.9

Աղյուսակ 2

Օրգանական թթուների պարունակությունը հողային և հիդրոպոնիկական պայմաններում (ջրում և 70% սպիրտում լուծելիության մակարդակով)

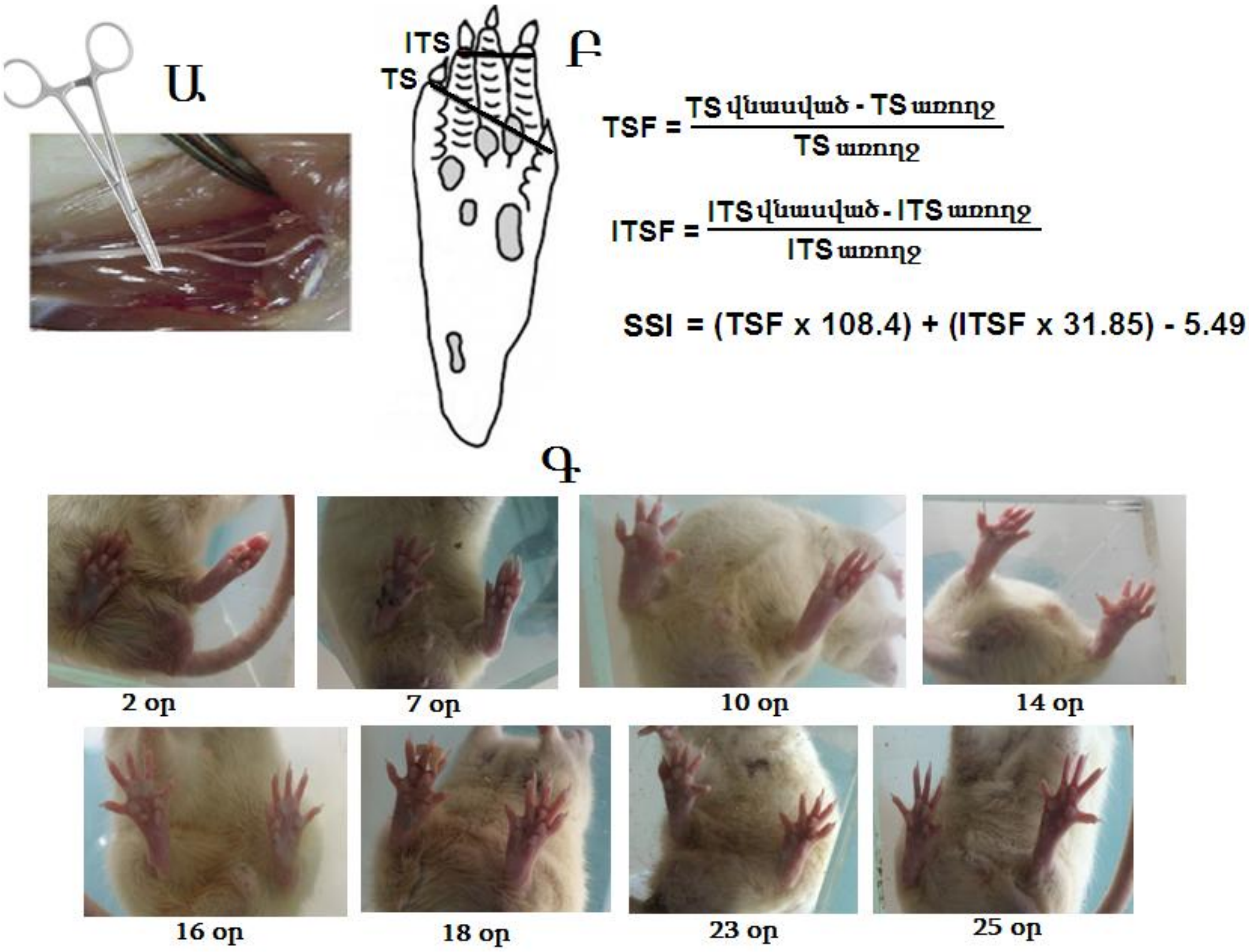
Օրգանական թթուներ մգ/մլ	Ջրի մեջ		70% սպիրտի մեջ	
	Հող	Հիդրոպոնիկ	Հող	Հիդրոպոնիկ
Ասպարգինաթթու	3.320	6.595	3.640	2.334
Թրթնջկաթթու	0.005	0.005	0.161	0.080
Գինեթթու	0.509	0.544	0.493	0.329
Խնձորաթթու	0.466	0.492	0.531	0.310
Լիմոնաթթու	2.940	3.107	0.097	0.073
Ֆումարինաթթու	0.003	0.004	0.002	0.002

Նստանյարդի վիրահատությունը: Ձախակողմյա նստանյարդի ճմլումը ազդրի վերին երրորդ մասում` նստանյարդի եռաճյուղավորումից 4 մմ բարձր (նկար 3Ա), իրականացվել է նեմբուտալային (40 մգ/կգ, ն/ո) անզգայացման պայմաններում` 30 վայրկյանի ընթացքում արյունահոսությունը կասեցնող սեղմիչով առաջին ատամի դիրքով սեղմման միջոցով [Bridge P. et al., 1994]: Այնուհետև կատարվել է մաշկի և մկանային շերտի ամբողջականության վերականգնում և Բիցիլին-3-ի ենթամաշկային ներարկում:

Նստանյարդի ճմլումին հաջորդող 28 օրերի ընթացքում համապատասխան խմբերում անցկացվել է զգայական և շարժողական գործառույթների վերականգնման դինամիկայի համեմատական վերլուծություն` հիմնվելով, համապատասխանաբար, ծալման ռեֆլեքսի թեստի և նստանյարդի ստատիկական ցուցիչի ցուցանիշների վրա:

Ծալման ռեֆլեքսի թեստը: Ծալման ռեֆլեքսի թեստն անցկացվել է 2 մմ միջէլեկտրոդային հեռավորությամբ 1 մմ տրամագծով 2 պղնձե 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 (մԱ), որն առաջացրել է ծալման ռեֆլեքս վնասված և առողջ վերջույթներում: Բոլոր քանակական արժեքները ներկայացված են որպես միջինացված արժեքներ ($M \pm SD$) 5 կենդանու համար` համաձայն Ստյուդենտի t-չափանիշի: Տարբերությունները հավաստի են, երբ $p<0{,}05$-ից:

**Նստանյարդի ստատիկական ցուցիչը` ՆՍՑ (static sciatic index-SSI):** ՆՍՑ-ի տվյալները ստանալու համար առնետները տեղադրվել են ապակե հատակով պլաստիկե արկղի մեջ և 5 րոպե գտնվել հանգստի վիճակում` հարմարման նպատակով: Այնուհետև թվային տեսախցիկի օգնությամբ անցկացվել են հետին թաթերի մակերեսների նկարահանումներ հանգստի պատահական ժամանակահատվածներում [Bervar M., 2000]: Պատահական ընտրված 3 նկար փոխադրվել է Adobe Photoshop ծրագիր և «քանոն» գործիքի օգնությամբ չափվել առնետների թաթերի պարամետրերը, մասնավորապես առողջ և վնասված ոտնաթաթերի I–V մատների (toe-spread–TS) և II–IV մատների (intermediate toe-spread–ITS) լայնքով` հաջորդաբար յուրաքանչյուր կողմի համար հաշվարկելով յուրաքանչյուր պարամետրի միջին թվաբանականները MS Excel-ում: ՆՍՑ-ն հաշվարկվել է հատուկ մշակված բանաձևով [Bervar M., 2000]` SSI=(108,4 x TSF)+(31,85 x ITSF)-5,49, որտեղ TSF (I–V մատների լայնության գործոնը)=TSվնասված-TSառողջ/TSառողջ, իսկ ITSF (II–IV մատների լայնության գործոնը)=ITSվնասված-ITSառողջ/ITSառողջ (նկար 3Բ): Տվյալների վիճակագրական վերլուծությունն իրականացվել է SigmaPlot 11.00 ծրագրի օգնությամբ (տվյալները վերլուծվել են one-way ANOVA-ի օգտագործմամբ): Բոլոր քանակական արժեքները ներկայացված են որպես միջինացված արժեքներ M±SD 5 կենդանու համար: Տարբերությունները վիճակագրորեն հավաստի են, երբ p<0,05-ից:



Նկար 3. *Ա.Նստանյարդի ճմլման հատվածը: Բ.Նստանյարդի ստատիկական ցուցիչի բանաձևը: Գ.Առնետների հետին թաթերի մակերեսների լուսանկարները վերականգնման դինամիկայում:*

Վիճակագրական վերլուծությունը: Ներկայացված միջին M±*SD* տվյալները և վիճակագրական վերլուծությունն իրականացվել է GraphPad Prism ծրագրի օգնությամբ: Վիճակագրական հավաստիությունը գնահատվել է համաձայն Ստյուդենտի t-չափանիշի: Արժեքները, որոնց $p<0,05$-ից, համարվել են վիճակագրորեն հավաստի:

Արտաբջջային գրանցման էլեկտրաֆիզիոլոգիական մեթոդը և ողնուղեղի միայնակ մոտոնեյրոնների հրահրված ակտիվության վերլուծությունը: Ուրետանային անզգայացման ենթարկված (1,1 գ/կգ, ն/ո) և մկանաթուլացնող դիտիլինով (25 մգ/կգ, ն/ո) անշարժեցված առնետները ֆիքսվել են ստերեոտաքսիկ սարքի վրա՝ ստանալով արհեստական շնչառություն: Գերձայնային դանակի օգնությամբ իրականացվել է ողնուղեղի տրանսսեկցիա T3 մակարդակի վրա և ողնուղեղի գոտկասրբանային բաժնի դորսալ լամինէկտոմիա: Վնասված նստանյարդի հեռադիր հատվածի բարձր հաճախականությամբ խթանումը (ԲՀԽ) (100 Հց 1վրկ-ի ընթացքում) իրականացվել է երկբևեռ արծաթե էլեկտրոդով՝ կիրառելով 0,05 մվ տևողությամբ և 0,10-0,14 մԱ ամպլիտուդով ուղղանկյունաձև հոսանք: Համակողմյա և հակակողմյա շարժիչ նեյրոններից արտաբջջային սպայկային ակտիվության գրանցման համար NaCl-ի 2 Մ լուծույթով լցված և մինչև 1 մկմ ծայր ունեցող ապակե միկրոէլեկտրոդը բազմակի իջեցվել է ողնուղեղի գոտկային հատվածի գորշ նյութի առջևի եղջյուրներ (L4-L5 համակողմյա և հակակողմյա՝ վնասված նյարդի համեմատ)՝ ըստ ստերեոտաքսիկ ատլասի կոորդինատների (L± 1,5-1,7 մմ, V+1,7-1,85 մմ) [Paxinos G., Watson Ch., 2005]: Մոտոնեյրոնների իմպուլսային հոսքը ընտրվել է ամպլիտուդային դիսկրիմինատորի միջոցով (նկար 5Ե): Հետագա ծրագրային վերլուծությունը կատարվել է առանձին նեյրոնների նախախթանիչ, հետխթանիչ, ինչպես նաև ԲՀԽ ժամանակահատվածի սպայկային ակտիվության համար: Դրանց հիման վրա կառուցվել է միջին հաճախականությունների հիստոգրամներ՝ արտահայտող բազմամակարդակ վիճակագրական վերլուծության տվյալները (ներառյալ միջինացված հաճախականություն ±SD)՝ տարբերակված նախախթանային, հետխթանային և ԲՅԽ-ի՝ տետանիզացիայի ժամանակահատվածներում (նկար 5Բ): Վերլուծության նպատակն է որոշել նախախթանային, հետխթանային, ինչպես նաև ԲՅԽ-ի ժամանակահատվածներում սպայկային հոսքի հաճախականության տարբերությունների վիճակագրական հավաստիությունը (0,05, 0,01, 0,001 մակարդակներով): Սպայկային հոսքի վերլուծությունը ի հայտ է բերել պատասխանների տարբեր համակցություններ. տետանիկ և հետտետանիկ ժամանակահատվածներում ազդակային հոսքի արագացման և դանդաղեցման տեսքով: Պատասխանների արտահայտվածությունը գնահատվել է ըստ նախախթանային, հետխթանային, ինչպես նաև ԲՅԽ-ի ժամանակահատվածների սպայկային հոսքի հաճախականության վիճակագրորեն հավաստի տարբերությունների:

Ողնուղեղից NADPH-օքսիդազի իզոձևերի կոմբինացված ֆրակցիաների անջատումը: Ողնուղեղի առանձնացման համար (կենսաքիմիական փորձերի համար) ֆրուկտոզի ընդունումից 9 շաբաթ անց կենդանիները ենթարկվել են դեկապիտացիայի խորը անզգայացման պայմաններում (նեմբուտալ 45 մգ/կգ ն/ո): Հյուսվածքից Nox-ի անջատման նպատակով հակամարմինների ստացման համար օգտագործվել է դետերգենտ և ուլտրաձայն, որոնք որոշ չափով բնափոխում են այդ ֆերմենտը՝ կապվելով նրա հետ [Симонян М. и др., 1995; Мелконян Л. и др., 2009]: Այդ բնափոխման կանխման համար կաթնասունների բջջային և ներբջջային թաղանթներից և թաղանթային նանոմասեր-էկզոսոմների կազմավորումներից՝ կոմբինացված իզոձևերի կամ Nox-ի որևէ իզոձևի ֆրակցիաների անջատման համար մշակվել է պարզ եղանակ [Симонян Р. и др., 2014]՝ բացառելով դետերգենտի կիրառումը և հիմնվելով վերջին ժամանակներս բացահայտված թվարկված կենսաբանական մեմբրաններից հեմոգլոբին-հարուցող Nox-ի ընտրողական անջատման (ռիլիզինգի) երևույթի վրա: Ողնուղեղի հյուսվածքից (1գ) Nox-ի իզոձևերի կոմբինացված ֆրակցիան անջատվել է ներկայացված լիցենզավորված եղանակով՝ կիրառելով ֆերրիհեմոգլոբինի կամ ֆերրոհեմոգլոբինի (5-10 միկրոՄոլ) և բջջաթաղանթներում, ներբջջային կազմավորումների թաղանթներում, պլազմային թաղանթներում, ինչպես նաև արյան շիճուկի թաղանթային նանոմասեր-էկզոսոմների կազմավորումներում տեղակայված Nox-ի իզոձևերի միջև ընտրողական կոմպլեքսների առաջացման երևույթը [Симонян Р. и др., 2014]: Հյուսվածքների հոմոգենիզացումը (1գ 20մլ ջրում) իրականացվել է ապակյա հոմոգենիզատորում 2 րոպե 4°C և 1000 պտույտ/րոպե պայմաններում: Հոմոգենատին է ավելացվել մարդու էրիթրոցիտների հեմոլիզատից անջատված թարմ ֆերրիհեմոգլոբին և ինկուբացվել 1 ժամ՝ 37°C և pH 7,4-8 պայմաններում: Ինկուբացիայից հետո խառնուրդը (pH 5,6) ցենտրիֆուգացվել է 10 րոպե (10000 պտույտ/րոպե): Վերնստվածքային լուծույթները նոսրացվել են ջրով (20-25 անգամ) և ենթարկվել են իոնափոխանակման քրոմատոգրաֆիայի ցելյուլոզի վրա DE-52 սյունում («Whatman» Անգլիա): Nox-ի իզոձևերի կոմբինացված ֆրակցիաները կամ Nox-ի առանձին իզոձևերը DE-52-ի սյուներից անջատվել են 0,1 Մ կալիումի ֆոսֆատային բուֆերով (pH 7,4):

Nox-ի իզոձևերի NADPH-կախյալ O_2^--արտադրող ակտիվությունը որոշվել է նիտրոտետրազոլային կապույտի մեթոդով: Nox-ի իզոձևերի O_2^--արտադրող ակտիվության միավորի համար օգտագործվել է այդ ֆերմենտի այնպիսի քանակություն, որը 50%-ով խթանում է ֆորմազանի ձևավորումը նիտրոտետրազոլային կապույտը գերօքսիդային ռադիկալներով վերականգնման ժամանակ [Simonyan R. et al., 2013]: Nox-ի իզոձևերի NADPH-կախյալ O_2^- -արտադրող ակտիվությունը որոշվել է 1գ հյուսվածքի հաշվարկով (միավոր/գրամ): Հաշվարկված Nox-ի կոմբինացված իզոձևերի պարունակությունը որոշվել է օպտիկական առավելագույն կլանմանը բնորոշ խտությամբ (օպտիկական միավոր) 530նմ-ի (β-ն՝ կլանման գիծն է) դեպքում 1 մլ Nox-ի համար: Փորձերը կրկնվել են 6 անգամ: Ստացված արդյունքների վիճակագրական մշակումը իրականացվել է Ստյուդենտ-Ֆիշերի վարիացիոն վիճակագրության մեթոդով՝ հավաստիության չափանիշի որոշմամբ (p): Կիրառվել են K-

24 «Yanetski» (Germany) ցենտրիֆուգներ և «Hitachi-2000» (Japan) սպեկտրոֆոտոմետր:

Փորձերը կատարվել են ԳԱԱ Բունիաթյանի անվան կենսաքիմիայի ինստիտուտի «Թթվածնի ակտիվ ձևերի նյութափոխանակության» լաբորատորիայում պրոֆեսոր Մ.Ա. Սիմոնյանի ղեկավարությամբ:

Գլյուկոզի մակարդակը արյան պլազմայում: Նեմբուտալային (40 մգ/կգ ն/ո) անզգայացման պայմաններում գլյուկամետրի (Bayer Health Care LLC – Contour; նմուշի ծավալը 0,6 μլ, չափման ժամանակը 5 վրկ, չափման սանդղակը 10-600 մգ/դեցիլիտր) միջոցով յուրաքանչյուր կենդանու համար ստացվել են գլյուկոզի մակարդակի տվյալներ՝ նախնական, 6 շաբաթ և 9 շաբաթ անց: Տվյալները վերլուծվել են Graphpad prism software v.5 (http://graphpad.com) կիրառմամբ: Արժեքները ներկայացված են որպես M±SD: Վիճակագրական հավաստիությունը գնահատվել է համաձայն Ստյուդենտի t-չափանիշի:

ԳԼՈՒԽ 3
ԱՐԴՅՈՒՆՔՆԵՐ ԵՎ ՔՆՆԱՐԿՈՒՄ

ԴԻԵՏԻԿ ՖՐՈՒԿՏՈԶՈՎ ՀԱՐՈՒՑՎԱԾ ՇԱՔԱՐԱԽՏԻ ՊԱՅՄԱՆՆԵՐՈՒՄ ԱՌՆԵՏՆԵՐԻ ՎՆԱՍՎԱԾ ՆՍՏԱՆՅԱՐԴԻ ԵՎ ՈՂՆՈՒՂԵՂԻ ՇԱՐԺԻՉ ՆԵՅՐՈՆՆԵՐԻ ԳՈՐԾԱՌՈՒԹՅԱՆ ՎԵՐԱԿԱՆԳՆՄԱՆ, ՈՂՆՈՒՂԵՂԻ NADPH-ՕՔՍԻԴԱԶԻ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅԱՆ ՑՈՒՑԱՆԻՇՆԵՐԸ, ԻՆՉՊԵՍ ՆԱԵՎ LYCIUM BARBARUM-Ի ԵՎ ՍՏԵՎԻՈԶԻԴԻ ՆՅԱՐԴԱՊԱՇՏՊԱՆ ԱՐԴՅՈՒՆԱՎԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳՆԱՀԱՏՈՒՄԸ

3.1. Առողջ և վնասված վերջույթների զգայական և շարժողական գործառույթների փոփոխությունների դինամիկայի ուսումնասիրությունը նստանյարդի միակողմանի ճմլումից հետո դիետիկ ֆրուկտոզով հարուցված շաքարախտի պայմաններում:

Ֆրուկտոզի մեծ քանակությամբ գործածումը զուգորդվում է նյութափոխանակային համախտանիշի հետ, որն առաջացնում է կենտրոնական և ծայրամասային նյարդային համակարգերի գործառութային փոփոխություններ [Ward J. et al., 1972]: Գերշաքարարյունությունը, ինսուլինային ռեզիստենտականությունը և լիպիդեմիան շաքարախտի անբաժանելի բաղադրիչներ և ծայրամասային նեյրոպատիաների առաջացման ռիսկի կարևոր գործոններ են [Wiggin T. et al., 2009; Anderson N. et al., 2014]: Ժամանակակից հետազոտություններն ապացուցում են ինսուլինի և նրա նյութափոխանակության խանգարումների դերը ծայրամասային նյարդերի նեյրոպատիաների զարգացման գործընթացում [Anderson N. et al., 2014]: Առաջին և երկրորդ տիպի դիաբետների ժամանակ ծայրամասային նյարդային համակարգը կենտրոնական նյարդային համակարգի համեմատ ավելի մեծ չափով է վնասվում [Lee-Kubli C. et al., 2014; Anderson N. et al., 2014]:

Գլյուկոզի նյութափոխանակությունը սորբիտոլային ճանապարհով սերտ կապված է շվանյան բջիջների հետ [Gabbay K., O'Sullivan J., 1968], սակայն դեռևս բացահայտված չէ՝ արդյո՞ք այդ բջիջների փոփոխությունները կենսաքիմիական խանգարման ցուցանիշներ են, թե՞ ֆիզիոլոգիական գործառույթների խանգարման պատճառ: Բացի այդ, ծայրամասային նյարդերը օժտված են ֆրուկտոզի պաշարման սահմանափակ հնարավորությամբ [Stewart M. et al., 1964]: Ծայրամասային նյարդերում սորբիտոլային ուղու արգասիքների կուտակումը առաջացնում է շվանյան բջիջների գործառույթի խանգարում հատվածային միելինազրկման տեսքով, որն ավելի խոցելի է դարձնում ֆիզիկական վնասվածքների նկատմամբ [Ward J. et al., 1972] և շաքարախտով հիվանդ կենդանիների նյարդերում բերում է ազդակների հաղորդման արագության նվազմանը [Eliasson S., 1964]:

Նպատակ ունենալով հետազոտել առնետների վնասված նստանյարդի վերականգնումը ֆրուկտոզով առաջացրած նյութափոխանակության խանգարումների պայմաններում՝ ուսումնասիրվել են հետին վերջույթի ծալման ռեֆլեքսի և ՆՍՑ-ի ցուցանիշները, ինչպես նաև ողնուղեղի մոտոնեյրոնների սինապսային ակտիվությունը վնասված նյարդի հեռադիր հատվածի ԲՀԽ պայմաններում:

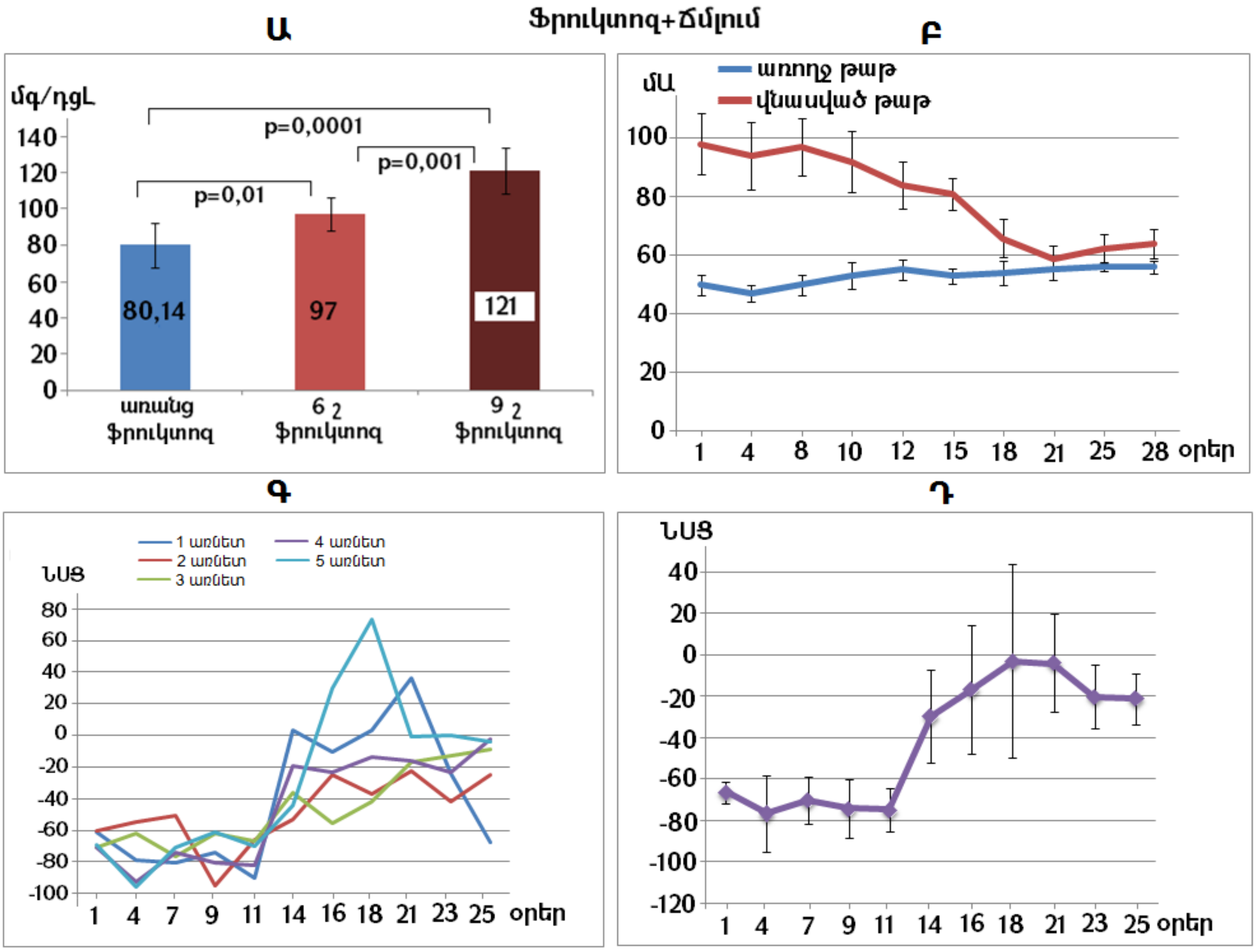
Գլյուկոզի պարունակությունը արյան պլազմայում:

Ֆրուկտոզ+ճմլում խմբում 7 առնետի մոտ գլյուկոզի նախնական մակարդակը պլազմայում կազմել է 80,14±12,42 մգ/դլ, իսկ ֆրուկտոզի ընդունումից 6 և 9 շաբաթ անց, համապատասխանաբար, 97,0±9,02 (P=0,01) և 121,0±12,38 մգ/դլ (P=0,0001) (Նկար 4Ա): Այս տվյալները, համաձայն գրական ակնարկների [Toop C., Gentili Sh., 2016], վկայում են մետաբոլիկ խանգարման առկայության մասին:

Զգայական գործառույթի վերականգնում:

Ֆրուկտոզ+ճմլում խմբում նստանյարդի ճմլում-վնասումից 1 օր անց ծալման ռեֆլեքս առաջացնող հոսանքի մեծության միջինացված ցուցանիշը առողջ վերջույթի համար կազմել է 50±3,5 մԱ, իսկ վնասված վերջույթի համար՝ 98±10,4 մԱ (P<0,0001) (Նկար 4Բ): Ճմլումից 18 օր անց առկա է ծալման ռեֆլեքս առաջացնող հոսանքի մեծության ցուցանիշների զգալի հավասարեցման միտում. 54±4,2 մԱ առողջ և 66±6,5 մԱ վնասված վերջույթներում (P=0,0085):

Հավաստեցման միտում նկատվել է նաև վնասվածքին հաջորդող օրերում: 21-րդ օրը ծալման ռեֆլեքս առաջացնող հոսանքի մեծության ցուցանիշները կազմել են 55±3,5 մԱ առողջ և 59±4,2 մԱ վնասված վերջույթներում (P=0,014) (նկար 4Բ): 28-րդ օրը ծալման ռեֆլեքս առաջացնող հոսանքի մեծության ցուցանիշը առողջ վերջույթում կազմել է 56±2,2 մԱ, իսկ վնասված վերջույթում՝ 64±4,9 մԱ (P=0,014): Այսպիսով, Ֆրուկտոզ+ճմլում խմբում ճմլում-վնասումից 21 օր անց ցույց է տրվել վնասված վերջույթի զգալական գործառույթի վերականգնում, որը չի պահպանվում մինչև 28-րդ օրը:



Նկար 4. *Ա.Գլյուկոզի պարունակության միջինացված արժեքները (միջին±SD) արյան պլազմայում: Բ.Ծալման ռեֆլեքս առաջացնող հոսանքի մեծության միջինացված արժեքները (միջին±SD) առողջ և վնասված վերջույթներում Ֆրուկտոզ+ճմլում խմբում հետվիրահատական 1-28 օրերի ընթացքում: Գ.ՆՍՑ-ի ցուցանիշները 5 առնետի համար: Դ.ՆՍՑ-ի միջինացված ցուցանիշները (միջին±SD) Ֆրուկտոզ+ճմլում խմբում. ՆՍՑ=0*

նախավիրահատական ցուցանիշն է կամ առողջ և վնասված թաթերի միջև տարբերության բացակայությունը:

Շարժողական գործառույթի վերականգնում:

Համաձայն ՆՍՑ-ի միջինացված ցուցանիշների՝ Ֆրուկտոզ+Ճմլում խմբում առկա է շարժողական գործառույթի կտրուկ վատթարացում, որը պահպանվել է մինչև 11-րդ օրը (ՆՍՑ=-75,16±4,67; P=0,25): Ճմլում-վնասումից հետո 18-րդ օրը ՆՍՑ-ի ցուցանիշները կազմել են -3,04±20,86 (P=0,24) (նկար 4Դ): 18-25 օրերի ընթացքում դրսևորվել է շարժողական գործառույթի վերականգնման վատթարացման միտում, քանի որ ՆՍՑ-ի ցուցանիշները 25-րդ օրը կազմել են -21,30±12,12 (P=0,07): Այսպիսով, Ֆրուկտոզ+Ճմլում խմբում բացահայտվել է նստանյարդի շարժողական գործառույթի ցուցանիշների մասնակի վերականգնում նստանյարդի ճմլումից 18 օր անց, սակայն նաև հետագա վատթարացման միտում՝ սկսած 21-րդ օրից:

Նստանյարդը հիմնականում ապահովում է հետին վերջույթների նյարդավորումը: Նյարդի վնասումից հետո ինչպես շարժողական, այնպես էլ զգայական աքսոնները ռեգեներացիայի (վերականգնման) ընդունակություն ունեն, և հատուկ ճանապարհների ստեղծումը միացնում է նրանց թիրախների հետ, այլ կերպ ասած՝ տեղի է ունենում գործառութային վերականգնում: Կարևոր է նշել, որ անգամ ամենաբարենպաստ միջավայրի պայմաններում տեղի է ունենում հեռադիր ծայրատի անկանոն վերականգնում: Խառը գործառույթներով նյարդի զգայական և շարժողական բաղադրիչների վերադասավորումը համարվում է վնասվածքի համընդհանուր հետևանքը [Farooqui A., 2010]:

Քրոնիկ երկրորդ տիպի դիաբետը առաջացնում է նստանյարդի էպինևրալ զարկերակների անոթային դիսֆունկցիա և դրան հաջորդող նյարդային գործառույթի խանգարում: Առնետների էպինևրիումի արյան հոսքի դանդաղեցումը նախորդում է շարժողական նյարդի անցանելիության արագության դանդաղեցմանը (6-12 շաբաթ) [Oltman C. et al., 2005]: Կլինիկական հետազոտությունների կենտրոնում են գլյուկոզի նկատմամբ տոլերանտության խանգարմանը վերաբերող նեյրոպատիաները [Russel J., Feldman E., 2001]: Իդիոպատիկ զգայական նեյրոպատիաներով հիվադների 35–50%-ը կազմում են այն հիվանդները, որոնց մոտ հայտնաբերված է գլյուկոզի նկատմամբ տոլերանտության խանգարում [Singleton J. et al., 2001]: Այդ նեյրոպատիաները նկարագրվում են որպես ցավային զգայական նեյրոպատիաներ, որոնք վնասում են փոքր տրամագծով առաջնային աֆերենտ նյարդաթելերը և ասոցացվում են ստորին վերջույթի դրական և բացասական զգայական սիմպտոմների հետ [Sumner C. et al., 2003]:

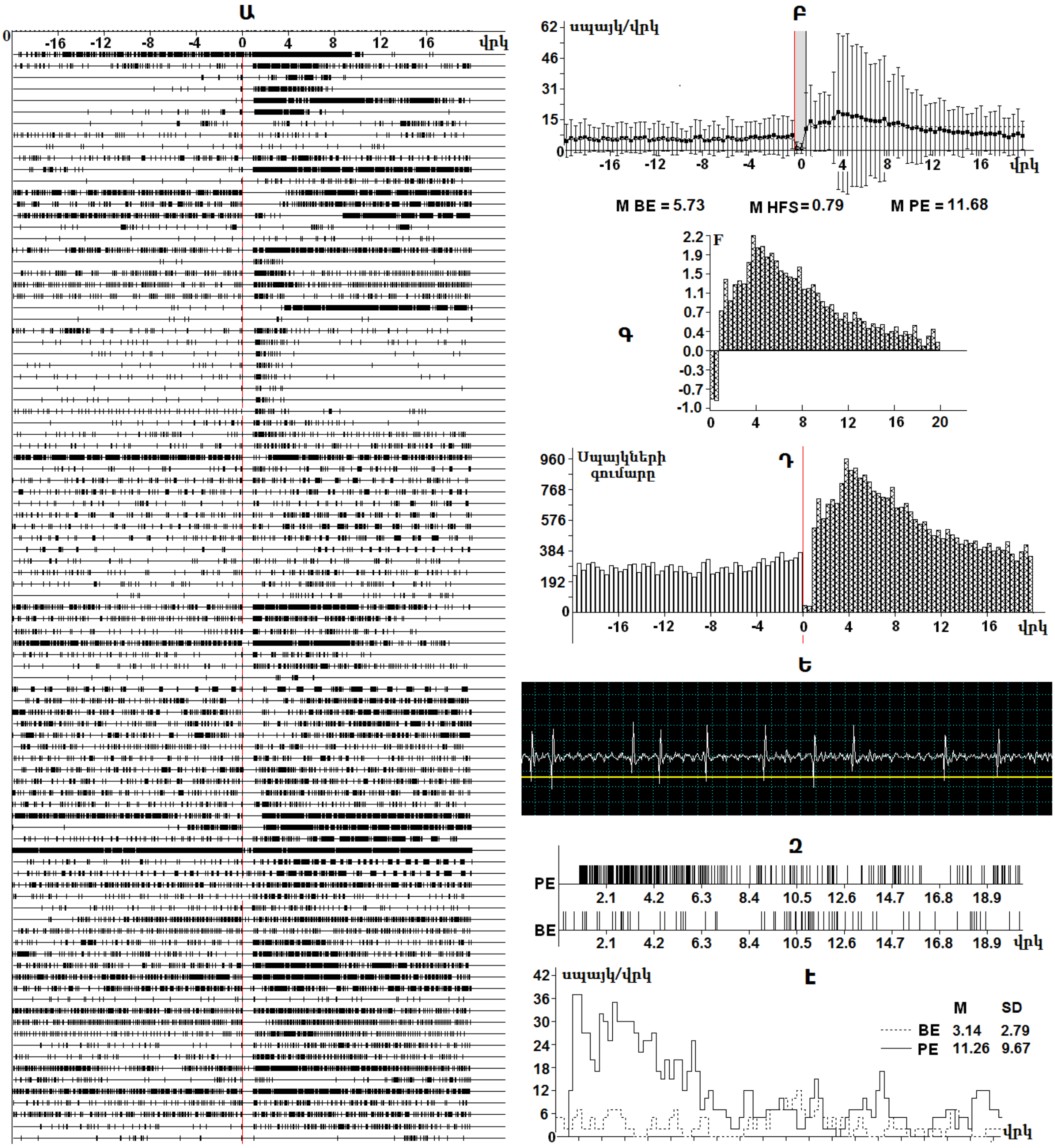
Ողնուղեղի վնասվածքներից հետո գերզգայունությունն ունի ընդհանուր բնույթ՝ հաճախ քրոնիկական ցավի համախտանիշի առաջացման պատճառ դառնալով: Berrocal-ը և համահեղինակները պարզաբանել և նույնականացրել են կենտրոնական արգելակման միջնորդավորմանը մասնակցող գլխավոր ֆերմենտների և ընկալիչների փոփոխությունները՝ GABA-ի և գլիցինի միջոցով ողնուղեղի վնասման կլինիկորեն համապատասխանող մոդելի վրա: Կենսաքիմիական անալիզները հաստատում են գլուտամատային ընկալիչ GluR3-ի բարձրացված կարգավորումը GABA-ի սինթեզն ապահովող ֆերմենտի և գլիցինային ընկալիչի կարգավորումը նվազեցնելու միջոցով՝ նկատելի վնասվածքից ներքև գտնվող մասում [Berrocal Y. et al., 2014]: Միասին վերցրած՝ այս փոփոխությունները հանգեցնում են դրդող ազդակների ապաարգելակման և նպաստում վարքային գերդրդելիության: Այս և նմանատիպ հետազոտությունները թույլ են տալիս բացահայտել հակացավային տարբեր ռազմավարություններ և նպաստում են նեյրոպատիկ ցավի բուժման համար նոր թիրախների հայտնաբերմանը:

Գոտկասրբանային նյարդարմատային նեյրոպատիայի ժամանակ գլիկեմիայի վերահսկողությունը բարելավում է հիվանդների վիճակը: Գոտկասրբանային նյարդարմատիկային ցավային նեյրոպատիան առաջացնում է ասիմետրիկ սուր ցավ՝ տեղակայված վերջույթի մոտադիր հատվածում, ինչպես նաև զարգանում է մոտադիր մասի թուլացում և կախեքսիա: Ժամանակի ընթացքում թուլությունը տարածվում է հեռադիր բաժին և զգայական բացակայությունը փոխարինվում է դրական սենսոր սիմպտոմներով [Dyck P. et al., 1999]: Այս համատեքստում, աշխատանքում ներկայացված զգայական գործառույթի փոփոխման դինամիկայի տվյալները ապացուցեցին, որ ֆրուկտոզով հարուցված երկրորդ տիպի դիաբետի կենդանական մոդելում վարքային զգայական՝ ծալման ռեֆլեքսի և ստատիկական՝ ՆՍՑ-ի ցուցանիշները գրեթե չեն տարբերվում ինտակտ կենդանիների այդպիսի ցուցանիշներից նստանյարդի վնասումից հետո [Chavushyan V. et al. 2015]: Այս տվյալները, հավանաբար, համահունչ են այն փաստին, որ դիաբետի ժամանակ պոլիոլային ուղու ավելացումը՝ ալդոզռեդուկտազ ֆերմենտի ներգրավմամբ՝ առաջացնում է շարժիչ նյարդի անցանելիության արագության նվազեցում, c-Jun կինազի (JNK- c-Jun NH(2)-terminal kinase) բարձրացված ակտիվություն, սուպերօքսիդի կուտակում, ԴՆԹ-ի վնասում [Ho E. et al., 2006], որոնք հանդիսանում են ծայրամասային նյարդի վնասման գործոններ, մինչդեռ ֆրուկտոզով հարուցված մոդելում պոլիոլային ուղին նվազագույնս է ներգրավված:

3.2. Ողնուղեղի շարժիչ նեյրոնների կենսաէլեկտրական ցուցանիշները նստանյարդի միակողմանի ճմլումից հետո դիետիկ ֆրուկտոզով հարուցված շաքարախտի պայմաններում:

Մոտոնեյրոնների ազդակային հոսքի վերլուծությունը ի հայտ է բերել պատասխանների տարբեր համակցությունների ձևավորում. ազդակային հոսքի արագացման տեսքով՝ տետանիկ պոտենցիացիա (ՏՊ) և հետտետանիկ պոտենցիացիա (ՀՏՊ), ինչպես նաև ազդակային հոսքի դանդաղեցման տեսքով՝ տետենիկ դեպրեսիա (ՏԴ) և հետտետանիկ դեպրեսիա (ՀՏԴ): Գրանցվել են նաև պատասխանների խառը համակցություններ՝ ՏՊ-ՀՏԴ և ՏԴ-ՀՏՊ: Ընդհանուր առմամբ, էլեկտրաֆիզիոլոգիական տվյալները ստացվել են հետևյալ գրանցումներով՝ ողնուղեղի 487 մոտոնեյրոն՝ Կեղծ ճմլում (նորմա) խմբում, 297 մոտոնեյրոն՝ Ֆրուկտոզ+Կեղծ ճմլում խմբում, ինչպես նաև 281 համակողմյա և 136 հակակողմյա մոտոնեյրոններ՝ Ֆրուկտոզ+Ճմլում խմբում:

Նյարդի ԲՅԽ-ին որոշակի տիպի պատասխան դրսևորող նեյրոնների պոպուլյացիայի համար սպայկային ակտիվության ծրագրային վերլուծությունը թույլ է տալիս գնահատել միջինացված հաճախականությունների թվային ցուցանիշները խթանումից առաջ, խթանումից հետո և խթանման ժամանակահատվածում, որոնք ներկայացված են յուրաքանչյուր խմբի համար (նկարներ 6-9 և աղյուսակներ 3-6): Պատասխանների արտահայտվածությունը գնահատվել է դրանցում ներկայացված միջինացված հաճախականությունների ցուցանիշների թվային արժեքների՝ խթանումից առաջ, խթանումից հետո և խթանման ժամանակահատվածում:



***Նկար* 5.** *Ա. ՏԴ-ՀՏՊ պատասխան դրսևորող նեյրոնների սպայկային ակտիվությունը (կարմիր գծից դեպի ձախ սպայկային ակտիվությունն է մինչև խթանումը, իսկ դեպի աջ՝ խթանումից հետո՝ ներառյալ նաև ԲՀԽ-ն (1 վրկ)): Բ. ՏԴ-ՀՏՊ պատասխան դրսևորող նեյրոնների միջին հաճախականությունների դիագրամը իրական ժամանակում՝ ԲՀԽ-ից 20 վրկ առաջ* (M_{BE}) *և 20 վրկ հետո* (M_{PE}), *ինչպես նաև ԲՀԽ-ի՝ տետանիզացիայի ժամանակահատվածում* (M_{HFS}, *1 վրկ)՝ իրենց թվային արժեքներով (սպայկ/վրկ): Գ. Նախախթանային և հետխթանային սպայկային ակտիվությունների տարբերությունների հիստոգրամը.* $F=N-n/n$, *որտեղ N-նախախթանային սպայկերի քանակն է, n-հետխթանային սպայկերի քանակն է, և եթե* $n=N$, *ապա F=0: Դ. Սպայկերի գումարային հիստոգրամը՝ կառուցված սպայկային ակտիվության հիման վրա: Ե. Միայնակ շարժիչ նեյրոնի սպայկային ակտիվությունը (ամպլիտուդային դիսկրիմինատորի միջոցով ցույց է տրված իմպուլսային հոսքի ընտրությունը): Զ. ՏԴ-ՀՏՊ պատասխան դրսևորող նեյրոնի սպայկային ակտիվությունը նախախթանային և հետխթանային իրական ժամանակում: Է. Միևնույն միայնակ շարժիչ նեյրոնի պատասխանի միջինացված հաճախականության նախախթանային և հետխթանային հիստոգրամներն իրենց թվային արժեքներով:*

Աղյուսակ 3

Պատասխանների տիպերի տոկոսային բաշխումը և միջին հաճախականությունների արժեքները Կեղծ ճմլում (նորմա) խմբում:

Պատաս-խանների տիպերը	**Տոկոսային բաշխումը և նեյրոնների թիվը (n=487) ըստ պատասխան-ների տիպի**	**M ՆԽ Սպայկ/վրկ**	**M ԲՀԽ Սպայկ/վրկ**	**M ՀԽ Սպայկ/վրկ**
ՏՊ-ՀՏՊ	n=224 45,99%	7,03	52,18 ↑**7,4 x**	13,29 ↑**1,9 x**
ՏՊ-ՀՏԴ	n=139 28,54%	9,83	50,69 ↑**5,1 x**	6,23 ↓**1,6 x**
ՏԴ-ՀՏԴ	n=85 17,45%	16,59	8,13 ↓**2 x**	10,27 ↓**1,6 x**
ՏԴ-ՀՏՊ	n=39 8,01%	15,22	6,19 ↓**2,5 x**	20,86 ↑**1,4 x**

Ծանոթագրություն. ↑ և ↓ - հաճախականության բարձրացում և իջեցում

Որպես օրինակ, դիտարկենք Ֆրուկտոզ+Կեղծ ճմլում խմբի շարժիչ նեյրոնների այն զանգվածը, որոնք դրսևորել են ՏԴ-ՀՏՊ պատասխաններ. 5-րդ նկարի Զ-ում միայնակ մոտոնեյրոնի սպայկային ակտիվությունն է մինչև խթանումը և ԲՀԽ ժամանակահատվածում և դրանից հետո 20 վայրկյանի ընթացքում: 5րդ նկարի Է-ում միևնույն գրանցումը ծրագրային վերլուծության արդյունքում ներկայացված է միջինացված հաճախականության հիստոգրամի տեսքով, 5-րդ նկարի Ա-ում տվյալ տեսակի պատասխաններ դրսևորող բջիջները խմբավորվել են և ներկայացվել ռաստերի ձևով, որի հիման վրա ծրագիրը կառուցել է միջինացված հաճախականության դիագրամներ՝ համապատասխան թվային արժեքներով (նկար 5Բ), նախախթանիչ և հետխթանիչ ժամանակահատվածների տարբերության հիստոգրամներ (նկար 5Գ), սպայկերի գումարային հիստոգրամներ (նկար 5Դ):

Մոտոնեյրոնների սպայկային ակտիվության համեմատական վերլուծությունը փորձարարական Կեղծ ճմլում (նորմա), Ֆրուկտոզ+Կեղծ ճմլում և Ֆրուկտոզ+Ճմլում խմբերում թույլ է տալիս եզրակացնել.

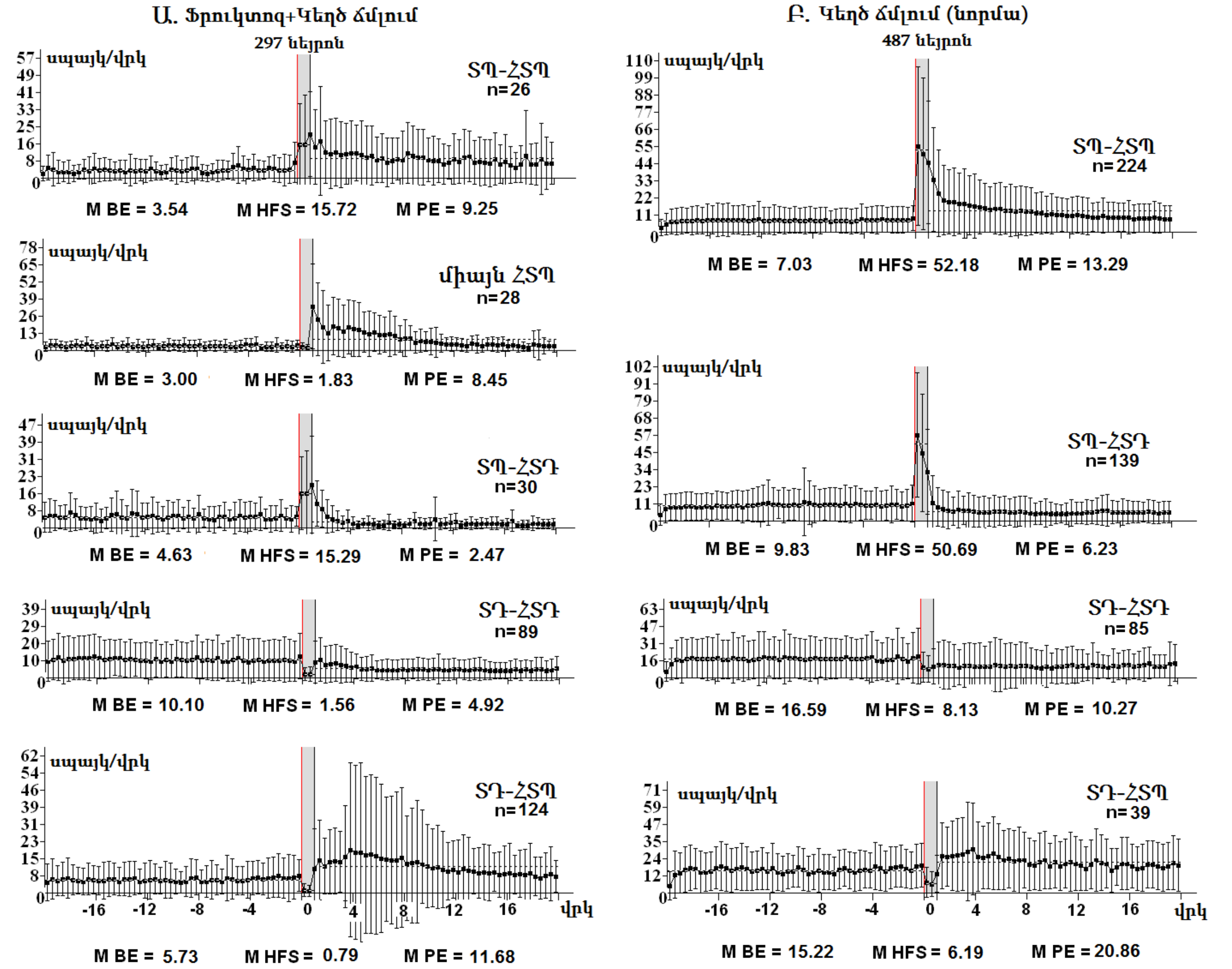
- Կեղծ ճմլում խմբում (աղյուսակ 3 և նկար 6Բ) գերակշռում են ՏՊ-ՀՏՊ պատասխան դրսևորող նեյրոնները (45,99%) և առավել արտահայտված է ԲՀԽ ժամանակահատվածի պոտենցիացիան (↑7,4 անգամ և ↑5,1 անգամ)՝ ի համեմատ Ֆրուկտոզ+Կեղծ ճմլում և Ֆրուկտոզ+Ճմլում խմբերի այդպիսի պատասխանների: ՏԴ պատասխաններն արտահայտված են համապատասխանաբար ↓2,0 և ↓2,5 անգամ, ինչը զիջում է Ֆրուկտոզ+Կեղծ ճմլում խմբի այդպիսի պատասխաններին, սակայն դա պայմանավորված է այդ նեյրոնների բարձր ֆոնային ակտիվությամբ՝ 16,59 և 15,22 սպայկ/վրկ:

Աղյուսակ 4

Պատասխանների տիպերի տոկոսային բաշխումը և միջին հաճախականությունների արժեքները Ֆրուկտոզ+Կեղծ ճմլում խմբում:

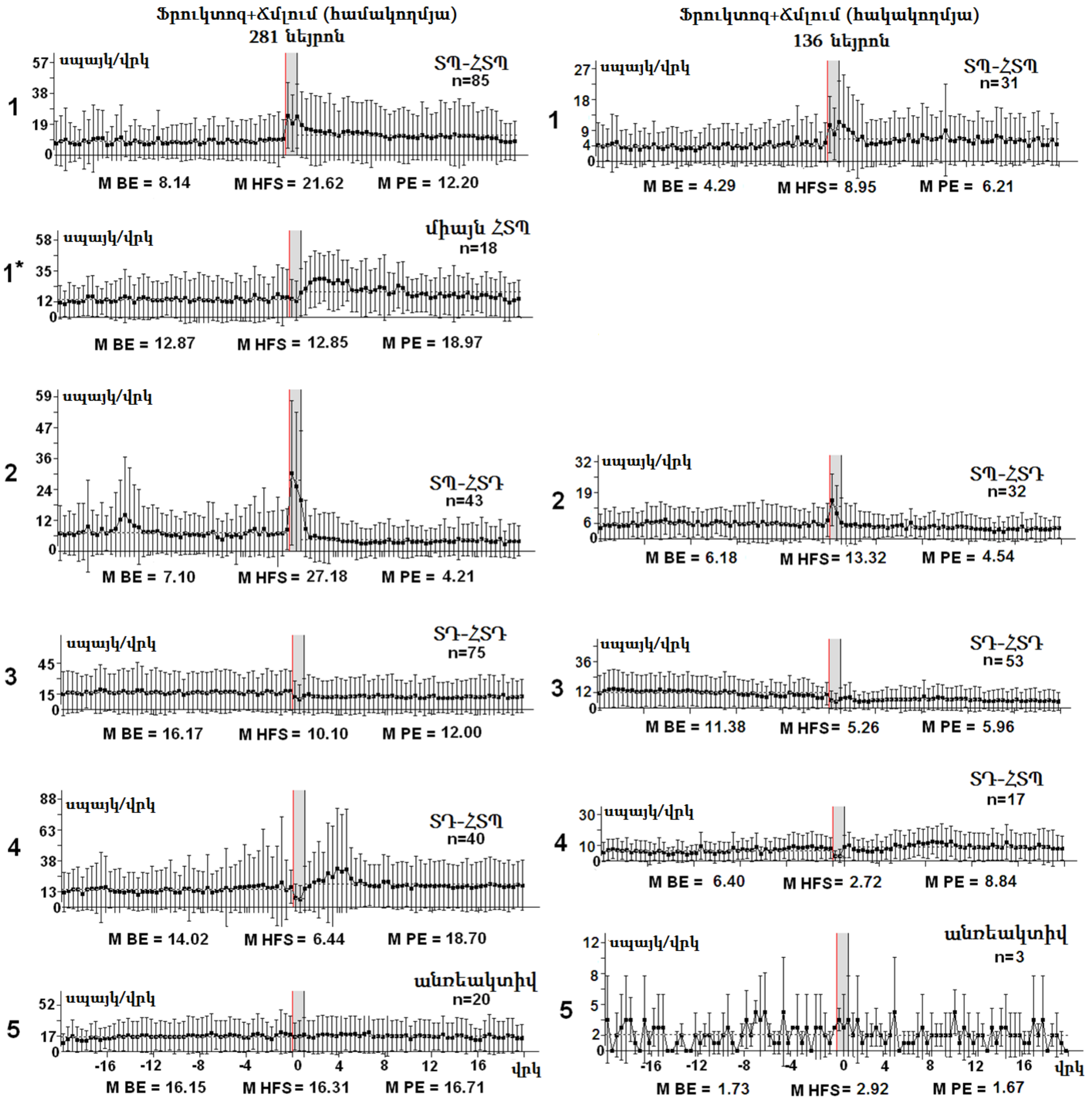
Պատաս-խանների տիպերը	**Տոկոսային բաշխումը և նեյրոնների թիվը (n=297) ըստ պատասխան-ների տիպի**	**M ՆԽ Սպայկ/վրկ**	**M ԲՀԽ Սպայկ/վրկ**	**M ՀԽ Սպայկ/վրկ**
ՏՊ-ՀՏՊ	n=26 8,75%	3,54	15,72 ↑**4,4 x**	9,25 ↑**2,6 x**
ՀՏՊ	n=28 9,43%	3,00	1,83	8,45 ↑**2,8**
ՏՊ-ՀՏԴ	n=30 10,10%	4,63	15,29 ↑**3,3 x**	2,47 ↓**1,9 x**
ՏԴ-ՀՏԴ	n=89 29,97%	10,10	1,56 ↓**6,4 x**	4,92 ↓**2,1 x**
ՏԴ-ՀՏՊ	n=124 41,75%	5,73	0,79 ↓**7,2 x**	11,68 ↑**2,0 x**

Ծանոթագրություն. ↑ և ↓ - հաճախականության բարձրացում և իջեցում



Նկար 6. *Ֆրուկտոզ+Կեղծ ճմլում (Ա) և Կեղծ ճմլում (Բ) խմբերում նշված տեսակի պատասխաններ դրսևորող մոտոնեյրոնների միջին հաճախականությունների դիագրամները ԲՀԽ-ից 20 վրկ առաջ (M_{BE}) և 20 վրկ հետո (M_{PE}), ինչպես նաև ԲՀԽ-ի՝ տետանիզացիայի ժամանակահատվածում (M_{HFS}, 1 վրկ) իրենց թվային արժեքներով (սպայկ/վրկ):*

➢ Ֆրուկտոզ+Կեղծ ճմլում խմբում (աղյուսակ 4 և նկար 6Ա) գերակշռող մասնաբաժին են կազմում (41,75%) ՏԴ-ՀՏՊ պատասխան դրսևորող նեյրոնները: ԲՀԽ ժամանակահատվածի պատասխանները՝ թե՛ պոտենցիացիան, թե՛ դեպրեսիան առավել արտահայտված են (↑4,4 անգամ, ↑3,3 անգամ ↓6,4 անգամ, ↓7,2 անգամ)՝ ի համեմատ Ֆրուկտոզ+Ճմլում խմբի նույն պատասխանների: Այս խմբի ֆոնային ակտիվությունը բոլոր տիպի պատասխաններ դրսևորող նեյրոններում ցածր է: Առկա են միայն ՀՏԴ պատասխան դրսևորող նեյրոններ (9,43%), իսկ անռեակտիվ միավորները բացակայում են:



Նկար 7. *Ֆրուկտոզ+ճմլում (համակողմյա և հակակողմյա) խմբում նշված տեսակի պատասխաններ դրսևորող մոտոնեյրոնների միջին հաճախականությունների դիագրամները ԲՀԽ-ից 20 վրկ առաջ (M_{BE}) և 20 վրկ հետո (M_{PE}), ինչպես նաև ԲՀԽ-ի՝ տետանիզացիայի ժամանակահատվածում (M_{HFS}, 1 վրկ) իրենց թվային արժեքներով (սպայկ/վրկ):*

➢ Ֆրուկտոզ+ճմլում խմբում (աղյուսակ 5, 6 և նկար 7) առավել արտահայտված ակտիվության բարձրացում գրանցվել է ՏՊ-ՀՏԴ (↑3,8 անգամ) և ՏՊ-ՀՏՊ (↑2,6 անգամ) պատասխան դրսևորող մոտոնեյրոններում, որոնց ֆոնային ակտիվությունը նվազագույնն է տվյալ խմբում (7,10 և 8,14 սպայկ/վրկ): ՏՊ-ՀՏՊ պատասխան դրսևորող նեյրոնների մասնաբաժինը գերակշռող է (30,25%): Առկա են միայն ՀՏՊ պատասխան դրսևորող նեյրոններ: Տետանիկ դեպրեսիան ԲՀԽ-ի ժամանակ ՏԴ-ՀՏԴ պատասխան դրսևորող նեյրոններում արտահայտված է 1,6 անգամ, իսկ ՏԴ-ՀՏՊ պատասխան դրսևորող նեյրոններում՝ 2,2 անգամ (աղյուսակ 5):

Աղյուսակ 5

Պատասխանների տիպերի տոկոսային բաշխումը և միջին հաճախականությունների արժեքները Ֆրուկտոզ+ճմլում խմբի հակակողմյա մոտոնեյրոնների համար:

Պատաս-խանների տիպերը	**Տոկոսային բաշխումը և նեյրոնների թիվը (n=281) ըստ պատասխան-ների տիպի**	**M ՆԽ Սպայկ/վրկ**	**M ԲՀԽ Սպայկ/վրկ**	**M ՀԽ Սպայկ/վրկ**
ՏՊ-ՀՏՊ	n=85 30,25%	8,14	21,62 ↑**2,6 x**	12,20 ↑**1,5 x**
ՀՏՊ	n=18 6,41%	12,87	12,85	18,97 ↑**1,5 x**
ՏՊ-ՀՏԴ	n=43 15,30%	7,10	27,18 ↑**3,8 x**	4,21 ↓**1,6 x**
ՏԴ-ՀՏԴ	n=75 26,69%	16,17	10,10 ↓**1,6 x**	12,00 ↓**1,3 x**
ՏԴ-ՀՏՊ	n=40 14,23%	14,02	6,44 ↓**2,2 x**	18,70 ↑**1,3 x**
Անռեակտիվ	n=20 7,12%	16,15	16.31	16.71

Ծանոթագրություն. ↑ և ↓ - հաճախականության բարձրացում և իջեցում

Տվյալ խմբում անռեակտիվ մոտոնեյրոնները ցուցաբերել են բարձր սպայկային ակտիվություն (16,15-16,71 սպայկ/վրկ): Ֆրուկտոզ+ճմլում խմբի հակակողմյա մոտոնեյրոններում տետանիկ պոտենցիացիան արտահայտված է 2,1 անգամ ինչպես ՏՊ-ՀՏՊ, այնպես էլ ՏՊ-ՀՏԴ պատասխան դրսևորող նեյրոններում: Հակակողմյա մոտոնեյրոններում տետանիկ դեպրեսիան ՏԴ-ՀՏԴ և ՏԴ-ՀՏՊ պատասխան դրսևորող մոտոնեյրոններում արտահայտված է համապատասխանաբար 2,1 և 2,3 անգամ (աղյուսակ 6): Ֆրուկտոզ+ճմլում խմբի հակակողմյա մոտոնեյրոններում գրանցվել է զգալի արտահայտված ՏԴ (որտեղ ՏԴ-ՀՏԴ պատասխանները գերակշռում են (38,97%) հակակողմյա մոտոնեյրոններից գրանցված այլ պատասխանների համեմատ)՝ ի տարբերություն համակողմյա մոտոնեյրոնների, ինչը վկայում է Ֆրուկտոզ+ճմլում խմբում սպրաուտինգի ենթարկված նոր կապերում դեպրեսիայի գերակայման մասին: Ծայրամասային նյարդի վնասումները պլաստիկ փոփոխություններ են առաջացնում ողնուղեղում, որն իր մեջ ներառում է դրդող և արգելակող սինապսային կապերի գործառութային փոփոխություններ նոր կապերի սպրաուտինգի միջոցով [Navarro X. et al., 2007]: Առնետների նստանյարդի ճմլումից հետո գործառութային վերականգնման երկարաձգումը առաջացնում է երկարատև փոփոխություններ հակադարձ արգելակող ուղիներում՝ մկանային ուժի կարգավորման նպատակով ավելացնելով ողնուղեղի մոտոնեյրոնների գործառույթը [Shu L. et al., 2011]:

Աղյուսակ 6

Պատասխանների տիպերի տոկոսային բաշխումը և միջին հաճախականութ-յունների արժեքները Ֆրուկտոզ+ճմլում խմբի հակակողմյա մոտոնեյրոնների համար:

Պատա-խանների տիպերը	**Տոկոսային բաշխումը և նեյրոնների թիվը** (n=136) **ըստ պատասխան-ների տիպի**	**M ՆԽ Սպյկ/վրկ**	**M ԲՀԽ Սպյկ/վրկ**	**M ՀԽ Սպյկ/վրկ**
ՏՊ-ՀՏՊ	n=31 22,79%	4,29	8,95 ↑**2,1 x**	6,21 ↑**1,4 x**
ՏՊ-ՀՏԴ	n=32 23,53%	6,18	13,32 ↑**2,1 x**	4,54 ↓**1,3 x**
ՏԴ-ՀՏԴ	n=53	11,38	5,26	5,96

	38,97%		↓**2,1 x**	↓**1,9 x**
ՏԴ-ՅՏՊ	n=17 12,5%	6,40	2,72 ↓**2,3 x**	8,84 ↑**1,4 x**
Անռեակտիվ	n=3 2,21%	1,73	2,92	1,67

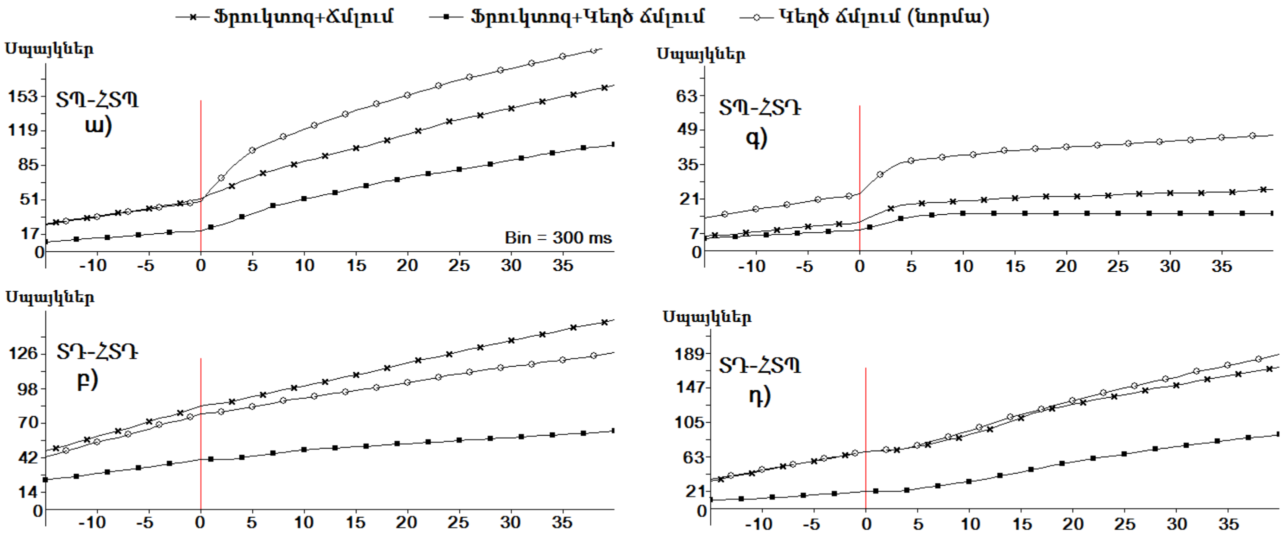
Ծանոթագրություն. ↑ և ↓ - հաճախականության բարձրացում և իջեցում

Ֆրուկտոզ+Կեղծ ճմլում և Կեղծ ճմլում (նորմա) խմբերում տետանիկ պոտենցիացիայի և դեպրեսիայի արտահայտվածության համեմատումը ի հայտ բերել.

- Ավելի արտահայտված տետանիկ պոտենցիացիա (7,4 անգամ) ՏՊ-ՅՏՊ պատասխան դրսևորող մոտոնեյրոններում նկատվում է Կեղծ ճմլում (նորմա) խմբում՝ համեմատած Ֆրուկտոզ+Կեղծ ճմլում խմբի նույն պատասխանների հետ (4,4 անգամ) (աղյուսակ 3, 4): Այս մոտոնեյրոնների մասնաբաժնային հարաբերակցությունը կազմում է 45,99%՝ Կեղծ ճմլում և 8,75%՝ Ֆրուկտոզ+Կեղծ ճմլում խմբերում: Տետանիկ պոտենցիացիան ՏՊ-ՅՏԴ պատասխան դրսևորող նեյրոններում նույնպես ավելի արտահայտված է Կեղծ ճմլում խմբում (5,1 անգամ)՝ համեմատած Ֆրուկտոզ+Կեղծ ճմլում խմբի նույն պատասխանների հետ (3,3 անգամ) (աղյուսակ 3, 4): Այս մոտոնեյրոնների մասնաբաժնային հարաբերակցությունը կազմում է 28,54%՝ Կեղծ ճմլում խմբում և 10,10%՝ Ֆրուկտոզ+Կեղծ ճմլում խմբում (աղյուսակ 3, 4):
- Առավել արտահայտված տետանիկ դեպրեսիա (7,2 անգամ) ՏԴ-ՅՏՊ պատասխան դրսևորող մոտոնեյրոններում Ֆրուկտոզ+Կեղծ ճմլում խմբում՝ համեմատած ՏԴ-ՅՏԴ պատասխան դրսևորող մոտոնեյրոնների հետ (6,4 անգամ) (աղյուսակ 4): Այդպիսի պատասխանները Կեղծ ճմլում խմբում արտահայտված են զգալիորեն ցածր, համապատասխանաբար 2,5 և 2,0 անգամ (աղյուսակ 3): Ֆրուկտոզ+Կեղծ ճմլում խմբում ՏԴ-ՅՏՊ պատասխան դրսևորող մոտոնեյրոնների մասնաբաժնային հարաբերակցությունը կազմում է 41,75%, իսկ Կեղծ ճմլում խմբում՝ 8,01%: ՏԴ-ՅՏԴ պատասխան դրսևորող մոտոնեյրոնները կազմում են համապատասխանաբար 29,97% և 17,45% (աղյուսակ 3, 4):

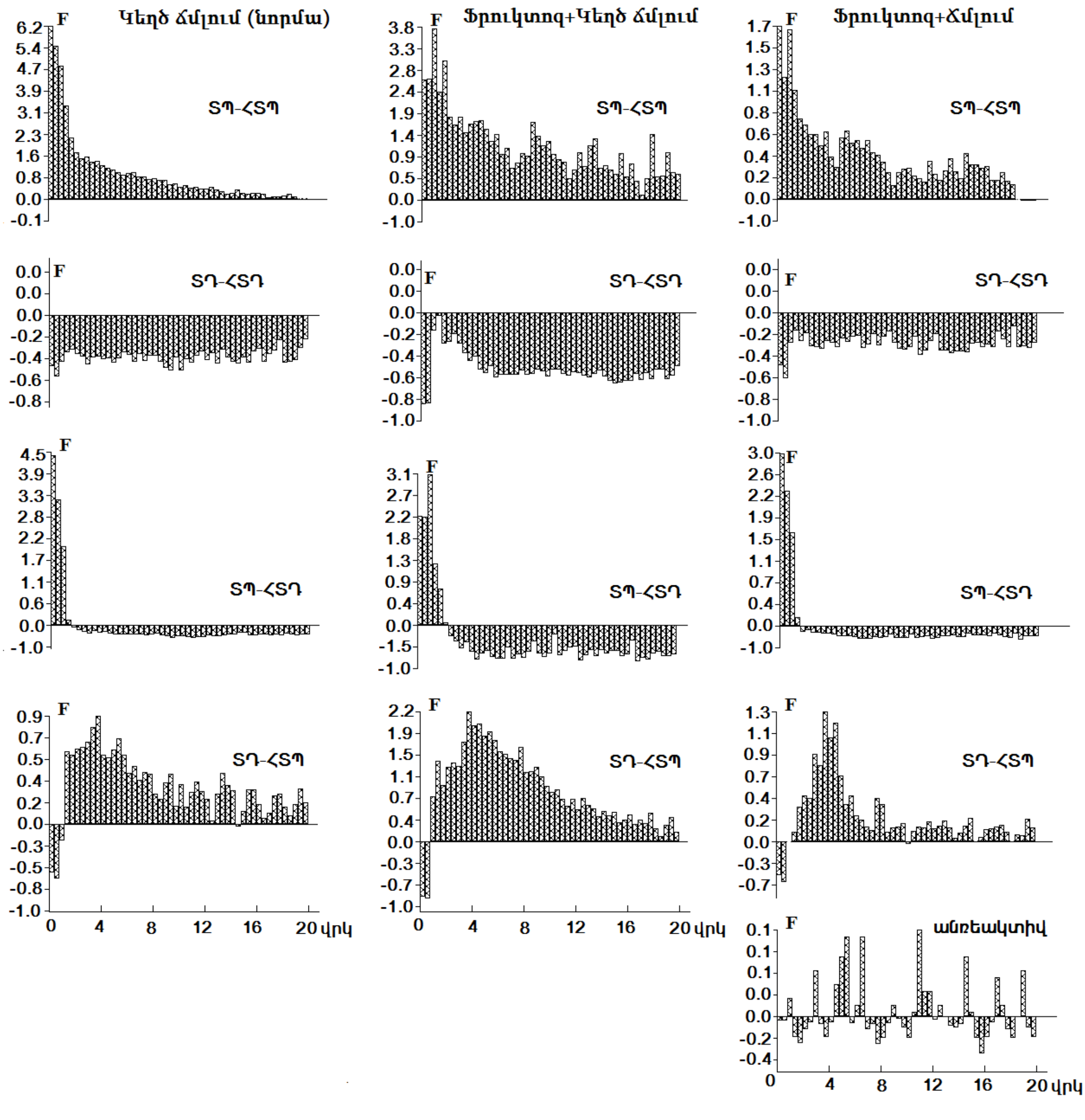
Միայն ՅՏՊ պատասխան դրսևորող նեյրոնները գրանցվել են Ֆրուկտոզ+Կեղծ ճմլում և Ֆրուկտոզ+Ճմլում խմբերում: Այս պատասխանների արտահայտվածությունը համապատասխան խմբերում կազմում է 2,8 (աղյուսակ 4) և 1,5 անգամ (աղյուսակ 5): Նշված պատասխանների մասնաբաժնային հարաբերակցությունը կազմում է 9,43% և 6,41% (աղյուսակ 4, 5):

Համաձայն միջինացված կումուլյատիվ հիստոգրամների (նկար 8ա)՝ ՏՊ-ՀՏՊ պատասխաններ ցուցաբերող մոտոնեյրոններում գրանցվել է միջինացված նախախթանային սպայկային ակտիվության միևնույն մակարդակ Ֆրուկտոզ+Ճմլում և Կեղծ ճմլում խմբերում, սակայն նույն կորերը հետխթանային ժամանակահատվածում տարբեր մակարդակի սպայկային ակտիվություն են դրսևորում՝ առավել ցածր Ֆրուկտոզ+Ճմլում խմբում: Ֆրուկտոզ+Կեղծ ճմլում խմբում նմանատիպ սպայկային ակտիվության մակարդակը զգալիորեն ցածր է, չնայած այն հանգամանքին, որ ՀՏՊ պատասխանները լավ արտահայտված են այդ խմբի շարժիչ նեյրոններում: ՏԴ-ՀՏԴ պատասխաններ դրսևորող շարժիչ նեյրոններում առավել ցածր սպայկային ակտիվության մակարդակ նույնպես գրանցվել է Ֆրուկտոզ+Կեղծ ճմլում խմբում (նկար 8բ): Ֆրուկտոզ+Ճմլում խմբում՝ ի համեմատ Կեղծ ճմլում խմբի այս պոպուլյացիայի նեյրոնների հետ, ՀՏԴ-ի թույլ արտահայտված լինելը մատնանշում է միևնույն նախախթանային մակարդակին հաջորդող ավելի բարձր հետխթանային սպայկային ակտիվությունը (նկար 8բ):



***Նկար* 8.** *ՏՊ-ՀՏՊ, ՏԴ-ՀՏԴ, ՏԴ-ՀՏՊ, ՏՊ-ՀՏԴ պատասխաններ դրսևորող շարժիչ նեյրոնների միջինացված կումուլյատիվ* *հիստոգրամները համեմատվող Ֆրուկտոզ+ճմլում, Ֆրուկտոզ+Կեղծ ճմլում և Կեղծ ճմլում (նորմա) խմբերում:*

ՏՊ-ՀՏԴ պատասխաններ դրսևորող շարժիչ նեյրոններում նույնպես ՀՏԴ-ն թույլ է արտահայտված Ֆրուկտոզ+ճմլում խմբում՝ հաշվի առնելով Ֆրուկտոզ+Կեղծ ճմլում խմբի նմանատիպ պատասխան դրսևորող նեյրոնների գրեթե միևնույն նախախթանային մակարդակը (նկար 8գ): Նշվածների սպայկային ակտիվության մակարդակը զգալիորեն ցածր է Կեղծ ճմլում խմբի սպայկային ակտիվությունից:



Նկար 9. *ՏԴ-ՅՏԴ, ՏԴ-ՅՏԴ, ՏԴ-ՅՏԴ, ՏԴ-ՅՏԴ պատասխաններ դրսևորող շարժիչ նեյրոնների տարբերության հիստոգրամները Կեղծ ճմլում (նորմա), Ֆրուկտոզ+Կեղծ ճմլում և Ֆրուկտոզ+Ճմլում խմբերում: Տարբերության հիստոգրամը. F=N-n/n, որտեղ N-նախախթանային սպայկերի քանակն է, n-հետխթանային սպայկերի քանակն է, և եթե n=N, ապա F=0:*

Առանձնահատուկ է շարժիչ նեյրոնների ՏԴ-ՅՏԴ պատասխանների դրսևորումը (սրանք նվազագույնն են. 14,23%՝ Ֆրուկտոզ+Ճմլում և 8,01%՝ Կեղծ ճմլում խմբերում). գրանցվել է նախախթանային և հետխթանային սպայկային ակտիվության միևնույն միջին մակարդակ (նկար 8դ): Ֆրուկտոզ+Կեղծ ճմլում խմբում այդ տիպի պատասխանների միջինացված նախախթանային և հետխթանային սպայկային ակտիվության մակարդակները նվազագույնն են (նկար 8դ), սակայն հիշեցնենք առավել ագույն՝ 41,75% մասնաբաժնի ի հայտ գալը այս խմբում՝ ենթադրաբար փոխհատուցման նպատակով:

Այսպիսով, Ֆրուկտոզ+Ճմլում և Ֆրուկտոզ+Կեղծ ճմլում խմբերում ակնհայտ են և՛ ՏԴ-ՅՏԴ, և՛ ՏԴ-ՅՏԴ, և՛ ՏԴ-ՅՏԴ, և՛ ՏԴ-ՅՏԴ պատասխաններ դրսևորող նեյրոնների պոպուլյացիաների անոմալ կենսաէլեկտրական ցուցանիշները:

Միևնույն եզրահանգման ենք գալիս նաև դիտարկելով ՏԴ-ՅՏԴ, ՏԴ-ՅՏԴ, ՏԴ-ՅՏԴ, ՏԴ-ՅՏԴ պատասխաններ դրսևորող շարժիչ նեյրոնների տարբերության հիստոգրամները (նկար 9) Ֆրուկտոզ+Կեղծ ճմլում և Ֆրուկտոզ+Ճմլում խմբերում. F=N-n/n արժեքը նախախթանային և հետխթանային ժամանակահատվածներում մեծ է կամ փոքր Կեղծ ճմլում խմբի արժեքներից:

Իրականացված հետազոտության արդյունքները վկայում են այն մասին, որ նստանյարդի ճմլումը նյութափոխանակության խանգարումների՝ շաքարախտի պայմաններում բնութագրվում է ողնուղեղի մոտոնեյրոնների անոմալ սինապսային ակտիվությամբ և դրդող ու արգելակող պատասխանների հավասարակշռության խանգարումներով: Ընդհանուր առմամբ, Ֆրուկտոզ+Ճմլում խմբում ՅՏԴ և ՅՏԴ պատասխաններով մոտոնեյրոնների, ինչպես նաև անռեակտիվ միավորների մասնաբաժնի մեծացումը վկայում է ողնուղեղի ռեֆլեքսային աղեղի (մոտոնեյրոնների և ներդիր նեյրոնների ներգրավվածության ներքո) նյարդային շղթայի ոչ լիարժեքության մասին Ուոլլերյան դեգեներացիայի պայմաններում: Այսպիսով, առանձին նեյրոնների սպայկային ակտիվության արտաբջջային գրանցումը բացահայտեց անոմալ ակտիվության էլեկտրաֆիզիոլոգիական ցուցանիշներ. այն են՝ անռեակտիվ միավորների առկայություն և ԲՅԽ ժամանակահատվածի պատասխանների թույլ արտահայտվածություն, ինչպես նաև վնասված նյարդի հեռադիր մասի ԲՅԽ պայմաններում դրդող և արգելակող պատասխանների անհավասարակշռություն:

Գլյուկոզի նյութափոխանակության սորբիտոլային ուղու որոշ արգասիքներ հայտնաբերվել են ստրեպտոզոցինային շաքարախտով առնետների ծայրամասային նյարդերում և ողնուղեղում [Ward J. et al., 1972]: Մյուս կողմից, աքսոնի դեգեներացիայի ժամանակ սնուցող գործոնների և նյարդային վերջույթներում միջնորդանյութերի արտազատման համար անհրաժեշտ նյութերի աքսոնային փոխադրման խանգարումները նպաստում են նեյրոնների և նյարդավորվող հյուսվածքների դիստրոֆիկ փոփոխությունների զարգացմանը և սինապսային գործընթացների խանգարմանը: Նեյրոնի այդպիսի ախտաբանությունը արտահայտվում է դրդելիության փոխանցման խանգարումներով ինչպես դիաբետիկ կենդանիների [Preston G., 1967], այնպես էլ մարդկանց մոտ [Gilliatt R., 1966]: Նեյրոնի ախտաբանության մեջ կարևոր դեր են կատարում ներբջջային կառուցվածքային հոմեոստազի խանգարումները: Նորմայում ներբջջային կառուցվածքների և նեյրոնային թաղանթների քայքայման գործընթացները հավասարակշռվում են իրենց թարմացման և ռեգեներացիայի գործընթացներով:

Էլեկտրաֆիզիոլոգիական փորձերը հաստատում են, որ AMPA/NMDA ընկալիչների հարաբերակցության բարձրացումը կորելացվում է դենդրիտների ճշգրիտ աճի հետ [Ripley B. et al., 2011]: Միևնույն ժամանակ, հայտնի է, որ աքսոնների պակասեցումը, շղթաների մաքրումը (ռաֆինացումը), դենդրիտների և աքսոնների վերամոդելավորումը Ուոլլերյան դեգեներացիայի ժամանակ կարևոր են ողնուղեղի շղթաների ձևավորման համար [Riccomagno

M., Kolodkin A., 2015]: Այս փաստերի հետ մեկտեղ հաշվի առնելով, որ դիաբետի ժամանակ AMPA ընկալիչների քանակը շատանում է [Vaithianathan T. et al., 2003], կարելի է ենթադրել, որ շղթաների օպտիմալ աշխատանքը ձևավորող ռեգրեսիվ գործառույթները` աքսոնների պակասեցումը, շղթաների մաքրումը, դիաբետի ժամանակ ինչ-որ չափով ընթանում են ավելի բարենպաստ միջավայրում, ինչի արդյունքում արձանագրում ենք բնականոն պայմաններից էլ վաղ գործառութային (շարժողական) բարելավում` թեև ժամանակավոր (տրանզիտոր):

Շարժողական խանգարումների վերջնական պատճառը վնասման դեպքում հանդիսանում է նեյրոնների դեգեներացիան [Farooqui A., 2010] և սինապսների կորուստը [Wishart T. et al., 2006], իսկ վերջնական արդյունք կարող են լինել աքսոնային ոչ գործառութային միավորները, որոնք էլ, ըստ երևույթին, որոշում են ողնուղեղում անռեակտիվ մոտոնեյրոնների մեծ մասնաբաժինը, ինչպես նաև ճմլումից 30 օր անց վնասված նստանյարդի հեռադիր մասի ԲՅԽ-ին տրվող պատասխանների արտահայտվածության նվազումը մեր կողմից ստացված տվյալներում:

3.3. Ստևիոզիդի ազդեցությունը առողջ և վնասված վերջույթների զգայական և շարժողական գործառույթների դինամիկայի վրա նստանյարդի միակողմանի ճմլումից հետո դիետիկ ֆրուկտոզով հարուցված շաքարախտի պայմաններում:

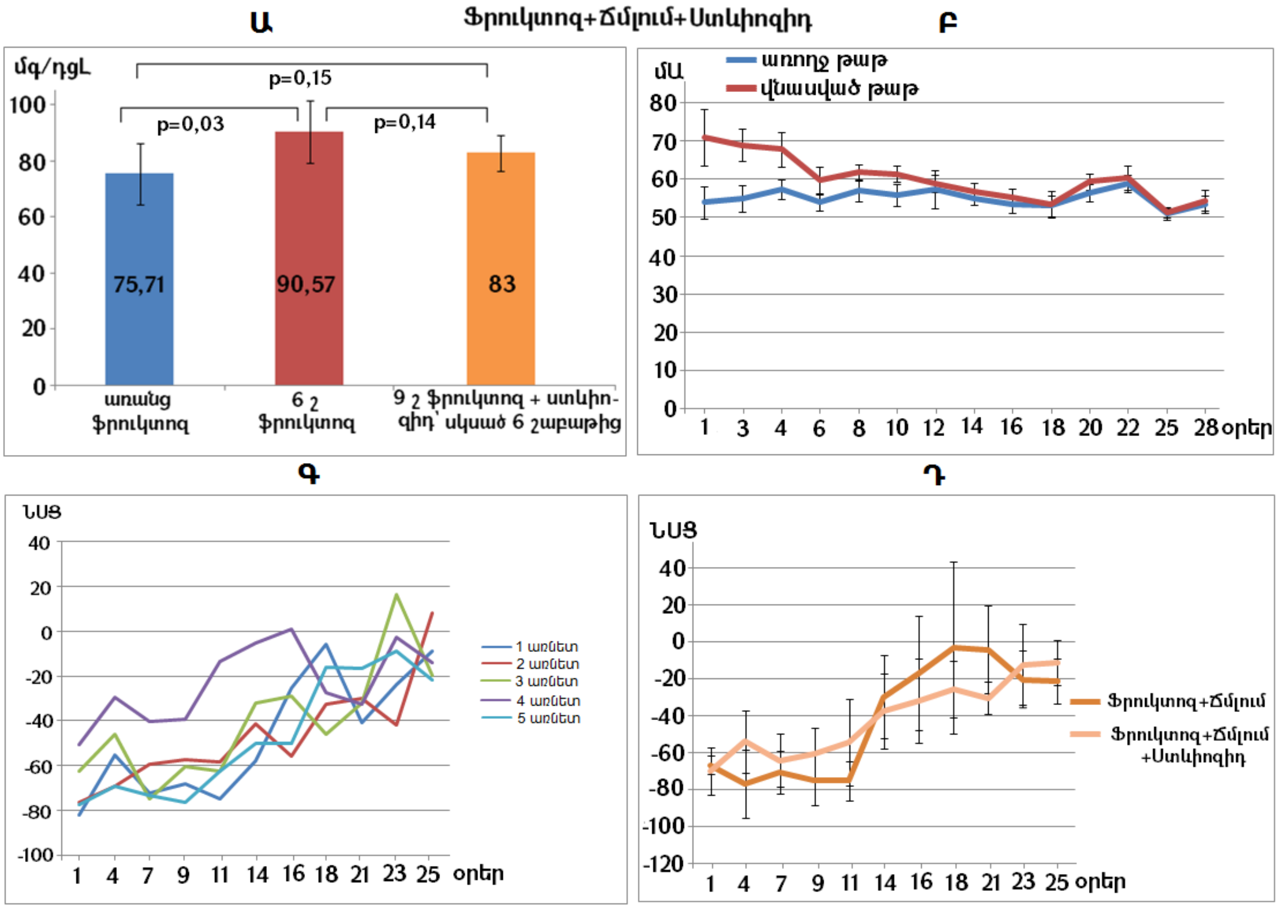
Տվյալ հետազոտության նպատակն է եղել ֆրուկտոզով հարստացված սնունդ և Stevia rebaudiana-ի թուրմից ստացված ստևիոզիդ ստացող առնետների մոտ գնահատել վնասված նստանյարդի զգայական (ծալման ռեֆլեքսի թեստ) և շարժողական (ՆՍՑ) գործառույթների վերականգնման աստիճանը, ինչպես նաև վնասված նյարդի հեռադիր մասի ԲՅԽ-ով հարուցված ողնուղեղի համակողմյա և հակակողմյա մոտոնեյրոնների պատասխանների էլեկտրաֆիզիոլոգիական ցուցանիշները:

Գլյուկոզի պարունակությունը արյան պլազմայում:

Ֆրուկտոզ+Ճմլում+Ստևիոզիդ խմբում 7 առնետի մոտ գլյուկոզի նախնական մակարդակը պլազմայում կազմել է 75,71±11 մգ/դլ, ֆրուկտոզի ընդունումից 6 շաբաթ անց՝ 90,57±11,18 (P=0,03), իսկ 9 շաբաթ անց, ներառյալ նաև 3 շաբաթվա ընթացքում ստևիոզիդի ներարկումը՝ 83±6,27 մգ/դլ (P=0,15) (նկար 10Ա):

Ձգայական գործառույթի վերականգնում:

Ֆրուկտոզ+Ճմլում+Ստևիոզիդ խմբում (նկար 10Բ) նստանյարդի վնասումից 1 օր անց ծալման ռեֆլեքս առաջացնող հոսանքի մեծության միջինացված ցուցանիշները առողջ վերջույթի համար կազմել է 54±4,2 մԱ, իսկ վնասվածի համար՝ 71±7,4 մԱ (P=0,002): Ճմլումից 6 օր անց նկատվել է ծալման ռեֆլեքս առաջացնող հոսանքի մեծության պարամետրերի ակնհայտ հավասարեցում. առողջ վերջույթում 54±2,2 մԱ, իսկ վնասված վերջույթում՝ 60±3,5 մԱ (P=0,012): 12-րդ օրը ծալման ռեֆլեքս առաջացնող հոսանքի մեծության ցուցանիշները գրեթե հավասարվել են և կազմել 57,5±5 մԱ՝ առողջ և 59±2,2 մԱ՝ վնասված վերջույթում (P=0,56):



Նկար 10. *Ա. Գլյուկոզի պարունակության միջինացված արժեքները (միջին±SD) արյան պլազմայում: Բ. Ծալման ռեֆլեքս առաջացնող հոսանքի մեծության միջինացված արժեքները (միջին±SD) առողջ և վնասված վերջույթներում Ֆրուկտոզ+Ճմլում+Ստևիոզիդ խմբերում հետվիրահատական 1-28 օրերի ընթացքում: Գ. ՆՍՑ-ն Ֆրուկտոզ+Ճմլում+Ստևիոզիդ խմբի 5 առնետների համար: Դ. ՆՍՑ-ի միջինացված ցուցանիշները (միջին±SD) Ֆրուկտոզ+Ճմլում և Ֆրուկտոզ+Ճմլում+Ստևիոզիդ խմբերում. ՆՍՑ=0 նախավիրահատական ցուցանիշն է կամ առողջ և վնասված թաթերի միջև տարբերության բացակայությունը:*

Հետվիրահատական օրերին ծալման ռեֆլեքս առաջացնող հոսանքի մեծության գրեթե հավասարված ցուցանիշները անփոփոխ կերպով պահպանվել են մինչև հետվիրահատական 28-րդ օրը. համապատասխանաբար 53,5±2,2 մԱ առողջ և 54,5±2,7 մԱ վնասված (P=0,54) վերջույթներում: Այսպիսով, Ֆրուկտոզ+Ճմլում+Ստևիոզիդ խմբում ցույց է տրվել վնասված վերջույթի զգայական գործառույթի արագացված վերականգնում ճմլում-վնասումից արդեն իսկ 12 օր անց:

Շարժողական գործառույթի վերականգնում:

Համաձայն Ֆրուկտոզ+Ճմլում+Ստևիոզիդ խմբի ՆՍՑ-ի միջինացված ցուցանիշների՝ առկա է շարժողական գործառույթի վատթարացում առաջին իսկ օրից (ՆՍՑ=-69,90±12,90; P=0,36), որը պահպանվում է մինչև 7-րդ օրը (ՆՍՑ= -64,10±14,60; P=0,11) (նկար 10Դ): Այնուհետև, Ֆրուկտոզ+Ճմլում+Ստևիոզիդ խմբում նկատվել է աստիճանական կայուն վերականգնում, և, եթե 14-րդ օրը ՆՍՑ= -37,40±20,30 (P=0,59), իսկ 18-րդ օրը՝ ՆՍՑ=-25,60±15,30 (P=0,99) (նկար 10Դ), ապա հաջորդող 21-25 օրերի ընթացքում գրանցվել է գործառութային զգալի սրընթաց բարելավում, և 25-րդ օրը ՆՍՑ=-11,20±12,10; P=0,39) (նկար 10Դ): Այսպիսով, եթե Ֆրուկտոզ+Ճմլում խմբում հայտնաբերել ենք նստանյարդի շարժողական գործառույթի ցուցանիշների մասնակի վերականգնում նստանյարդի ճմլումից 18 օր անց, սակայն նաև հետագա վատթարացման միտում՝ սկսած 21-րդ օրից, ապա Ֆրուկտոզ+Ճմլում+Ստևիոզիդ խմբում ստատիկ շարժողական գործառույթի ցուցանիշները վկայում են կայուն հավասարաչափ վերականգնման դինամիկայի մասին՝ սկսած 7-րդ օրից մինչև ճմլումից 25 օր անց:

3.4. Ստևիոզիդի ազդեցությունը ողնուղեղի շարժիչ նեյրոնների կենսաէլեկտրական ցուցանիշների վրա նստանյարդի միակողմանի ճմլումից հետո դիետիկ ֆրուկտոզով հարուցված շաքարախտի պայմաններում:

Ֆրուկտոզ+Ճմլում+Ստևիոզիդ խմբում նստանյարդի ճմլումից 30 օր անց վնասված նստանյարդի հեռադիր բաժնի ԲՀԽ պայմաններում ողնուղեղի մոտոնեյրոնների ակտիվության էլեկտրաֆիզիոլոգիական ուսումնասիրության արդյունքում գրանցվել է 296 համակողմյա և 63 հակակողմյա մոտոնեյրոն:

Համաձայն մանրակրկիտ վերլուծության՝ Ֆրուկտոզ+Կեղծ ճմլում խմբում գերակշռող մասնաբաժին են կազմում (41,75%) ՏԴ-ՀՏՊ պատասխաններ դրսևորող նեյրոնները: ԲՀԽ ժամանակահատվածի պատասխանները՝ թե՛ պոտենցիացիան, թե՛ դեպրեսիան առավել արտահայտված են՝ (15,72:3,54=4,4↑անգամ, 15,29:4,63=3,3↑անգամ, 10,10:1,56=6,5↓անգամ և 4,36:1,31=3,3↓անգամ)՝ համեմատած Ֆրուկտոզ+Ճմլում խմբի հետ (2,62:8,14=2,7↑, 27,18:7,10=3,8↑, 16,17:10,10=1,6↓, 14,02:6,44=2,2↓): Ֆրուկտոզ+Կեղծ ճմլում խմբի բոլոր տիպի պատասխաններ դրսևորող նեյրոններում ֆոնային ակտիվությունը ցածր է և բացակայում են անռեակտիվ միավորները (աղյուսակ 4):

Ֆրուկտոզ+Ճմլում խմբում տետանիկ պոտենցիացիան ԲՀԽ-ի ժամանակ ՏՊ-ՀՏՊ պատասխաններ դրսևորող համակողմյա մոտոնեյրոններում արտահայտված է 2,6 անգամ (21,62:8,14 սպայկ/վրկ), իսկ ՏՊ-ՀՏԴ պատասխաններ դրսևորող նեյրոններում՝ 3,8 անգամ (27,18:7,10 սպայկ/վրկ) (աղյուսակ 5): Ֆրուկտոզ+Ճմլում խմբի հակակողմյա մոտոնեյրոններում տետանիկ պոտենցիացիան ինչպես ՏՊ-ՀՏՊ, այնպես էլ ՏՊ-ՀՏԴ պատասխաններ դրսևորող նեյրոններում արտահայտված է 2,1 անգամ: ՏԴ-ՀՏԴ և ՏԴ-ՀՏՊ պատասխաններ դրսևորող հակակողմյա մոտոնեյրոններում տետանիկ պոտենցիացիան արտահայտված է համապատասխանաբար 2,1 և 2,3 անգամ (աղյուսակ 6):

Ֆրուկտոզ+Ճմլում+Ստևիոզիդ խմբում (աղյուսակ 7) ՏՊ-ՀՏՊ պատասխաններ դրսևորող նեյրոնների տոկոսային մասնաբաժինը գերակշռող է (36,49%) և նրանցում գրանցվել է լավ արտահայտված տետանիկ պոտենցիացիա (25,30:5,16=4,9↑ անգամ): Առհասարակ, այս խմբի ԲՀԽ ժամանակահատվածի պատասխանները բարձր են Ֆրուկտոզ+Ճմլում խմբի ցուցանիշներից, իսկ անռեակտիվ նեյրոնների թիվը կազմում է 2,36%՝ համեմատած Ֆրուկտոզ+Ճմլում խմբի 7,2%-ի հետ: Ֆրուկտոզ+Ճմլում +Ստևիոզիդ խմբում հակակողմյա մոտոնեյրոններում տետանիկ պոտենցիացիան ՏՊ-ՀՏՊ պատասխաններ դրսևորող նեյրոններում արտահայտված է 2,4 անգամ (5,25:2,22 սպայկ/վրկ), իսկ ՏՊ-ՀՏԴ պատասխաններ դրսևորող նեյրոններում՝ 2,5 անգամ (7,25:2,91 սպայկ/վրկ): Հակակողմյա մոտոնեյրոններում տետանիկ դեպրեսիան ՏԴ-ՀՏԴ և ՏԴ-ՀՏՊ պատասխաններ դրսևորող մոտոնեյրոններում արտահայտված են համապատասխանաբար 2,7 (10,96:4 սպայկ/վրկ) և 2 անգամ (5,52:2,70 սպայկ/վրկ) (աղյուսակ 8):

Աղյուսակ 7

Պատասխանների տիպերի տոկոսային բաշխումը և միջին հաճախականությունների արժեքները Ֆրուկտոզ+Ճմլում+Ստևիոզիդ խմբի համակողմյա մոտոնեյրոնների համար:

Պատա-խանների տիպերը	**Տոկոսային բաշխումը և նեյրոնների թիվը (n=296) ըստ պատասխան-ների տիպի**	**M ՆԽ Սպայկ/վրկ**	**M ԲՀԽ Սպայկ/վրկ**	**M ՀԽ Սպայկ/վրկ**
ՏՊ-ՀՏՊ	n=108 36,49%	5,16	25,30 ↑**4,9 x**	8,67 ↑**1,7 x**
ՏՊ	n=17 5,74%	2,07	24,47 **11,8**↑ **x**	2,05
ՀՏՊ	n=5 1,69%	1,37	2,07	12,60 ↑**9,2 x**
ՏՊ-ՀՏԴ	n=65 21,96 %	5,22	22,74 ↑**4,4 x**	2,24 ↓**2,3 x**
ՏԴ-ՀՏԴ	n=41 13,85 %	10,15	4,22 ↓**2,4 x**	6,60 ↓**1,5 x**
ՏԴ	n=12 4,05 %	8,67	3,83 ↓**2,3 x**	8,80

ՀՏԴ	n=11 3,72%	12,93	13,18	9,04 ↓**1,4 x**
ՏԴ-ՀՏՊ	n=30 10,14 %	6,91	3,80 ↓**1,8 x**	10,10 ↑**1,5 x**
Անռեակտիվ	n=7 2,36 %	10,19	11,29	10,31

Ծանոթագրություն. ↑ և ↓ - հաճախականության բարձրացում և իջեցում

Կեղծ ճմլում խմբում գերակշռում են ՏՊ-ՀՏՊ պատասխաններ դրսևորող նեյրոնները (45,99%) և առավել արտահայտված է ԲՀԽ ժամանակահատվածի պոտենցիացիան (↑7,4 անգամ և ↑5,1 անգամ)` համեմատած Ֆրուկտոզ+Կեղծ ճմլում և Ֆրուկտոզ+Ճմլում խմբերում այդ նույն պատասխանների հետ: ՏԴ պատասխանները արտահայտված են ↓2,0 անգամ և ↓2,5 անգամ, ինչը զիջում է Ֆրուկտոզ+Կեղծ ճմլում խմբի այդպիսի պատասխաններին, սակայն դա պայմանավորված է այդ նեյրոնների բարձր ֆոնային ակտիվությամբ` 16,59 և 15,22 սպայկ/վրկ:

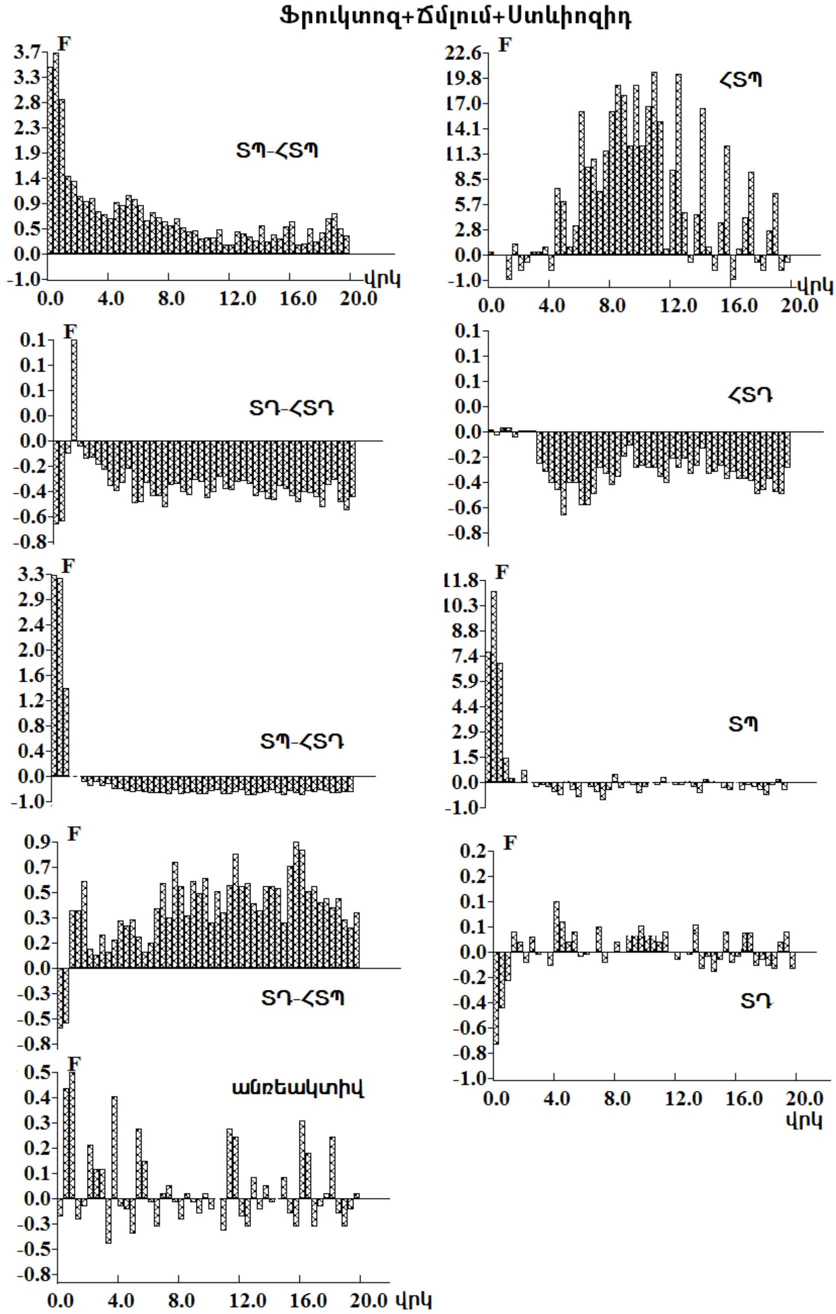
Աղյուսակ 8

Պատասխանների տիպերի տոկոսային բաշխումը և միջին հաճախականությունների արժեքները Ֆրուկտոզ+Ճմլում+Ստևիոզիդ խմբի հակակողմյա մոտոնեյրոնների համար:

Պատաս-խանների տիպերը	**Տոկոսային բաշխումը և նեյրոնների թիվը (n=63) ըստ պատասխան-ների տիպի**	**M ՆԽ Սպայկ/վրկ**	**M ԲՀԽ Սպայկ/վրկ**	**M ՀԽ Սպայկ/վրկ**
ՏՊ-ՀՏՊ	n=8 12,70 %	2,22	5,25 ↑**2,4 x**	4,58 ↑**2,1 x**
ՏՊ-ՀՏԴ	n=4 6,35 %	2,91	7,25 ↑**2,5 x**	1,30 ↓**2,2 x**
ՏԴ-ՀՏԴ	n=21 33,33 %	10,96	4,00 ↓**2,7 x**	5,14 ↓**2,1 x**
ՏԴ	n=2 3,17 %	6,15	0,50 ↓**12,3 x**	6,74
ՏԴ-ՀՏՊ	n=23 36,51 %	5,52	2,70 ↓**2,0 x**	7,84 ↑**1,4 x**
Անռեակտիվ	n=5 7,94 %	0,66	0,60	0,69

Ծանոթագրություն. ↑ և ↓ - հաճախականության բարձրացում և իջեցում

Համեմատելով ՏՊ-ՀՏՊ, ՏԴ-ՀՏԴ, ՏԴ-ՀՏՊ, ՏՊ-ՀՏԴ պատասխաններ դրսևորող համակողմյա շարժիչ նեյրոնների տարբերության հիստոգրամները Ֆրուկտոզ+Ճմլում+Ստևիոզիդ (նկար 11) խմբում՝ եզրահանգում ենք, որ ՏՊ-ՀՏՊ պատասխաններ դրսևորող համակողմյա շարժիչ նեյրոններում ՏՊ-ն առավել, իսկ ՀՏՊ-ն համանման է արտահայտված՝ համեմատած Ֆրուկտոզ+Ճմլում խմբի հետ և գրեթե չի զիջում Ֆրուկտոզ+Կեղծ ճմլում խմբի այդ տեսակի պատասխանների արժեքներին (նկար 9): ՏԴ-ՀՏԴ պատասխաններ դրսևորող համակողմյա շարժիչ մոտոնեյրոններում տարբերության հիստոգրամների F=N-n/n արժեքը հետխթանային ժամանակահատվածում համապատասխանում է Ֆրուկտոզ+Կեղծ ճմլում խմբի այդպիսի արժեքին (նկար 9):



***Նկար* 11.** *ՏՊ-ՀՏՊ, ՏԴ-ՀՏԴ, ՏԴ-ՀՏՊ, ՏՊ-ՀՏԴ, ՀՏՊ, ՀՏԴ, ՏՊ, ՏԴ պատասխաններ դրսևորող և անռեակտիվ համակողմյա շարժիչ նեյրոնների տարբերության կամ մնացորդային հիստոգրամները Ֆրուկտոզ+Ճմլում+Ստևիոզիդ խմբերում. F=N-n/n, որտեղ N-նախախթանային սպայկերի քանակն է, n-հետխթանային սպայկերի քանակն է, և եթե n=N, ապա F=0:*

ՏՊ-ՀՏԴ պատասխաններ դրսևորող նեյրոններում F-ի արժեքը խթանային ժամանակահատվածում` մեծ, իսկ հետխթանայինում փոքր է` համեմատած Ֆրուկտոզ+Կեղծ ճմլում խմբի հետ (նկար 9), սակայն, հավանաբար ադապտացման կարգով ստևիոզիդի ազդեցության ներքո գրանցվել են բավականին արտահայտված միայն ՀՏԴ պատասխաններ դրսևորող համակողմյա շարժիչ մոտոնեյրոններ (նկար 11): Ֆրուկտոզ+Ճմլում+Ստևիոզիդ խմբում ՏԴ-ՀՏՊ պատասխաններ դրսևորող նեյրոններում սպայկային ակտիվությունը հետխթանային ժամանակահատվածում առավել արտահայտված է Ֆրուկտոզ+Ճմլում խմբից. այստեղ գրանցվել են նաև միայն բարձր ՀՏՊ (F=19,8) դրսևորող միավորներ (նկար 11): Վերլուծության արդյունքում եզրակացնում ենք, որ ստևիոզիդ ստացած կենդանիների մոտ դրդիչ պատասխաններ դրսևորող համակողմյա շարժիչ նեյրոնները գերակայում են և՛ քանակապես, և՛ որակապես:

Եթե ՏՊ-ՀՏՊ պատասխանները գերակշռում են Կեղծ ճմլում խմբում (45,99%), իսկ ՏԴ-ՀՏՊ պատասխանները՝ Ֆրուկտոզ+Կեղծ ճմլում խմբում (41,75%), ապա ՏԴ-ՀՏԴ պատասխանները համեմատաբար հավասարաչափ են բաշխված (17,45%-32,84%) բոլոր խմբերում, ինչը վկայում է այդ տիպի պատասխաններ դրսևորող նեյրոնների առավել կայուն և կենսունակ վիճակի մասին: Ֆրուկտոզ+Ճմլում+Ստևիոզիդ խմբում հակակողմյա մոտոնեյրոններում գերակշռել են ՏԴ-ՀՏՊ և ՏԴ-ՀՏԴ պատասխաններ դրսևորող միավորները: Ուշագրավ է այն փաստը, որ եթե Ֆրուկտոզ+Ճմլում 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 հակակողմյայի (7,94%) (աղյուսակ 7), ինչը փաստում է ճմլումի հետևանք հանդիսացող ներողնուղեղային աքսոնային լատերալ սպրաուտինգի և ստևիոզիդի ազդեցության ներքո դրականխարգելման մասին:

Ծայրամասային նյարդերի վնասումները պլաստիկ փոփոխություններ են առաջացնում ողնուղեղում, որոնք իրենց մեջ ներառում են դրդող և արգելակող սինապսային կապերի գործառութային փոփոխություններ, նոր կապերի ձևավորում և զգայական ու շարժողական կենտրոնական քարտեզների վերակազմավորում [Navarro X. et al., 2007]: Նյարդի ինքնաբուխ վերականգնման գլխավոր թերություններից են շարժողական և զգայական աքսոնների վերաճի ընթացքում սպեցիֆիկ ուղիներով թիրախավորված վերանյարդավորումը [Allodi I. et al., 2012]: Նստանյարդը խառը գործառույթով նյարդ է՝ կազմված զգայական և շարժողական նեյրոնների աքսոններից: Առնետների ողնուղեղի գոտկային L3–L6 հատվածները պարունակում են նստանյարդի շարժիչ միավորներ [Swett J. et al., 1986]: Կրծողների մոտ ծայրամասային նյարդի վնասման առավել տարածված մոդելներից է նստանյարդի ճմլումը՝ աքսոնոտմեզիսը [Magill C. et al., 2007], որի հետևանքով շվանյան բջիջների միելինազրկումը և պրոլիֆերացիան առաջացնում են իոնային անցուղիների ակտիվության էական փոփոխություններ և ազդակների փոխանցման խանգարումներ [Mert T. et al., 2005], որոնցով էլ, ըստ երևույթին, պայմանավորված է ողնուղեղի անռեակտիվ մոտոնեյրոնների մասնաբաժնի աճը ճմլում-վնասումից 30 օր անց, ինչպես նաև նրանցում պատասխանների արտահայտվածության նվազումը վնասված նստանյարդի ծայրամասային բաժնի ԲՀԽ պայմաններում: Ֆրուկտոզ+Ճմլում խմբում հակակողմյա մոտոնեյրոններում, ի տարբերություն համակողմյա մոտոնեյրոնների, առավել շատ գրանցվել են ՏԴ պատասխաններ. ընդ որում՝ ՏԴ-ՀՏԴ պատասխանները (38,97%) գերիշխում են գրանցված բոլոր պատասխաններին՝ մատնանշելով արգելակման գերակայությունը ճյուղավորվող նոր կապերում:

Գնահատելով ստևիոզիդի նյարդապաշտպան ազդեցության էլեկտրաֆիզիոլոգիական պարամետրերը՝ նշենք, որ Ֆրուկտոզ+Ճմլում+Ստևիոզիդ խմբում ՏԴ պատասխաններն առավել արտահայտված են հակակողմյա մոտոնեյրոններում (12,3↓, 2,7↓ և 2↓ անգամ)՝ ի համեմատ համակողմյա մոտոնեյրոնների այդպիսի պատասխանների (2,3↓, 2,4↓ և 1,8↓ անգամ): Ֆրուկտոզ+Ճմլում+Ստևիոզիդ խմբի հակակողմյա մոտոնեյրոններում գրանցվել են ավելի պակաս արտահայտված ՏՊ պատասխաններ (2,5↑, 2,4↑ անգամ)՝ համեմատած համակողմյա մոտոնեյրոնների (11,8↑, 4,4↑ և 4,9↑ անգամ) հետ, ինչը մատնանշում է համակողմյա մոտոնեյրոնների սինապսային փոխանցման դրական հարմարողական փոփոխությունների մասին: Ֆրուկտոզ+Ճմլում+Ստևիոզիդ խմբում համակողմյա մոտոնեյրոնների ՏՊ պատասխանները (36,49+5,47+21,96=63,92%) գերակշռել են ՏԴ պատասխանների (13,85+4,05+10,14=28,04%) նկատմամբ՝ նշված պարամետրերը մոտեցնելով նորմային (Կեղծ ճմլում խմբին): Ինչպես նաև նկատվել է համակողմյա մոտոնեյրոնների պատասխանների տիպերի զանազանության ավելացում (ՏՊ-ՀՏՊ, ՏՊ-ՀՏԴ, ՏԴ-ՀՏԴ, ՏԴ-ՀՏՊ, ՀՏՊ, ՀՏԴ, ՏՊ, ՏԴ), ինչը, հավանաբար, ապացուցում է կարճաժամկետ սինապսային պլաստիկության մեխանիզմների ձևավորման գործում ստևիոզիդի կարգավորող դերը:

Բավականաչափ ապացույցներ են կուտակվել ինչպես ծայրամասային, այնպես էլ կենտրոնական նյարդախտաբանական գործառույթների վերականգնման վրա վաղ բորբոքային գործընթացների ճնշող ազդեցության մասին: Մասնավորապես ուսումնասիրված է բորբոքային TNF-α/NF-κB առանցքի դերը ճմլում-վնասմանը հաջորդող գործընթացների ժամանակ. բացահայտվել է ԴՆԹ-ին առնչվող NF-κB-ի ակտիվության զգալի մեծացում առնետների նստանյարդի ճմլման մասում՝ վնասումից 6 ժամ անց [Smith D. et al., 2009]: TNF-α-ն շվանյան բջիջներում միջնորդավորում է վնասումով խթանված NF-κB/ԴՆԹ կապը և արգելակում է աքսոնի աճը (սպրաուտինգը) վնասումից հետո: Ծայրամասային նյարդի վնասումից հետո վաղ դեգեներատիվ ախտաբանության ժամանակ TNF-α-ն կարևոր դեր է կատարում ինչպես կենտրոնական, այնպես էլ ծայրամասային հատվածներում [Schäfers M. et al., 2002]:

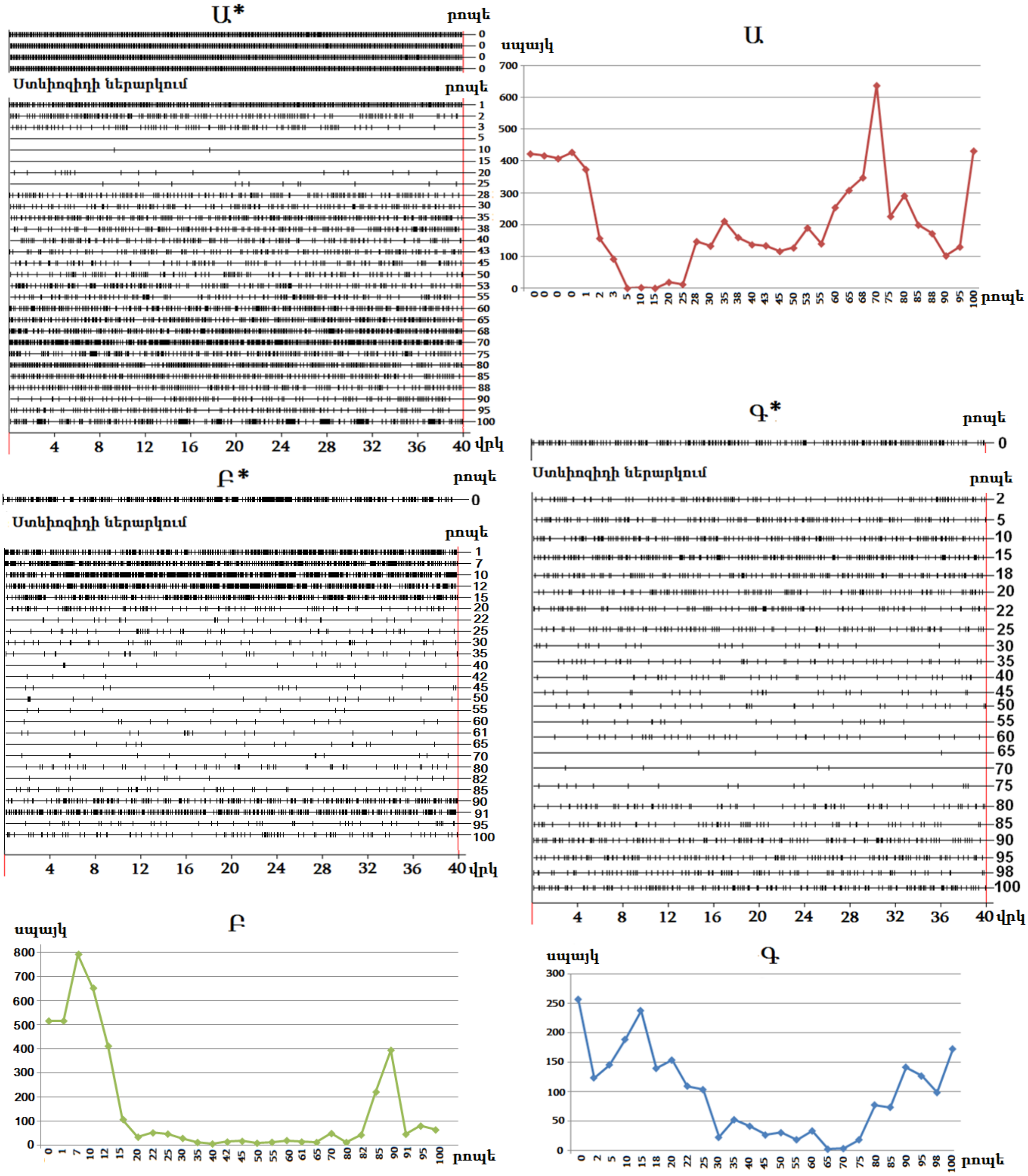
Ստևիոզիդը հայտնի է հակաբորբոքային ակտիվությամբ [Mohd-Radzman N. et al., 2013], որը, հավանաբար, որոշիչ դեր է ունեցել մեր մոդելում թե՛ նյարդաբջիջների և նյարդաթելերի, թե՛ շաքարի և ինսուլինի մետաբոլիզմի կարգավորման հարցերում: Բավական է նշել, որ ստևիոզիդը նվազեցնում է ինսուլինային ռեզիստենտականությունը հյուսվածքներում բորբոքման նվազեցման ճանապարհով՝ TNFα-ի կարգավորման միջոցով [Wang Z. et al., 2012]: Բացի այդ, երկրորդ տիպի դիաբետով առնետների մոտ ստևիոզիդը դրսևորում է ինսուլինաթրոպ և գլյուկագոնաստատիկ ազդեցություններ՝ ինսուլինի հյութազատությունը բարձրացնելու և միաժամանակ գլյուկագոնի սեկրեցիան ճնշելու միջոցով [Jeppesen P. et al., 2002]: Ստևիոզիդի ակտիվության թիրախների բազմազանությունը դարձնում է այն շահավետ հեռանկարային միջոց դիաբետի ժամանակ վնասված նստանյարդի գործառութային վերականգնումը արագացնելու գործընթացում:

3.5. Ողնուղեղի միայնակ մոտոնեյրոնների ակտիվության փոփոխությունների դինամիկայի ուսումնասիրությունը ստևիոզիդի միանվագ համակարգային ազդեցության պայմաններում:

Այս հետազոտության նպատակն է եղել առնետների ողնուղեղի մոտոնեյրոնների սինապսային ակտիվության փոփոխությունների դինամիկայի գնահատումը Stevia rebaudiana-ի տերևներից առանձնացված կենսաբանական ակտիվ բաղադրիչ ստևիոզիդի ներմկանային ներարկումից (ն/մ 2 մգ/կգ) հետո ֆրուկտոզի ինտենսիվ օգտագործմամբ առաջացած նյութափոխանակության խանգարումների պայմաններում:

Հետազոտվել են ստևիոզիդի միանվագ ներմկանային ներարկման ազդեցությունների էլեկտրաֆիզիոլոգիական ցուցանիշները ողնուղեղի առանձին մոտոնեյրոններում (n=6): Ֆոնային սպայկային ակտիվության գրանցումը իրականացվել է մինչև ստևիոզիդի միանվագ ներարկումը և ներարկումից հետո 1-100 րոպեների ընթացքում: Ներկայացված է (նկար 12Ա) ողնուղեղի միայնակ մոտոնեյրոնից գրանցված սպայկերի քանակի փոփոխության դինամիկայի կորը (0-100 րոպե) ստևիոզիդի ներմկանային ներարկումից հետո:

Նախնական վիճակում (0 րոպե կամ ստևիոզիդի ներարկումից անմիջապես առաջ) գրանցվել է միջինում 419 սպայկ: 1-5 րոպեների ընթացքում գրանցվել է սպայկային ակտիվության աստիճանական նվազում (374 սպայկ 1-ին րոպեին, 0 սպայկ 5-րդ րոպեին) և այդ նվազած սպայկային ակտիվության միտումը պահպանվել է մինչև 25-րդ րոպեն (12 սպայկ 25-րդ րոպեին): Այնուհետև, 28-րդ րոպեից սկսած գրանցվել է սպայկային ակտիվության բարձրացում, որը պահպանվել է մինչև 55-րդ րոպեն և ունի հետևյալ դինամիկան. 28-րդ րոպեին՝ 147 սպայկ, 38-րդ րոպեին՝ 160 սպայկ, 50-րդ րոպեին՝ 127 սպայկ և 55-րդ րոպեին՝ 140 սպայկ: Ակտիվության վերականգնումը գրանցվել է ստևիոզիդի ներարկումից հետո 60-րդ րոպեից (254 սպայկ՝ 60-րդ րոպեին) մինչև 70-րդ րոպեն՝ հասնելով առավելագույն ակտիվության 70-րդ րոպեին (638 սպայկ՝ 70-րդ րոպեին) (նկար 12Ա):



Նկար 12. *Ողնուղեղի միայնակ մոտոնեյրոնների սպայկային ակտիվության փոփոխության հիստոգրամը 0-ից (նախնական մակարդակ) մինչև 100 րոպեի դինամիկայում ստևիոզիդի ներմկանային ներարկումից հետո (2 մգ/կգ): Ա, Բ, Գ -աբսցիսների առանցքը ստևիոզիդի ազդեցության ժամանակն է (րոպե), իսկ օրդինատների առանցքը՝ սպայկերի քանակը: Ա*, Բ* Գ*- ռաստերում*

ներկայացված է մոտոնեյրոնի սպայկային ակտիվությունը իրական 40 վրկ ժամանակահատվածում (նույնը, ինչ որ Ա, Բ, Գ) նախնական վիճակում (0 րոպե) և ստևիոզիդի ներարկումից հետո: Աջ կողմում նշված է, թե ստևիոզիդի ներարկման որ րոպեում է գրանցվել ակտիվությունը:

Ինչպես երևում է կորից (Նկար 12Ա), 75-րդ րոպեին սպայկային ակտիվությունը կտրուկ նվազել է (226 սպայկ՝ 75-րդ րոպեին), որի միտումը պահպանվել է մինչև 95-րդ րոպեն (130 սպայկ՝ 95-րդ րոպեին): 100-րդ րոպեին ցույց է տրված սպայկային ակտիվության կտրուկ բարձրացում՝ հասնելով մինչև 432 սպայկի:

Նկար 12-ի Բ-ում և Գ-ում ներկայացված մոտոնեյրոններում ստևիոզիդի ներարկումից միջինում 20 րոպե անց գրանցվել է սպայկային ակտիվության նվազում, իսկ վերականգնման միտումը սկսում է միջինում ստևիոզիդի ներարկումից 85 րոպե անց:

Նկար 12-ի Ա*, Բ* և Գ*-ում այս ազդեցությունները ներկայացված են իրական ժամանակում սպայկային ակտիվության «ռաստերի» տեսքով: Նկար 12-ի Ա*-ում ակնհայտ են սպայկերի նվազում ստևիոզիդի ներարկումից արդեն իսկ 2 րոպե անց՝ համեմատած նախնական հաճախականության հետ (նշված է 0 րոպե): Ինչպես երևում է նկարից, սպայկերի նվազագույն ակտիվություն է նկատվում 5-25-րդ (Նկար 12Ա), 20-80-րդ (Նկար 12Բ), 30-75 (Նկար 12Գ) րոպեների ընթացքում:

Այսպիսով, ողնուղեղի մոտոնեյրոններում ցույց է տրվել ստևիոզիդի միանվագ ներարկման արգելակող ազդեցությունը սպայկային ակտիվության վրա:

3.6. Lycium barbarum-ի պտուղների ազդեցությունը առողջ և վնասված վերջույթների զգայական և շարժողական գործառույթների դինամիկայի վրա նստանյարդի միակողմանի ճմլումից հետո դիետիկ ֆրուկտոզով հարուցված շաքարախտի պայմաններում:

Նպատակ ունենալով հետազոտել Lycium barbarum-ի պտուղների (350 մգ/կգ/օր չափաբաժնով) ազդեցության արդյունավետությունը ֆրուկտոզով հարուցված նյութափոխանակության խանգարումների՝

շաքարախտի պայմաններում առնետների վնասված նստանյարդի վերականգնման գործընթացում՝ ուսումնասիրվել են հետին վերջույթի ծալման ռեֆլեքսի թեստի և ՆՍՖ-ի ցուցանիշները ճմլում-վնասումից հետո 1-28 օրերի ընթացքում:

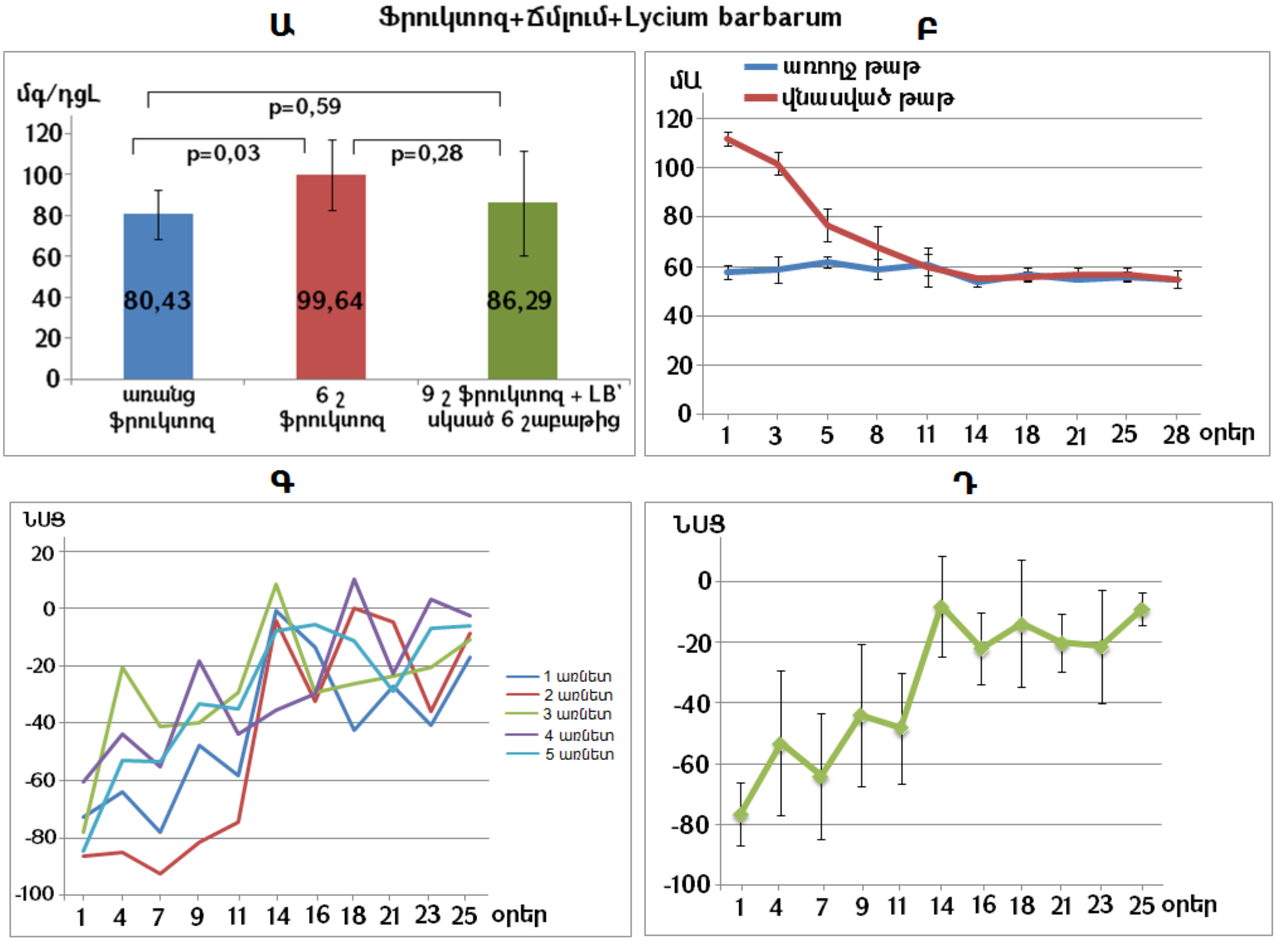
Գլյուկոզի պարունակությունը արյան պլազմայում:

Ֆրուկտոզ+ճմլում+Lycium barbarum խմբում 7 առնետի մոտ գլյուկոզի նախնական մակարդակը պլազմայում կազմել է 80,43±11,91 մգ/դլ, իսկ ֆրուկտոզի ընդունումից 6 շաբաթ անց՝ 99,64±17,33 (P=0,03): Ֆրուկտոզի ընդունումից 9 շաբաթ անց, ներառյալ նաև 3 շաբաթվա ընթացքում Lycium barbarum-ի պտուղների ընդունումը՝ 86,29±25,93 մգ/դլ (P=0.59) (Նկար 13Ա):

Արյան մեջ գլյուկոզի մակարդակի արդյունավետ վերահսկողությունը հիմնարար քայլ է համարվում դիաբետիկ բարդությունների կանխման և վերացման, ինչպես նաև առաջին և երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետներով հիվանդների կյանքի որակի բարելավման համար [Chen J. et al., 2008]: Lycium barbarum-ը ավանդական բժշկության մեջ դեռևս երկար ժամանակ հայտնի է որպես շաքարային դիաբետի բուժման միջոց [Jin L. et al., 2006] և հանդես է գալիս որպես դիաբետի բուժման արդյունավետ բնական հումք, որի հակահիպերգլիկեմիկ ակտիվություն դրսևորող բաղադրիչները համարվում են բազմաշաքարները (LBPs) [Jing L. et al., 2009; Cui G. et al., 2010]: In vitro և in vivo հիպոգլիկեմիայի մոդելներում փորձերը ցույց են տալիս, որ LBP-s-1-ն ունի շաքարիջեցնող ազդեցություն և ինսուլին-զգայունացնող ակտիվություն՝ գլյուկոզի նյութափոխանակության և ինսուլինի արտազատման բարձրացման միջոցով, և նպաստում է ենթաստամոքսային գեղձի β բջիջների պրոլիֆերացիային [Zhu J. et al., 2013]:

Զգայական գործառույթի վերականգնում:

Ֆրուկտոզ+ճմլում+Lycium barbarum խմբում նստանյարդի միակողմանի ճմլումից 5 օր անց նկատվում է առողջ և վնասված վերջույթներում ծալման ռեֆլեքս առաջացնող հոսանքի մեծության ցուցանիշների հավասարեցման միտում: Այսպիսով, եթե ճմլում-վնասումից 1 օր անց 5 առնետի համար առողջ և վնասված թաթերի հոսանքի մեծության միջինացված ցուցանիշները կազմում էին համապատասխանաբար 5,8±0,12 մԱ և 11,2±0,12 մԱ, ապա 5-րդ օրը՝ 6,2±0,12 մԱ և 7,7±0,3 մԱ, իսկ 11-րդ օրվանից սկսած՝ համապատասխանաբար 6,1±0,19 մԱ և 6,0±0,35 մԱ: Ճմլում-վնասումից հետո 28-րդ օրը այս ցուցանիշները կազմում են 5,5±0,16 մԱ առողջ վերջույթում և 5,5±0 մԱ՝ վնասված վերջույթում (նկար 13Բ):



Նկար 13. *Ա.Գլյուկոզի պարունակության միջինացված արժեքները (միջին±SD) արյան պլազմայում: Բ.Ճպլման ռեֆլեքս առաջացնող հոսանքի մեծության միջինացված արժեքները (միջին±SD) առողջ և վնասված վերջույթներում Ֆրուկտոզ+Ճմլում+Lycium barbarum խմբում հետվիրահատական 1-28 օրերի ընթացքում: Գ.ՆՍՑ-ի ցուցանիշները 5 առնետի համար: Դ.ՆՍՑ-ի միջինացված ցուցանիշները (միջին±SD) Ֆրուկտոզ+Ճմլում+Lycium barbarum խմբում: ՆՍՑ=0 նախավիրահատական ցուցանիշն է կամ առողջ և վնասված թաթերի միջև տարբերության բացակայությունը:*

Այսպիսով, եթե ծալման ռեֆլեքսի թեստի ցուցանիշները ֆրուկտոզի միջոցով նյութափոխանակության խանգարում առաջացրած առնետների մոտ նստանյարդի ճմլումից հետո ցույց են տվել վնասված վերջույթի զգայունության շեմի զգալի բարձրացում (1-15 օր) և առողջ և վնասված վերջույթների զգայունության հավասարեցման միտում (18-28 օր)՝ հետին վերջույթի ներբանի էլեկտրական խթանման ժամանակ (նկար 4), ապա Ֆրուկտոզ+ճմլում+Lycium barbarum խմբում ցույց է տրվել վնասված վերջույթի զգայական վերանյարդավորում վնասումից 11 օր անց:

Շարժողական գործառույթի վերականգնում:

Ֆրուկտոզ+ճմլում+Lycium barbarum խմբում նստանյարդի ճմլումից հետո 14-րդ օրը ՆՍՑ=-7,84±7,47 (P=0,2): Շարժողական վերանյարդավորման վաղաժամ (արագացված) վերականգնումը պահպանվում է նստանյարդի ճմլումից հետո մինչև 25-րդ օրը (ՆՍՑ=-8,9±2,40; P=0,9) (նկար 13Դ): Այսպիսով՝ եթե Ֆրուկտոզ+ճմլում խմբում դրսևորվել է շարժողական գործառույթի ստատիկական ցուցանիշների վատթարացման հաստատուն ցուցանիշներ մինչև 11-րդ օրը և շարժողական գործառույթի մասնակի վերականգնում արդեն նստանյարդի ճմլումից հետո 18-րդ օրը, ինչպես նաև շարժողական վերանյարդավորման վատթարացման միտում 21-րդ օրվանից սկսած (նկար 4), ապա Ֆրուկտոզ+ճմլում+Lycium barbarum խմբում դրսևորվել է նորմային մոտեցող շարժողական գործառութային ցուցանիշների վաղաժամ վերականգնում նստանյարդի ճմլումից հետո արդեն իսկ 14-րդ օրը: Շարժողական վերանյարդավորման միտումը պահպանվել է նստանյարդի ճմլումից հետո մինչև 25-րդ օրը:

Ուսումնասիրվել է Lycium barbarum-ի բազմաշաքարների (LBP) ազդեցությունը վնասվածքային նյարդաուռուցքի (նևրոմայի) և ցավի ձևավորման գործընթացում առնետների մոտ նստանյարդի տրանսեկցիայից հետո [Fan H. et al., 2010]: Լուսային մանրադիտակով ուսումնասիրությունը ցույց տվեց, որ նյարդաուռուցքում առկա են աճի չկազմավորված բջիջներ, ներթափանցված մկանային բջիջներ, աքսոնների և միելինազուրկ բջիջների ռեգեներացիա, որոնք ձևավորում են կպումների փոքրիկ տեղամասեր և ֆունիկուլային կառուցվածքներ ստուգիչ խմբում, մինչդեռ LBP խմբում առկա է կարգավորված նյարդաթելերի քիչ քանակով պրոլիֆերացիա [Fan H. et al., 2010]: Լուսարձակող էլեկտրոնային մանրադիտակը նյարդային ուռուցքում ցույց է տվել բազմաթիվ աքսոնների առկայություն, բազմաթիվ միաձուլված ֆիբրոբլաստներ, կոլագենային թելեր, հիպերպլազիա և միելինային թաղանթի դեգեներացիա ստուգիչ խմբում, մինչդեռ LBP խմբում առկա է եղել միելինային բարակ թաղանթ վնասված նյարդի մոտադիր հատվածում, ինչպես նաև շվանյան բջիջների, ֆիբրոբլաստների քանակության նվազում և կոլագենային թելերի նոսրացում [Fan H. et al., 2010]: Այդ աշխատանքի հեղինակները եզրահանգել են, որ LBPs կարող են արգելակել և կանխել ապոպտոզը և վնասվածքային նյարդաուռուցքի ձևավորումը առնետների նստանյարդի հատումից հետո:

3.7. Lycium barbarum-ի ազդեցությունը ողնուղեղի շարժիչ նեյրոնների կենսաէլեկտրական ցուցանիշների վրա նստանյարդի միակողմանի ճմլումից հետո դիետիկ ֆրուկտոզով հարուցված շաքարախտի պայմաններում:

Ֆրուկտոզ+ճմլում+Lycium barbarum խմբում գրանցվել է 341 համակողմյա և 85 հակակողմյա մոտոնեյրոն:

Աղյուսակ 9

Պատասխանների տիպերի տոկոսային բաշխումը և միջին հաճախականությունների արժեքները Ֆրուկտոզ+ճմլում+Lycium barbarum խմբի համակողմյա մոտոնեյրոնների համար:

Պատաս-խանների տիպերը	**Տոկոսային բաշխումը և նեյրոնների թիվը (n=341) ըստ պատասխան-ների տիպի**	**M ՆԽ Սպայկ/վրկ**	**M ԲՀԽ Սպայկ/վրկ**	**M ՀԽ Սպայկ/վրկ**
ՏԴ-ՀՏԴ	n=78 22,87%	5,98	20,29 ↑**3,4 x**	9,06 ↑**1,5 x**
ՏԴ-ՀՏԴ	n=75 21,99%	5,98	17,22 ↑**2,9 x**	3,06 ↓**1,9 x**
ՏԴ-ՀՏԴ	n=112	10,04	2,44	4,41

	32,84%		↓**4,1 x**	↓**2,3 x**
ՏԴ-ՀՏՊ	n=74 21,70%	6,11	2,33 ↓**2,6 x**	9,04 ↑**1,5 x**
Անռեակտիվ	n=2 0,59%	3,95	4,38	3,91

Ծանոթագրություն. ↑ և ↓ - հաճախականության բարձրացում և իջեցում

Ֆրուկտոզ+ճմլում+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) (աղյուսակ 9): Սակայն տետանիկ պոտենցիացիան ևս լավ արտահայտված է (↑3,4 անգամ) ՏՊ-ՀՏՊ պատասխաններ դրսևորող նեյրոններում, որոնք, ըստ տոկոսային մասնաբաժնի, երկրորդ տեղում են (22,87%): Առհասարակ, այս խմբի ԲՀԽ ժամանակահատվածի պատասխանները բարձր են Ֆրուկտոզ+ճմլում խմբի ցուցանիշներից (M ԲՀԽ), իսկ անռեակտիվ նեյրոնների թիվը կազմում է 0,59%՝ ի համեմատ Ֆրուկտոզ+ճմլում խմբի 7,12%-ի (աղյուսակ 5): Այս խմբում գրանցված նեյրոնների ֆոնային ակտիվությունը (M ՆԽ) ցածր է բոլոր տիպի պատասխաններ դրսևորող նեյրոններում, ընդ որում, անռեակտիվ մոտոնեյրոնները ցուցաբերել են առավել ցածր սպայկային ակտիվություն (3,95 - 3,91 սպայկ/վրկ):

Ֆրուկտոզ+ճմլում+Lycium barbarum խմբի հակակողմյա մոտոնեյրոններում տետանիկ պոտենցիացիան արտահայտված է 5,2 անգամ՝ ՏՊ-ՀՏՊ և 3,5 անգամ՝ ՏՊ-ՀՏԴ պատասխաններ դրսևորող նեյրոններում: Հակակողմյա մոտոնեյրոններում ՏԴ-ՀՏԴ և ՏԴ-ՀՏՊ պատասխաններ դրսևորող մոտոնեյրոններում տետանիկ դեպրեսիան արտահայտված է համապատասխանաբար 1,1 անգամ և 1,9 անգամ (աղյուսակ 10):

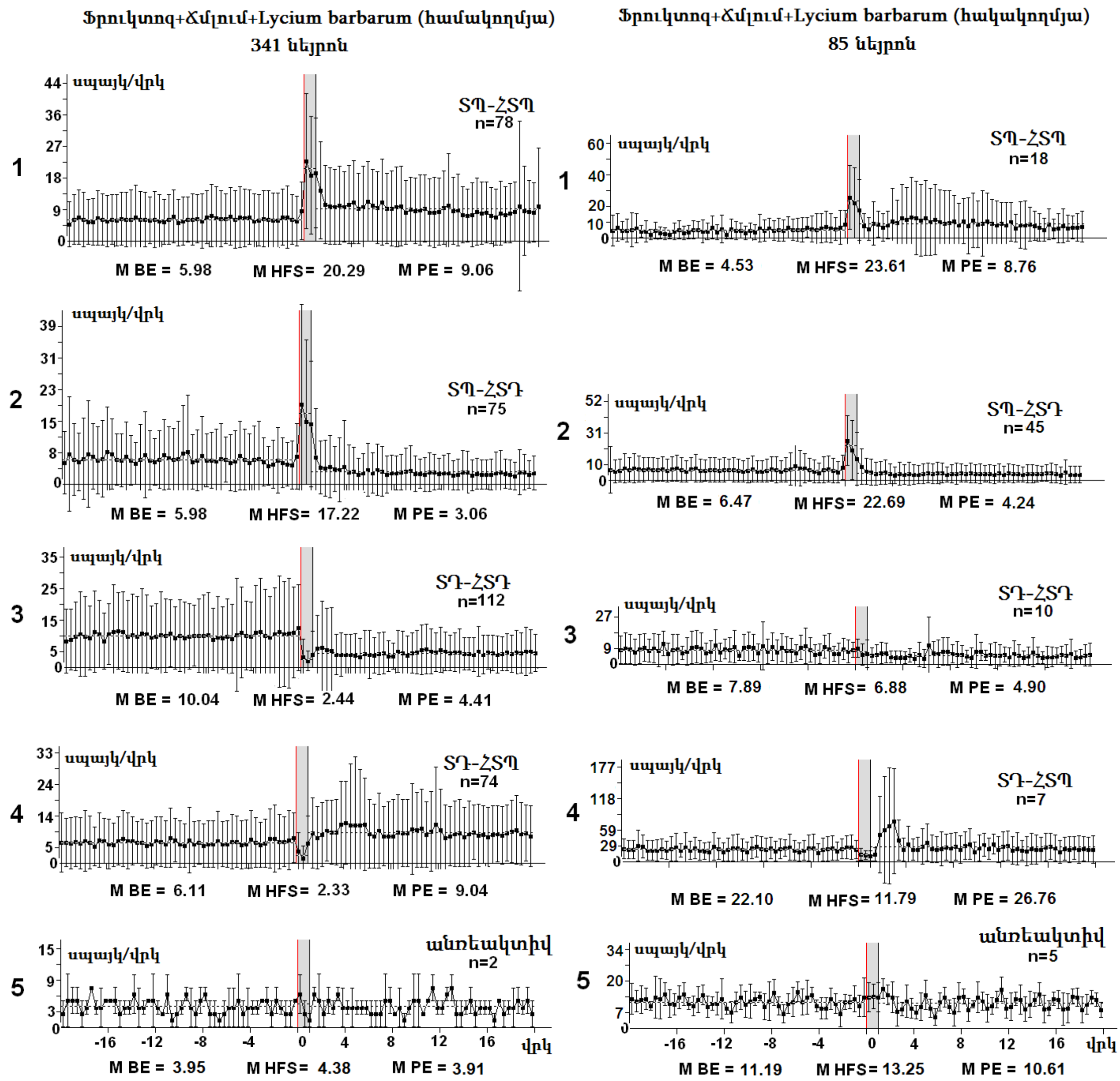
Աղյուսակ 10

Պատասխանների տիպերի տոկոսային բաշխումը և միջին հաճախականությունների արժեքները Ֆրուկտոզ+ճմլում+Lycium barbarum խմբի հակակողմյա մոտոնեյրոնների համար:

Պատասխան-ների	**Տոկոսային բաշխումը և**	**M ՆԽ Սպայկ/վրկ**	**M ԲՀԽ Սպայկ/վրկ**	**M ՀԽ Սպայկ/վրկ**

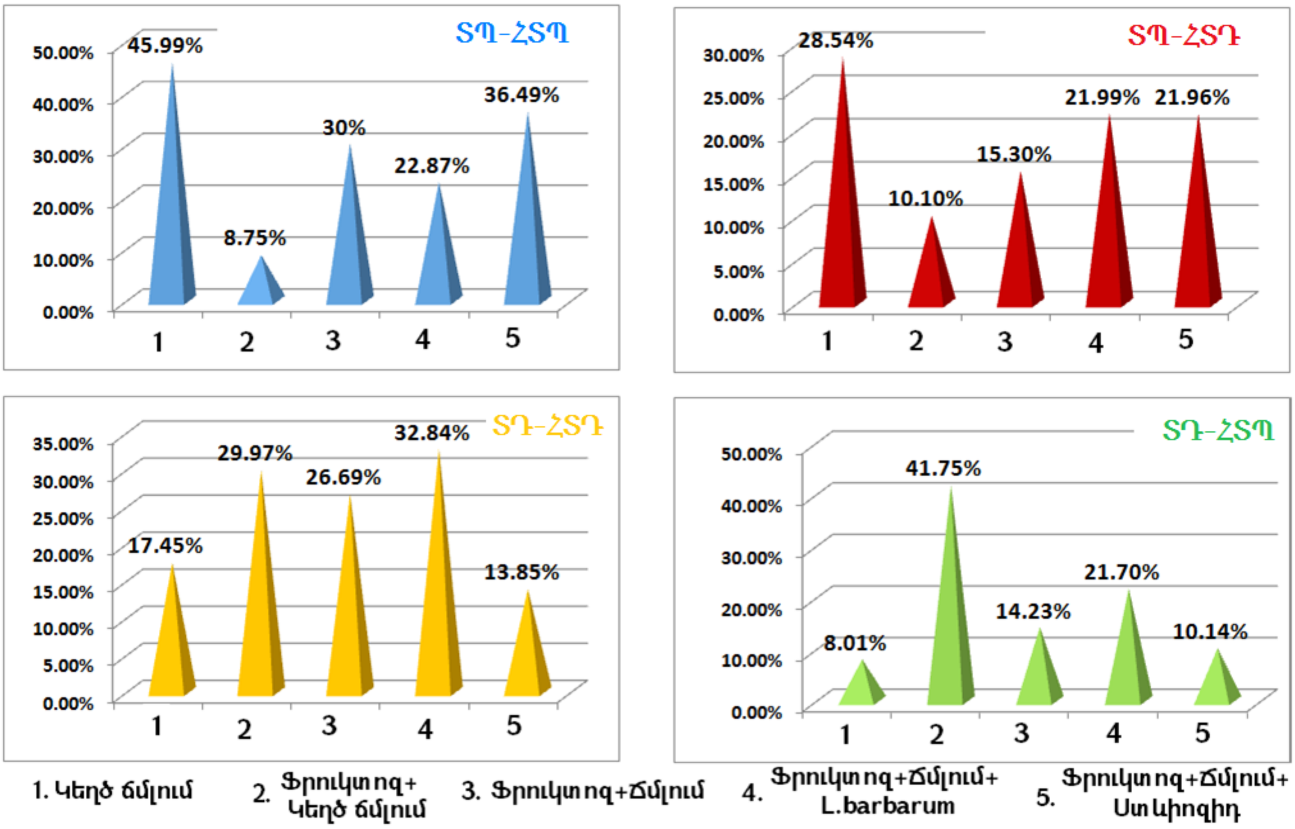
տիպերը	նեյրոնների թիվը (n=85) ըստ պատասխան-ների տիպի			
ՏՊ-ՀՏՊ	n=18 21,18%	4,53	23,61 ↑**5,2 x**	8,76 ↑**1,9 x**
ՏՊ-ՀՏԴ	n=45 52,94%	6,47	22,69 ↑**3,5**	4,24 ↓**1,5 x**
ՏԴ-ՀՏԴ	n=10 11,76%	7,89	6,88 ↓**1,1 x**	4,90 ↓**1,6 x**
ՏԴ-ՀՏՊ	n=7 8,24%	22,10	11,79 ↓**1,9 x**	26,76 ↑**1,2 x**
Անռեակտիվ	n=5 5,88%	11,19	13,25	10,61

Ծանոթագրություն. ↑ և ↓ - հաճախականության բարձրացում և իջեցում



Նկար 14. *Ֆրուկտոզ+Ճմլում+Lycium barbarum խմբում նշված տեսակների պատասխաններ դրսևորող համակողմյա և հակակողմյա մոտոնեյրոնների միջին հաճախականությունների դիագրամները ԲՀԽ-ից 20 վրկ առաջ (M_{BE}) և 20 վրկ հետո (M_{PE}), ինչպես նաև ԲՀԽ-ի՝ տետանիզացիայի ժամանակահատվածում (M_{HFS}, 1 վրկ)՝ իրենց թվային արժեքներով (սպայկ/վրկ):*

Ֆրուկտոզ+Ճմլում+Lycium barbarum խմբում, ի համեմատ Ֆրուկտոզ+Ճմլում խմբի, համակողմյա մոտոնեյրոններում տետանիկ դեպրեսիա դրսևորող պատասխաններն առավել արտահայտված են՝ համեմատած հակակողմյա մոտոնեյրոնների նույն պատասխանների հետ: Ֆրուկտոզ+Ճմլում+Lycium barbarum խմբում հակակողմյա մոտոնեյրոններում գրանցվել է զգալի արտահայտված տետանիկ պոտենցիացիա (որտեղ ՏՊ-ՀՏՊ պատասխանները գերակշռում էին (52,94%) հակակողմյա մոտոնեյրոններից գրանցված այլ պատասխաններին)՝ համեմատած համակողմյա մոտոնեյրոնների հետ, ինչը վկայում է ողնուղեղի մոտոնեյրոնների սինապսային փոխանցման դրական հարմարվողական փոփոխությունների մասին:



Նկար 15. *ՏՊ-ՀՏՊ, ՏԴ-ՀՏԴ, ՏՊ-ՀՏԴ և ՏԴ-ՀՏՊ պատասխաններ դրսևորող նեյրոնների տոկոսային հարաբերակցությունը Կեղծ ճմլում, Ֆրուկտոզ+Կեղծ ճմլում, Ֆրուկտոզ+Ճմլում, Ֆրուկտոզ+Ճմլում+Lycium barbarum և Ֆրուկտոզ+Ճմլում+Ստևիոզիդ համեմատվող խմբերում:*

ՏՊ-ՀՏՊ (45,99%) և ՏՊ-ՀՏԴ (28,54%) պատասխանները գերակշռում են Կեղծ ճմլում խմբում (Նկար 15): ՏԴ-ՀՏՊ պատասխանները գերակշռում են Ֆրուկտոզ+Կեղծ ճմլում խմբում (41,75%) (Նկար 15): Իսկ ՏԴ-ՀՏԴ պատասխանները համեմատաբար հավասարաչափ են բաշխված (26,69-32,84%) բոլոր խմբերում (Նկար 15), ինչը վկայում է այդ տիպի պատասխաններ դրսևորող նեյրոնների առավել կայուն և կենսունակ վիճակի մասին:

Գնահատելով նյարդապաշտպան ազդեցության էլեկտրաֆիզիոլոգիական պարամետրերը՝ կարելի է նշել, որ Ֆրուկտոզ+ճմլում+Lycium barbarum խմբում բոլոր տեսակի պատասխանների բաշխվածությունը համեմատաբար հավասարաչափ է (նկար 15)՝ ՏՊ-ՀՏՊ՝ 22,87%, ՏՊ-ՀՏԴ՝ 21,99%, ՏԴ-ՀՏԴ՝ 32,84%, ՏԴ-ՀՏՊ՝ 21,70%, ինչը, ըստ երևույթին, պայմանավորված է սինապսային պլաստիկության մեխանիզմների վրա Lycium barbarum-ի ակտիվ բաղադրամասերի (այդ թվում՝ տաուրին ամինաթթվի) մոդուլյատոր ազդեցությամբ։

Դրդող և արգելակող նյարդափոխադրման անհավասարակշռությունը ողնուղեղում կարելի է բացատրել դիաբետի ժամանակ ոչ նորմալ նեյրոնային ակտիվությամբ. բացահայտված է, որ գերշաքարարյունությամբ հարուցված նևրոպատիկ ցավի և շարժողական դեֆիցիտի պարագայում պլոպրեգնանոլոնը ցուցաբերում է կանխարգելող ազդեցություն՝ պայմանավորված GABA ընկալիչների արգելակման կարգավորման նվազումով [Afrazi S., Esmaeili-Mahani S., 2014]։ Արգելակող գլիցինային ընկալիչների համար դեռևս բացակայում է ֆարմակալոգիական թերապիան։ Գլիցինի ագոնիստային հատկությունները նմանակվում են մի շարք նմանատիպ կառուցվածք ունեցող ամինաթթուներով։ Ողնուղեղային նեյրոնների համար հետևյալ ագոնիստները ներկայացված են աճման կարգով. գլիցին>γ ալանին>տաուրին>α ալանին>սերին [Offermanns S., Rosenthal W., 2008]։ Ոչ սպիտակուցային ամինաթթուներ տաուրինը և γ-ամինոկարագաթթուն, ինչպես նաև բեթաինը (տրիմեթիլգլիցին) նույնպես պարունակվում են Lycium barbarum-ի պտուղներում [Cao Y. et al., 2003]։

Նեյրոնի պատասխանության մեջ կարևոր դեր են կատարում ներբջջային կառուցվածքային հոմեոստազի խանգարումները։ Նորմայում ներբջջային կառուցվածքների և նեյրոնային թաղանթների սինթեզման և քայքայման գործընթացները հավասարակշռվում են ռեգեներացիայի գործընթացներով։ Սակայն, ֆրուկտոզով հարուցված նյութափոխանակության խանգարումների ժամանակ ակտիվանում է օքսիդացնող սթրեսը և բորբոքային գործընթացները։ Ֆրուկտոզի ինտենսիվ օգտագործումը բարձրացնում է օքսիդացնող սթրեսի մարկերները [Román C. et al., 2014]՝ մասնավորապես ողնուղեղի գորշ նյութի առջևի եղջյուրներում [Takamiya R. et al., 2003]: Մյուս կողմից՝ օքսիդացնող սթրեսը համարվում է ընդհանուր ուղի, որը կապում է դիաբետի ախտաբանական խանգարումների և բարդությունների բազմաթիվ մեխանիզմները [Shih C. et al., 2002]:

Նյութափոխանակության գործառույթի խանգարման զարգացումը կարգավորվում է մի շարք գործոններով, որոնց թվում, համաձայն ժամանակակից ուսումնասիրությունների, կարևոր դերը պատկանում է օքսիդացնող վնասմանը և օքսիդացումից պաշտպանության նվազմանը [Styskal J. et al., 2012]: Վերջին ժամանակներս զգալի հետաքրքրություն է նկատվում սինթետիկ հակաօքսիդանտներին փոխարինող բնական հակաօքսիդանտների հայտնաբերումը բուսական հումքից: Գիտական հաշվետվությունները և լաբորատոր հետազոտությունները ցույց են տալիս, որ բույսերը պարունակում են հակաօքսիդանտային ակտիվությամբ օժտված բազմաթիվ բաղադրամասեր [Chanwitheesuk A. et al., 2005]: Դիաբետի ժամանակ դրական հատկություններով (հատկապես՝ հակաօքսիդանտային) բույս է Lycium barbarum-ը [Luo Q. et al., 2004]: Lycium barbarum-ի պտուղների ուսումնասիրությունները կենտրոնացված են հիմնականում պրոտեոգլիկանների (հայտնի որպես «Lycium barbarum-ի բազմաշաքարներ») վրա, որոնք ցուցաբերում են հակաօքսիդանտային, ինչպես նաև որոշ կարևոր դեղաբանական հատկություններ այնպիսի տարիքային հիվանդությունների դեպքում, ինչպիսիք են աթերոսկլերոզը և դիաբետը [Potterat O., 2010]:

Մեր հետազոտություններում ստացված արդյունքները թույլ են տալիս ենթադրել, որ Lycium Barbarum-ը կարող է կանխել ճմլումից առաջացած զգայաշարժողական դեֆիցիտը և կարգավորել ողնուղեղի (L4-L5) մոտոնեյրոնների սինապսային ակտիվությունը ֆրուկտոզով հարուցված շաքարախտի պայմաններում: Ֆրուկտոզով և ճմլումով հարուցված օքսիդացնող սթրեսի և բորբոքային գործընթացի (Ուոլլերյան դեգեներացիայի բաղադրիչներ) ճնշումը Lycium barbarum–ի օգտագործումով հնարավոր է հանդիսանում են LBPs-ի ներգործության արդյունքը: Վերջինս թույլ է տալիս ենթադրել, որ

Lycium barbarum-ը ԿՆՀ-ում նեյրոնային գործառույթների վերականգնման հեռանկարային թեկնածու կարող է լինել:

3.8. Lycium barbarum-ի պտուղների ազդեցությունը առողջ և վնասված վերջույթների զգայական և շարժողական գործառույթների դինամիկայի վրա նստանյարդի միակողմանի ճմլումից հետո:

Ծայրամասային նյարդի վնասումները կլինիկական և հասարակական առողջապահության կարևոր հիմնախնդիրներից են: Ուոլլերյան դեգեներացիան նպաստում է աքսոնային վերաճմանը բարենպաստ միկրոմիջավայրի ստեղծմանը, մինչդեռ նյարդաբջջի ֆենոտիպի փոփոխություններն արագացնում են աքսոնային ռեգեներացիան: Միշտ չէ, որ աքսոնային ռեգեներացիան ապահովում է համապատասխան գործառութային վերականգնում [Allodi I. et al., 2012]: Բորբոքային ցիտոկինների ավելացումը արգելակում է գործառութային վերականգնումը և հետվնասվածքային աքսոնային վերաճը [Smith D. et al., 2009]: Միևնույն ժամանակ, բորբոքային պատասխանը կարևոր է Ուոլլերյան դեգեներացիայի բնականոն զարգացման համար և արագացնում է հյուսվածքների գործառութային վերականգնումն ու նյարդային գործառույթը ծայրամասային նյարդի վնասումից հետո [Gaudet A. et al., 2011]:

Ապացուցել են Lycium barbarum–ի մի շարք կարևոր կենսաբանական հատկությունները՝ հակաօքսիդանտային, իմունամոդուլյատոր [Jin M. et al., 2013]: Lycium barbarum-ը կանխարգելում է նեյրոնային ապոպտոզը՝ դրսևորելով նվազագույն կողմնակի էֆեկտներ [Xing X. et al., 2016]: Lycium barbarum-ը կիրառվում է բազմաթիվ երկրներում՝ և՛ որպես սննդային հավելում, և՛ որպես դեղաբանական բույս: Բույսի պտուղները կարող են փոփոխել ԿՆՀ-ի վերակազմակերպումը՝ արագացնելով դրական հարմարվողական փոփոխություններ ֆրուկտոզով հարստացված սնունդ ստացող և նստանյարդի ճմլում-վնասում առաջացրած առնետների մոտ [Simonyan K. et al., 2016]:

Տվյալ հետազոտության նպատակն է եղել գնահատել վնասված նստանյարդի զգայական (ծալման ռեֆլեքսի թեստ) և շարժողական

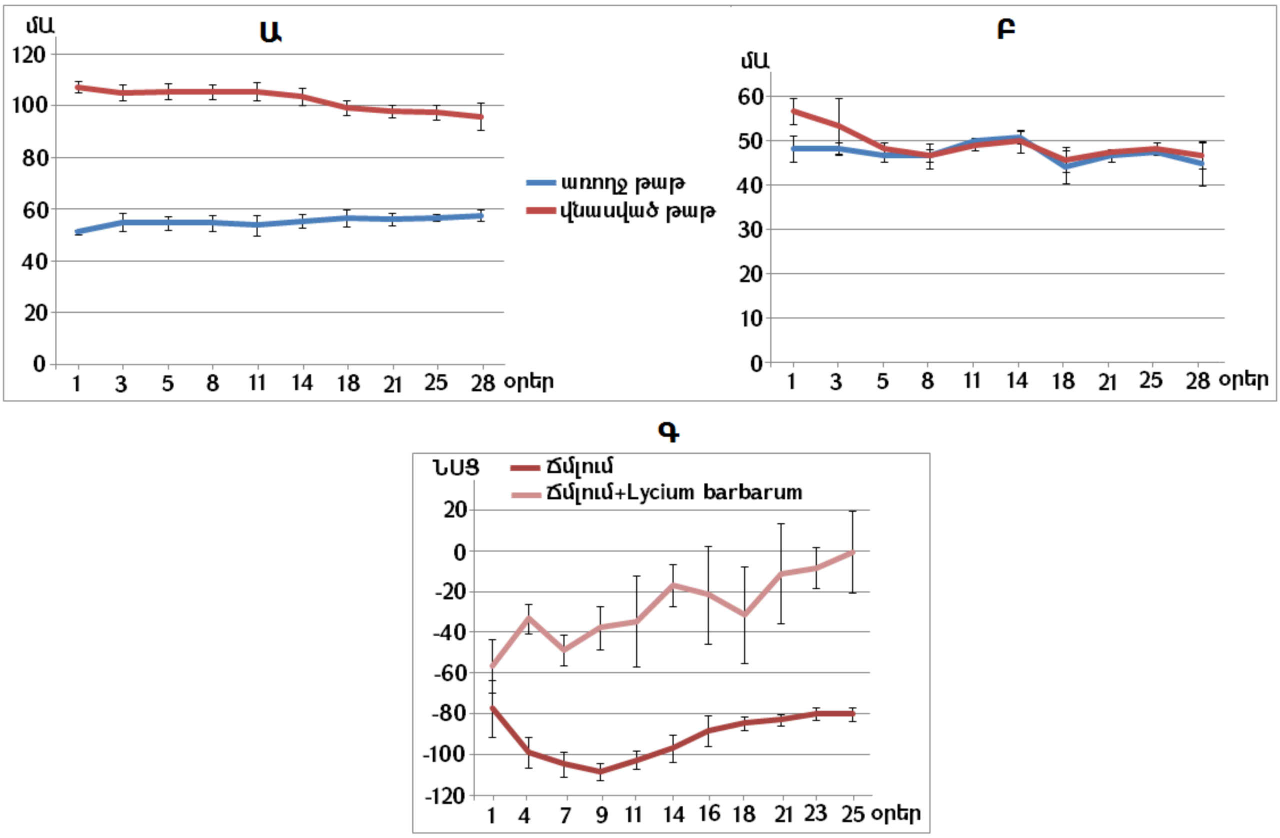
(ՆՍՑ) գործառույթների վերականգնման աստիճանը, ինչպես նաև վնասված նյարդի հեռադիր մասի ԲՀԽ-ով հարուցված ողնուղեղի մոտոնեյրոնների պատասխանների էլեկտրաֆիզիոլոգիական ցուցանիշները առնետների մոտ հիդրոպոնիկական Lycium barbarum-ի պտուղների ազդեցությունից հետո: Փորձարկումներն իրականացվել են ճմլում և ճմլում+Lycium barbarum խմբերում:

Զգայական գործառույթի վերականգնում:

Համաձայն ճմլում խմբի (նկար 16Ա) ծալման ռեֆլեքսի թեստի ցուցանիշների՝ նստանյարդի վնասումից 1 օր անց ծալման ռեֆլեքս առաջացնող հոսանքի միջինացված արժեքը առողջ վերջույթի համար կազմել է 51,4±1 մԱ, իսկ վնասված վերջույթի համար՝ 107,6±2,3 մԱ (P<0,0001): Ճմլումից 18 օր անց առկա է ծալման ռեֆլեքս առաջացնող հոսանքի մեծության ցուցանիշների հավասարեցման միտում. 56,9±3,4 մԱ՝ առողջ և 99,5±3 մԱ՝ վնասված վերջույթներում (P<0,0001): Հավասարեցման միտումը նկատվել է նաև վնասվածքին հաջորդող օրերում և 28-րդ օրը ծալման ռեֆլեքս առաջացնող հոսանքի մեծության ցուցանիշները կազմել են 57,8±2,3 մԱ՝ առողջ և 96±5,3 մԱ՝ վնասված վերջույթներում (P<0,0001): Այսպիսով, ճմլում խմբում ճմլում-վնասումից 28 օր անց ցույց է տրվել վնասված վերջույթի զգայական գործառույթի վերականգնման բացակայություն:

Համաձայն ճմլում+Lycium barbarum խմբի (նկար 16Բ) ծալման ռեֆլեքսի թեստի ցուցանիշների՝ նստանյարդի վնասումից 1 օր անց ծալման ռեֆլեքս առաջացնող հոսանքի միջինացված արժեքը առողջ վերջույթի համար կազմել է 48,3±2,9 մԱ, իսկ վնասվածի համար՝ 56,7±2,9 մԱ (P=0,02): Ճմլումից 5 օր անց նկատվել է ծալման ռեֆլեքս առաջացնող հոսանքի մեծության պարամետրերի ակնհայտ հավասարեցում. առողջ վերջույթում՝ 46,7±1,4 մԱ, իսկ վնասված վերջույթում՝ 48,3±6,3 մԱ (P=0,2): 8-րդ օրը ծալման ռեֆլեքս առաջացնող հոսանքի միջինացված արժեքները գրեթե հավասարվել են և կազմել 46,7±1,4 մԱ՝ առողջ և 46,7±2,8 մԱ՝ վնասված վերջույթում (P=1), ինչը վկայում է վնասված վերջույթի զգայունության աննշան մեծացման մասին: Հետվիրահատական օրերին ծալման ռեֆլեքս առաջացնող հոսանքի հավասարված մեծությունը կայուն կերպով պահպանվել է մինչև հետվիրահատական 28-րդ օրը. 14-րդ օրը՝ 50,8±1,4 և

50±2,5 մԱ (P=0,6), 18-րդ օրը՝ 44,2±3,8 և 45,8±2,9 մԱ (P=0,6), 21-րդ օրը՝ 46,7±1,4 և 47±0 մԱ (P=0,4), 25-րդ օրը՝ 47,5±0 և 48,3±1,4 մԱ (P=0,4) և 28-րդ օրը՝ 45±5 և 46,7±2,9 մԱ (P=0,6)՝ համապատասխանաբար առողջ և վնասված վերջույթներում: Այսպիսով, ճմլում+Lycium barbarum խմբում ցույց է տրվել վնասված վերջույթի զգայական գործառույթի արագացված վերականգնում ճմլում-վնասումից արդեն իսկ 8 օր անց



Նկար 16. *Ճպլման ռեֆլեքս առաջացնող հոսանքի մեծության միջինացված արժեքները (միջին±SD) ճմլում (Ա) և ճմլում+Lycium barbarum (Բ) խմբերի առնետների առողջ և վնասված վերջույթներում հետվիրահատական 1-28 օրերի ընթացքում: Նույն կենդանիների ՆՑՑ-ի միջինացված ցուցանիշները (միջին±SD) (Գ): ՆՑՑ=0՝ նախավիրահատական ցուցանիշն է կամ առողջ և վնասված թաթերի միջև տարբերության բացակայությունը:*

Շարժողական գործառույթի վերականգնում:

Համաձայն ՆՑՑ-ի միջինացված ցուցանիշների՝ առկա է շարժողական գործառույթի կտրուկ վատթարացում ճմլում խմբում (ՆՑՑ=-77,4±6,27; P=0,13), որը պահպանվում է մինչև 9-րդ օրը (ՆՑՑ=-

108,4±4,04; P=0,25): 11-25 օրերի ընթացքում ի հայտ է եկել շարժողական գործառույթի վերականգնման միտում, և ՆՍՑ-ի ցուցանիշները 25-րդ օրը կազմել են -80,2±3,27 (P=0,07) [Chavushyan V. et al., 2015]: Ճմլում+Lycium barbarum խմբում նստանյարդի ճմլում-վնասումից 4 օր անց ՆՍՑ=-33,3±7,2 (P=0,2): Շարժողական գործառույթի արագացված վերականգնումը պահպանվում է նստանյարդի ճմլումից հետո մինչև 25-րդ օրը (ՆՍՑ=-0,4±20,3; P=0,9) (նկար 16Գ): Այսպիսով, ճմլում խմբում հայտնաբերվել է նստանյարդի շարժողական գործառույթի ստատիկական ցուցանիշների հաստատուն վատթարացում մինչև 9-րդ օրը և շարժողական գործառույթի ցուցանիշների մասնակի վերականգնում նստանյարդի ճմլումից հետո՝ 11-25 օրերի ընթացքում: Ճմլում+Lycium barbarum խմբում ի հայտ է եկել շարժողական գործառույթի ցուցանիշների արագ վերականգնում սկսած 4-րդ օրվանից, ինչը մոտեցել է նորմայի սահմանին նստանյարդի ճմլումից հետո 25-րդ օրը:

3.9. Lycium barbarum-ի ազդեցությունը ողնուղեղի շարժիչ նեյրոնների կենսաէլեկտրական ցուցանիշների վրա նստանյարդի միակողմանի ճմլումից հետո:

Մոտոնեյրոնների տվյալ տեսակի պատասխաններ դրսևորող պոպուլյացիաների համար կատարված նախախթանային և հետխթանային ակտիվության ծրագրային վերլուծությունը թույլ է տալիս գնահատել միջին հաճախականության քանակական ցուցանիշները մինչև խթանումը (M ՆԽ), խթանումից հետո (M ՀԽ) և տետանիկ խթանման ընթացքում (M ԲՀԽ)՝ բերված 11-րդ և 12-րդ աղյուսակներում: Պատասխանների արտահայտվածությունը գնահատվում է համաձայն միջինացված հաճախականությունների թվային ցուցանիշների արժեքներով՝ խթանումից առաջ, խթանումից հետո և խթանման ժամանակահատվածում: Ընդհանուր առմամբ, գրանցվել է ողնուղեղի 110 մոտոնեյրոն՝ ճմլում խմբում, և 147 մոտոնեյրոն՝ ճմլում+Lycium barbarum խմբում:

Տոկոսային բաշխման և ողնուղեղի մոտոնեյրոնների նախախթանիչ, հետխթանիչ և ԲՀԽ ժամանակահատվածի հրահրված սպայկային ակտիվության միջին հաճախականությունների արժեքների (սպայկ/վրկ) որոշակի տիպերի պատասխանների համար փորձարարական համեմատվող խմբերում աղյուսակային տվյալները ցույց տվեցին, որ.

Ճմլում խմբում տետանիկ պոտենցիացիան ԲՀԽ-ի ժամանակ ՏՊ-ՀՏՊ պատասխաններ դրսևորող համակողմյա մոտոնեյրոններում արահայտված է եղել 4,6 անգամ (24,30:5,32 սպայկ/վրկ), իսկ ՏՊ-ՀՏԴ պատասխաններ դրսևորող նեյրոններում` 2,1 անգամ (24,69:11,77 սպայկ/վրկ): Տետանիկ դեպրեսիան ԲՀԽ-ի ժամանակ ՏԴ-ՀՏԴ պատասխաններ դրսևորող նեյրոններում արտահայտված է եղել 1,3 անգամ (14,06:10,73 սպայկ/վրկ), իսկ ՏԴ-ՀՏՊ պատասխաններ դրսևորող նեյրոններում` 2 անգամ (11,36:5,58 սպայկ/վրկ) (աղյուսակ 11): Ճմլում խմբում ՏՊ-ՀՏՊ պատասխաններ դրսևորող նեյրոնների մասնաբաժնային հարաբերակցությունը գերակշռող է (30,90%) (աղյուսակ 11): Անռեակտիվ նեյրոնների թիվը կազմում է 18,20%: Ճմլում խմբի անռեակտիվ համակողմյա մոտոնեյրոնները ցուցաբերում են սպայկային ակտիվության բարձր մակարդակ (21,88-21,28 սպայկ/վրկ):

Աղյուսակ 11

Ճմլում խմբում տոկոսային տեղաբաշխման և ողնուղեղում նախախթանային (M ՆԽ), հետխթանային (M ՀԽ) և ԲՀԽ-ի (M ԲՀԽ) ժամանակ համակողմյա մոտոնեյրոնների հրահրված սպայկային ակտիվության միջին հաճախականությունների արժեքները (սպայկ/վրկ) որոշակի տիպի պատասխաններում:

Պատաս-խանների տիպերը	**Տոկոսային բաշխումը և նեյրոնների թիվը (n=110) ըստ պատասխան-ների տիպի**	**M ՆԽ Սպայկ/վրկ**	**M ԲՀԽ Սպայկ/վրկ**	**M ՀԽ Սպայկ/վրկ**
ՏՊ-ՀՏՊ	n=34 30,90%	5,32	24,30 ↑**4,6x**	11,69 ↑**2,2x**
ՏՊ-ՀՏԴ	n=13 11,80%	11,77	24,69 ↑**2,2x**	8,43 ↓**1,4x**
ՏԴ-ՀՏԴ	n=30 27,30%	14,06	10,73 ↓**1,3x**	10,44 ↓**1,3x**

ՏԴ-ՀՏՊ	n=13 11,80%	11,36	5,58 ↓**2,0x**	18,64 ↑**1,6x**
Անռեակտիվ	n=20 18,20%	21,88	21,44	21,28

Ծանոթագրություն. ↑ և ↓ - հաճախականության բարձրացում և իջեցում

- Ճմլում+Lycium barbarum խմբում տետանիկ պոտենցիացիան ՏՊ-ՀՏՊ պատասխաններ դրսևորող համակողմյա մոտոնեյրոններում արտահայտված է 5,5 անգամ (23,90:4,38 սպայկ/վրկ), իսկ ՏՊ-ՀՏԴ պատասխաններ դրսևորող նեյրոններում` 3,5 անգամ (30,65:8,80 սպայկ/վրկ) (աղյուսակ 12): Նեյրոններում, որոնք դրսևորում են դրդող պատասխաններ միայն ԲՀԽ-ի ժամանակ, տետանիկ պոտենցիացիան արտահայտված է 5,2 անգամ (37,29:7,16 սպայկ/վրկ):

***Աղյուսակ* 12**

Ճմլում+Lycium barbarum խմբում տոկոսային տեղաբաշխման և ողնուղեղում նախախթանային (M ՆԽ), հետխթանային (M ՀԽ) և ԲՀԽ-ի (M ԲՀԽ) ժամանակ համակողմյա մոտոնեյրոնների հրահրված սպայկային ակտիվության միջին հաճախականությունների արժեքները (սպայկ/վրկ) որոշակի տիպի պատասխաններում:

Պատաս-խանների տիպերը	**Տոկոսային բաշխումը և նեյրոնների թիվը** (n=147) **ըստ պատասխան-ների տիպի**	**M ՆԽ Սպայկ/վրկ**	**M ԲՀԽ Սպայկ/վրկ**	**M ՀԽ Սպայկ/վրկ**
ՏՊ-ՀՏՊ	n=94 64,40%	4,38	23,90 ↑**5,5x**	8,33 ↑**1,9x**
ՏՊ	n=14 9,60%	7,16	37,29 ↑**5,2x**	7,14
ՏՊ-ՀՏԴ	n=26 17,80%	8,80	30,65 ↑**3,5x**	4,94 ↓**1,8x**
ՏԴ-ՀՏԴ	n=4 2,70%	10,88	2,50 ↓**4,4x**	9,01 ↓**1,2x**
ՏԴ-ՀՏՊ	n=8 5,50%	11,74	4,50 ↓**2,6x**	13,28 ↑**1,1x**

Ծանոթագրություն. ↑ և ↓ - հաճախականության բարձրացում և իջեցում

ՏԴ-ՀՏԴ և ՏԴ-ՀՏՊ պատասխաններ դրսևորող համակողմյա մոտոնեյրոններում տետանիկ դեպրեսիան արտահայտված է համապատասխանաբար 4,4 անգամ (10,88:2,50 սպայկ/վրկ) և 2,6 անգամ (11,74:4,50 սպայկ/վրկ) (աղյուսակ 12): ՏՊ-ՀՏՊ պատասխաններ ցուցաբերող համակողմյա մոտոնեյրոնների մասնաբաժինը գերակշռող է (64,40%): Ընդհանուր առմամբ, ֆոնային (նախախթանիչ) և հետխթանիչ ակտիվությունը այս խմբում ցածր է՝ համեմատած ճմլում խմբի պատասխանների հետ (աղյուսակ 11 և 12):

Բորբոքային գործընթացները առնետների նստանյարդի ճմլումից հետո և՛ ծայրամասային, և՛ կենտրոնական նյարդապաթոլոգիաների գործառութային վերականգնման արգելակիչներ են [Smith D. et al., 2009]: Նստանյարդի ֆիզիկական վնասվածքով պայմանավորված նյարդաբջջային դեգեներացիան [Farooqui A., 2010] և սինապսների կորուստը [Wishart T. et al., 2006] կարող են պատճառ հանդիսանալ աքսոնային ոչ գործառութային միավորների, որոնցով էլ, ըստ երևույթին, պայմանավորված է ողնուղեղի անռեակտիվ մոտոնեյրոնների մասնաբաժնի աճը ճմլում-վնասումից 30 օր անց, ինչպես նաև նրանցում պատասխանների արտահայտվածության նվազումը վնասված նստանյարդի ծայրամասային բաժնի ԲՀԽ պայմաններում:

Մեր ուսումնասիրության արդյունքները ցույց են տալիս, որ առնետի մոդելի վրա նստանյարդի ճմլումը բնութագրվում է ողնուղեղի մոտոնեյրոնների սինապսային ակտիվության խանգարումներով և հրահրված դրդող և արգելակող պատասխանների անհավասարակշռությամբ: Ընդհանուր առմամբ, միայնակ նեյրոնների հրահրված սպայկային ակտիվության արտաբջջային գրանցման միջոցով ցույց տված անոմալ էլեկտրական ակտիվությունը բնութագրվում է անռեակտիվ միավորների և ԲՀԽ ժամանակահատվածում թույլ արտահայտվածությամբ պատասխանների առկայությամբ, ինչպես նաև վնասված նստանյարդի հեռադիր բաժնի խթանմամբ հրահրվող պատասխանների տիպերի անհամաչափությամբ: Lycium barbarum-ը ազդում է առնետների ինչպես վնասված նստանյարդի գործառութային վերականգնման պարամետրերի վրա, այնպես էլ մոտոնեյրոնների էլեկտրաֆիզիոլոգիական ցուցանիշների վրա: Lycium barbarum-ի թուրմը հարուստ է հակաօքսիդանտներով (օրինակ՝ կարոտինոիդներ, ռիբոֆլավին, ասկորբինաթթու, թիամին, նիկոտինաթթու) [Li S. et al., 2011; Niu A. et al., 2008]: Մեր արդյունքները, հնարավոր է, պայմանավորված են այս գործընթացներով ևս:

Lycium barbarum-ի բազմաշաքարները պարունակում են որոշ միաշաքարներ և 17 ամինաթթու [Luo Q. et al., 2004]: Lycium barbarum-ը պարունակում է նաև ասպարգինաթթու: Ասպարգինաթթուն օրգանիզմի 20 սպիտակուցային ամինաթթուներից մեկն է, որը նաև նյարդամիջնորդանյութի դեր է կատարում ԿՆՀ-ում [D'Aniello S. et al., 2011]: Հայտնի է, որ ասկորբինաթթուն նյարդապաշտպան դեր ունի առնետների մոտնուստանյարդի վնասման դեպքում [Shokouhi G. et al., 2005], իսկ ֆլավանոիդներով բուժումը նյարդի աճմանը նպաստող գործոններից է [Wang W. et al., 2011], որը և վկայում է մեր փորձարարական կենդանիների ողնուղեղում հիդրոպոնիկական Lycium barbarum-ի ակտիվ բաղադրամասերի կարգավորող և բարելավող դերի մասին: Պտուղները պարունակում են նաև ոչ սպիտակուցային ամինաթթուներ տաուրին, γ-ամինոկարագաթթու, ինչպես նաև բեթաին (տրիմեթիլգլիցին) [Cao Y. et al., 2003], որոնք, հնարավոր է, մեծ նշանակություն ունեին մոտոնեյրոններից գրանցված նախախթանային և հետխթանային ցածր ֆոնային ակտիվության ձևավորման վրա: Կարևոր է նաև, որ նյարդային համակարգում Lycium barbarum-ի բազմաշաքարները նվազեցնում են N-մեթիլ-D-ասպարտատով հարուցված նյարդային վնասումը [Ho Y. et al., 2009]:

Ողնուղեղի ցանցերի դրդունակությունը զգալիորեն փոփոխվում է կալիումի քլորիդի կոտրանսպորտերի (զուգակցված փոխադրողի) գործունեությամբ [Stil A. et al., 2009] և վերջինիս գործառույթի խանգարումը նվազեցնում է հետսինապսային արգելակման ուժգնությունը/հզորությունը [Gackière F., Vinay L., 2015]: Մեր փորձարկումներում վնասված նյարդի հեռադիր մասի ԲՀԽ-ին տրված պատասխանների տարբեր տիպերի և տետանիկ, հետտետանիկ պոտենցիացիայի և դեպրեսիայի արտահայտվածության ոչ համաչափ բաշխումը, ինչպես նաև նախախթանային ֆոնային ակտիվությունը (ՄՆԽ) համապատասխան փորձարարական խմբերում, հնարավոր է, որ հենց այս գործընթացների հետևանք են:

Ծայրամասային նյարդի ֆիզիկական վնասումը բերում է վնասված նյարդի հեռադիր հատվածի շվանյան բջիջների վնասման.

այս գործընթացը հայտնի է որպես Ուոլլերյան դեգեներացիա: Վերջինիս ժամանակ շվանյան բջիջները դեգրադացիայի են ենթարկում իրենց միելինային թաղանթը և ապատարբերակվում՝ վերադառնալով աքսոնների ռեգեներացիային և նյարդի վերականգնմանը նպաստող ֆենոտիպին: Միտոգեն-ակտիվացված p38 պրոտեին կինազի ակտիվության արգելակումը մկների մոտ նյարդի վնասումից հետո արգելափակում է շվանյան բջիջների ապամիելինավորումը և ապատարբերակումը [Yang D. et al., 2012]: Դա ցույց է տալիս, որ միտոգեն-ակտիվացված պրոտեինկինազը փոփոխում է շվանյան բջիջ-աքսոն փոխազդեցությունների սկզբնական փուլերը, իսկ ասկորբինաթթուն (հիդրոպոնիկական Lycium barbarum-ը պարունակում է վիտամին C-ի մեծ քանակություն) նպաստում է արտաբջջային մատրիքսի կազմմանը՝ նախապատրաստելով շվանյան բջիջ-աքսոն փոխհարաբերությունները միելինացման համար [Fragoso G. et al., 2003]: Դա ցույց է տալիս, որ Lycium barbarum-ի բազմաշաքարները բարելավում են տեսողական նյարդի բջջային վնասումները միտոգեն-ակտիվացված պրոտեինկինազի գործունեության փոփոխման միջոցով [Bie M. et al., 2015]: Ժամանակակից ուսումնասիրությունները [Zhang Y. et al., 2013] ցույց են տալիս, որ Lycium barbarum-ը ԿՆՀ-ի վրա թողնում է նյարդապաշտպան և իմունամոդուլյատոր ազդեցություններ: Հետազոտությունները վկայում են, որ Lycium barbarum-ի բազմաշաքարները առնետների մոտ նստանյարդի հատումից հետո կարող են արգելակել ավտոֆագիան և վնասվածքային նյարդաուռուցքի առաջացումը, քանի որ լուսային մանրադիտակի օգնությամբ ցույց է տրվել, որ վնասված նյարդի պրոքսիմալ ծայրում միելինային շերտը բավականին բարակ է եղել, նկատվել է քիչ քանակությամբ շվանյան բջիջներ և ֆիբրոբլաստներ, ինչպես նաև հազվադեպ հանդիպող կոլագենային մանրաթելեր [Fan H. et al., 2010]: Մեր արդյունքները որոշակի ներդրում են՝ հասկանալու Lycium barbarum-ի պտուղների դերը նստանյարդի ճմլումով հարուցված զգայաշարժողական դեֆիցիտի կանխարգելումը և կարգավորելու ողնուղեղի մոտոնեյրոնների պլաստիկությունը:

3.10. **Դիետիկ ֆրուկտոզով հարուցված օքսիդացնող սթրեսի և այդ պայմաններում Stevia rebaudiana-ի և Lycium barbarum-ի ազդեցությունները ողնուղեղի O_2^-- գեներացնող էնզիմ NADPH-օքսիդազի ակտիվության վրա**

Դիետիկ ֆրուկտոզի ինտենսիվ օգտագործումը բարձրացնում է նյութափոխանակային համախտանիշի առաջացման հնարավորությունը [Le K., Tappy L., 2006; Stanhope K., Havel P., 2008]: Ֆրուկտոզի բացասական հետևանքներն աճում են բազմաթիվ ազդակային գործոնների ապակարգավորման ճանապարհով, և օքսիդացնող սթրեսը կենդանիների և մարդկանց օրգանիզմում ֆրուկտոզով հարուցված նյութափոխանակության խանգարումների գլխավոր մոլեկուլային մեխանիզմներից մեկն է [Rutlegde A., Adeli K., 2007; Fariña J. et al., 2013]:

Ֆրուկտոզով հարուստ սննդի նյութափոխանակության հետևանքների վերաբերյալ նոր հայացքները պայմանավորված են հատկապես նյարդային հյուսվածքի վրա ֆրուկտոզի ազդեցությամբ (թթվածնի ակտիվ ձևերի և բորբոքային պատասխանների մեծացմամբ) [Dekker M. et al., 2010]: Քննարկվում է ռեակտիվ թթվածնի երկակի դերը՝ որպես բջջային մեսենջեր մոլեկուլի նորմալ սինապսային պլաստիկության համար և որպես վնասող տոքսիկ մոլեկուլի՝ տարիքով պայմանավորված այդպիսի խանգարումների ժամանակ [Rojo A. et al., 2014]: Օքսիդացնող սթրեսի և ուղեղի նեյրոդեգեներատիվ հիվանդությունների հիմնական աղբյուրը համարվում է O_2^--գեներացնող էնզիմ NADPH-օքսիդազը [Cahill-Smith S., Li J., 2014]: Միևնույն ժամանակ, իոնային անցուղիների գնահատումը՝ որպես օքսիդացնող մոդուլյացիայի ենթարկվող թիրախային պրոտեինների, թույլ է տալիս հասկանալ դրանց ազդեցությունը ԿՆՀ-ի նեյրոդեգեներատիվ հիվանդությունների առաջացման և զարգացման վրա [Peers Ch., Boyle J., 2014]: Nox-ի «երկկողմյա թուր»-ի հատկությունը բարդացնում է այդ էնզիմի թերապևտիկ թիրախավորումը: Այդ իսկ պատճառով Nox-ի ակտիվության թերապևտիկ մոդուլյացիան պետք է կատարել ագործվի՝ հաշվի առնելով հիվանդության առանձնահատկությունները, Nox-ի, նրա իզոձևերի հյուսվածքային և ներբջջային տեղակայումները, և, միևնույն ժամանակ, բնական ծագման ժամանակակից հասանելի Nox-արգելակիչների մեծ նշանակությունը [Maraldi T., 2013]:

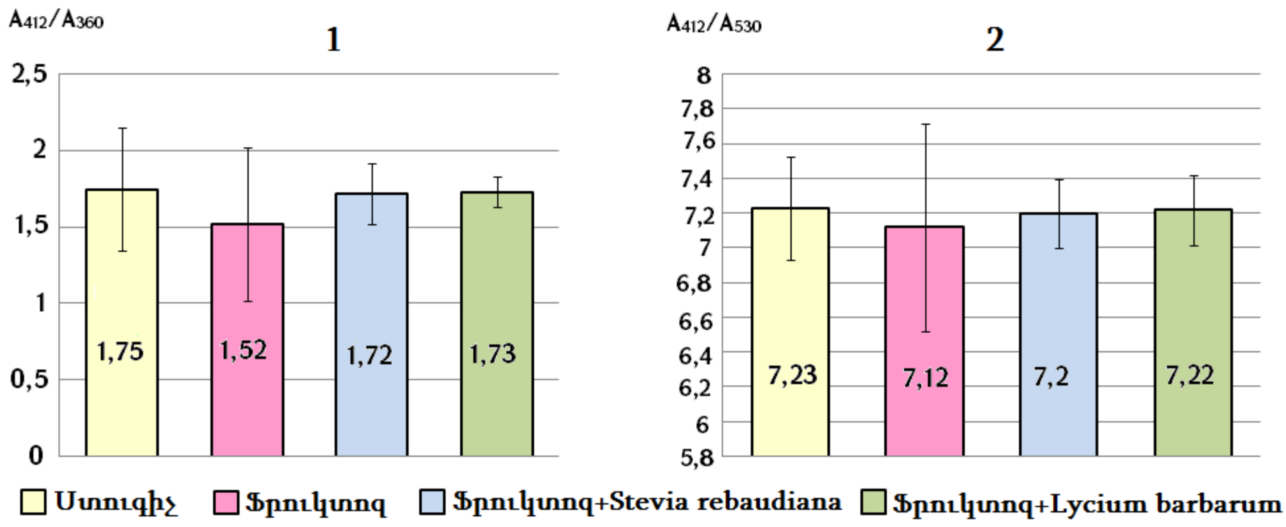
Սննդակարգում ֆրուկտոզի բարձր պարունակությամբ առաջացրած ինսուլինային ռեզիստենտականության և օքսիդացնող սթրեսի թիրախավորման համար բուսական պրեպարատների օգտագործման հսկայական աճ է նկատվում [Rasineni K., Desireddy S., 2011]: Բացի այդ, հայտնի է, որ Lycium barbarum-ի բազմաշաքարները ցուցաբերում են հակաօքսիդանտային, իմունամոդուլյատոր, նյարդապաշտպան և հակադիաբետիկ ակտիվություն [Jin M. et al., 2013]:

Փորձարարական և կլինիկական ձեռքբերումներ են հանդիսանում զարգացող ինսուլինային ռեզիստենտականության մոլեկուլային մեխանիզմների և երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետի զարգացման ժամանակ մեղրախոտի (Stevia rebaudiana) դերի վերաբերյալ ապացույցները [Mohd-Radzman N. et al., 2013]: Stevia rebaudiana-ի ֆիտոքիմիական բաղադրամասերն օժտված են դեղաբանական ակտիվությամբ [Brahmachari G. et al., 2011]: Ռ. Մ. Սիմոնյանի և մեր կողմից համահեղինակությամբ ավելի վաղ ցույց է տրվել, որ շնորհիվ բարձր SOD-միմետիկ ակտիվության (20 միավոր/մգ)՝ Stevia rebaudiana-ի տերևները կատարում են թաղանթակայունացնող դեր՝ ճնշելով ֆրուկտոզով հարստացված սնունդ ստացող առնետների փայծաղի, թոքերի, լյարդի բջջային և ներբջջային թաղանթներից, ինչպես նաև արյան շիճուկի էրիթրոցիտային թաղանթներից վերցված հեմոգլոբինով հարուցված Nox-ի իզոձևերի ռիլիզինգի գործընթացը [Симонян Р. и др., 2015]:

Աշխատանքի նպատակն է հանդիսացել որոշել առնետների ողնուղեղից առանձնացված Nox-ի իզոձևերի ֆրակցիաների օպտիկական սպեկտրային ցուցանիշները, դրանց առանձին պարունակությունները և NADPH-կախյալ O_2^{-}-արտադրող ակտիվությունը ֆրուկտոզով հարուցված օքսիդացնող սթրեսի ժամանակ և այդ պայմաններում Stevia rebaudiana-ի տերևների (20 մգ/կգ/օր) և Lycium barbarum-ի չոր պտուղների (350 մգ/կգ/օր) սննդի հետ ընդունումից հետո:

Ստուգիչ, Ֆրուկտոզ, Ֆրուկտոզ+Stevia rebaudiana և Ֆրուկտոզ+Lycium barbarum խմբերի առնետների ողնուղեղից անջատված Nox-ի կոմբինացված իզոձևերի (Nox-ի ընտանիք: 22 phox, 91 gphox, 40phox, 47 phox, 67 phox) ֆրակցիաները տարբերվում են օպտիկական սպեկտրային ցուցիչներով (A_{412}/A_{360} և A_{412}/A_{530}), ինչպես դա ներկայացված է նկար 17-ում:

Նշված 4 խմբերի առնետների ողնուղեղի Nox-ի կոմբինացված իզոձևերի ֆրակցիաների բնորոշ ձևը և առավելագույն օպտիկական կլանման սպեկտրները օքսիդացման և վերականգնման վիճակներում համապատասխանում են Nox-ի իզոձևերի ֆրակցիաների գումարային ցուցանիշներին, որոնք անջատվել էին նույն եղանակով առնետների այլ հյուսվածքներից [Симонян Р. и др., 2014]: Օքսիդացման վիճակում տեղի է ունենում α-կլանում՝ 560 նմ-ի դեպքում, β-կլանում՝ 530 նմ-ի դեպքում, Cope-կլանում՝ 412 նմ-ի դեպքում, և կլանում 350-360նմ-ի դեպքում: Դիթիոնիային նատրիումով վերականգնումից հետո ի հայտ են գալիս օպտիկական սպեկտրային բնորոշ կլանումներ 558նմ, 535նմ, 418նմ: Այնուամենայնիվ, օպտիկական սպեկտրային ցուցիչների մեծությունները (A_{412}/A_{360} և A_{412}/A_{530} հարաբերությունը) զգալի կերպով տարբերվում են այլ հյուսվածքներից, մասնավորապես՝ առնետի թոքերից վերցված Nox-ի այդպիսի տվյալներից՝ 350-360նմ-ի դեպքում օպտիկական կլանման խտության մեծացման հաշվին (նկար 17)՝ որպես Nox-ի մոլեկուլում FAD-ի պարունակության բարձրացման արդյունք [Hashida Sh. et al., 2004]:



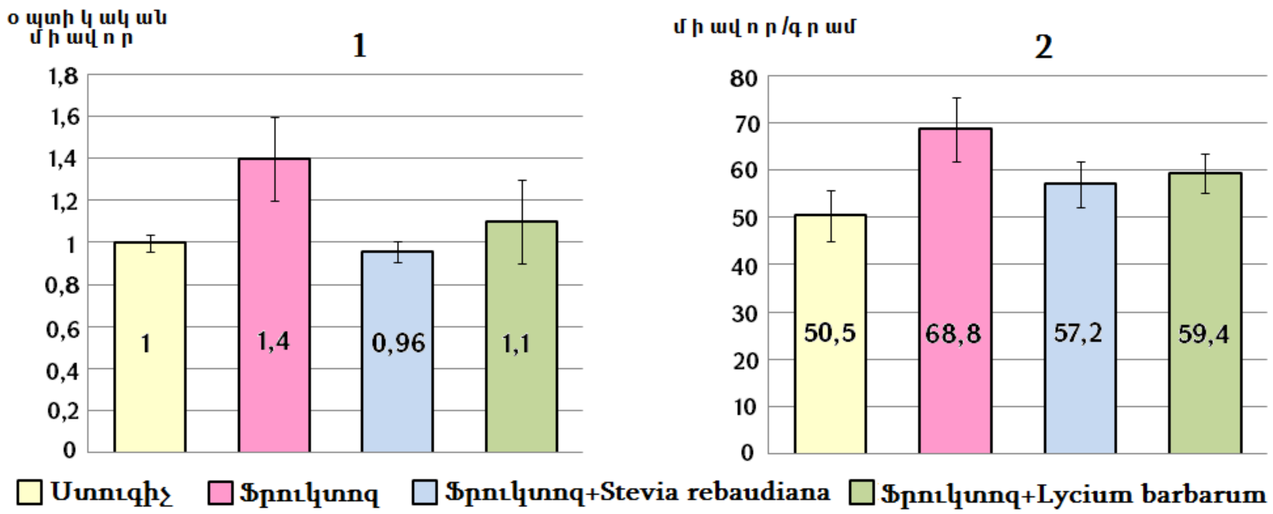
Նկար 17. *Ողնուղեղից առանձնացված Nox-ի իզոձևերի գումարային ֆրակցիաների օպտիկական սպեկտրային ցուցիչների (A_{412}/A_{360} (1) և A_{412}/A_{530} (2)) հարաբերությունը առնետների ներկայացված խմբերում (M±m; n=6; p<0,05):*

Ինչպես ցույց է տրված նկար 18-ում՝ Ֆրուկտոզ խմբում, համեմատած Ստուգիչ խմբի հետ, նկատվում է ողնուղեղի բջջային բաղադրամասերից անջատված Nox-ի իզոձևերի գումարային ֆրակցիաների օպտիկական սպեկտրային ցուցիչի (A_{412}/A_{360} и A_{412}/A_{530}) ոչ արդյունավետ փոփոխում: Մյուս կողմից, Stevia rebaudiana-ի և Lycium barbarum-ի ազդեցության Ֆրուկտոզ+ Stevia rebaudiana և Ֆրուկտոզ+Lycium barbarum խմբերում այդ ցուցանիշները մոտենում են Ստուգիչ խմբի ցուցանիշներին՝ միևնույն ժամանակ չփոփոխելով Nox-ի այլ օպտիկական ցուցանիշները: Առավել ազդույն օպտիկական կլանումը 350-360նմ-ի դեպքում հատկանշական է ազատ կամ FAD-ի սպիտակուցների հետկապված կլանմանը:

Հայտնի է, որ Nox-ի իզոձևերը հանդիսանում են FAD պարունակող հեմոպրոտեիններ՝ ցիտոքրոմներ b_{558}, և, դրա հետ կապված, FAD-ը կատարում է Nox-ի ակտիվացնողի դեր՝ որպես էլեկտրոնների աղբյուր [Hashida Sh. et al., 2004; Case Ch. et al., 2009]: Սրա հիման վրա Nox-ի իզոձևերի կոմբինացված ֆրակցիաների հաշվարկային տեսակարար պարունակության փոփոխությունը և NADPH-կախյալ $O_2^{\overline{\ }}$-արտադրող ակտիվությունը Ստուգիչ, Ֆրուկտոզ, Ֆրուկտոզ+Stevia rebaudiana և Ֆրուկտոզ+Lycium barbarum խմբերում ևս իրականանում է ոչ համարժեք կերպով (նկար 18): Համեմատած Ստուգիչ խմբի ցուցանիշների հետ՝ Ֆրուկտոզ խմբում նկատվում է Nox-ի անջատված իզոձևերի և նրանց NADPH-կախյալ $O_2^{\overline{\ }}$- արտադրող ակտիվության մակարդակի զգալի մեծացում (նկար 18):

Nox-ի ակտիվացման այլ գործոն կարող է լինել նաև նշված հյուսվածքներից անջատված Nox-ի ֆոսֆորիլացման մակարդակի մեծացումը, քանի որ հայտնի է, որ ԿՆՀ-ում Nox-ի ֆոսֆորիլացման մակարդակը բարձրացված է [Infanger D. et al., 2006]: Որպես այս ամենի արդյունք, Ֆրուկտոզ խմբում նկատվում է ողնուղեղից անջատված Nox-ի իզոձևերի գումարային ֆրակցիաների NADPH-կախյալ $O_2^{\overline{\ }}$-արտադրող ակտիվության մեծացում (15%):

Այսպիսով, կարելի է հաստատել, որ Stevia rebaudiana-ի տերևները և Lycium barbarum-ի պտուղները կատարում են հակասթրեսային, թաղանթակայունացնող դեր՝ իջեցնելով Nox-ի իզոձևերի ռիլիզինգի մակարդակը ողնուղեղում, ինչպես նաև նվազեցնում են պրտաէրիթրոցիտային ֆերրիհեմոգլոբինի և ֆերրոհոմոգլոբինի թաղանթաապակայունացնող ազդեցությունը ԿՆՀ-ի բջիջներում:



Նկար 18. *1.Ողնուղեղից առանձնացված Nox-ի իզոձևերի գումարային ֆրակցիաների հաշվարկային տեսակարար օպտիկական կլանումը օպտիկական միավորներով: 2.Nox-ի իզոձևերի (հյուսվածքի միավոր/գրամում) գումարային ֆրակցիաների NADPH կախյալ O_2^{-}-արտադրող հաշվարկային տեսակարար ակտիվությունը ներկայացված խմբերում (M±m ; n=6; p<0,05):*

Ֆրուկտոզով հարուցված շաքարախտի ժամանակ ԿՆՀ-ի հյուսվածքներից անջատված Nox-ի իզոձևերի գումարային ֆրակցիաների տեսակարար պարունակության մեծացումը Ֆրուկտոզ խմբում ասոցացվում է այս հյուսվածքների բջիջների լիպիդային պերօքսիդացման բարձրացման հետ, համաձայն նաև այլ հեղինակների տվյալների [Devasagayam T. et al., 1996]: Այս ճանապարհով հեմոգլոբինի հասանելիությունը թաղանթների մակերեսին տեղակայված Nox-ի համար մեծանում է՝ հեմոգլոբինի հետ կոմպլեքսներ ձևավորելով և Nox-ի անջատման մակարդակի մեծացմամբ [Фесчян С. и др., 2013]: Ֆրուկտոզ+ Stevia rebaudiana խմբում՝ մեղրախոտի ազդեցությամբ, որն օժտված է SOD-միմետիկ (սուպերօքսիդդիսմուտազ) ակտիվությամբ (20 միավոր/մգ) [Симонян Р. и др., 2015] անջատված Nox-ի մակարդակը մոտենում է Ստուգիչ խմբի ցուցանիշներին՝ չհագեցած ճարպաթթուների լիպիդային պերօքսիդացման ճնշման ճանապարհով: Այս ճանապարհով Stevia rebaudiana-ն ցուցաբերում է թաղանթակայունացնող ազդեցություն ԿՆՀ-ի բջիջների վրա՝ կանխելով արտաէրիթրոցիտային հեմոգլոբինի թաղանթաապակայունացնող ազդեցությունը:

Ողնուղեղից անջատված Nox-ի գումարային ֆրակցիաների իզոձևերի NADPH- կախյալ O_2^{-}-արտադրող ակտիվության մեծացումը Ֆրուկտոզ խմբում, համեմատած Ստուգիչ խմբի Nox-ի ցուցանիշների հետ, կապված է FAD-ի մակարդակի բարձրացման հետ (առավելագույն օպտիկական կլանման խտության մեծացումը 350-360նմ-ի դեպքում կամ օպտիկական սպեկտրի կլանման վրա Nox-ի իզոձևերի ֆրակցիաների օպտիկական սպեկտրային ցուցիչի (A_{412}/A_{360}) իջեցումը): Փաստորեն, FAD-ը համարվում է ակտիվատոր [Hashida Sh. et al., 2004; Case Ch. et al., 2009] նաև ամիգդալայի, հիպոկամպի և ողնուղեղի Nox-ի համար: Ներկայացված Nox-ի ակտիվացման այլ գործոն կարող է լինել նաև նշված հյուսվածքներից անջատված Nox-ի ֆոսֆորիլացման մակարդակի մեծացումը, քանի որ հայտնի է, որ ԿՆՀ-ում Nox-ի ֆոսֆորիլացման մակարդակը բարձրացված է [Bokoch G. et al., 2009]: Որպես այս ամենի արդյունք, Ֆրուկտոզ խմբում նկատվում է ԿՆՀ-ից անջատված Nox-ի իզոձևերի գումարային ֆրակցիաների NADPH-կախյալ O_2^{-}-արտադրող ակտիվության մեծացում:

Օքսիդավերականգնման հավասարակշռության ապակարգավորումը բերում է ԴՆԹ-ի վնասման, լիպիդային պերօքսիդացման, պրոտեինների շեղումային հետտրանսլյացիոն մոդիֆիկացիայի, նեյրոնների մարմնի, դենդրիտների և աքսոնների միջով պրոտեինների և բշտերի տեղակայման փոփոխությունների [Wilson C., González-Billault C., 2015]: Ռեակտիվ թթվածնի նուրբ հավասարակշռությունը անհրաժեշտ է նեյրոնային ազդանշանի համար, և նրա ավելորդ նվազումը կամ ավելացումը առաջացնում է ուսուցման ու հիշողության հիմքում ընկած հիպոկամպի բջջային մեխանիզմների պլաստիկության վատթարացում [Knapp L., Klann E., 2002]: Երբ ռեակտիվ թթվածնի ֆիզիոլոգիական նշանակության անտեսումը չբերեց բավարար կլինիկական արդյունքների, դասական հակաօքսիդանտային թերապիան վերանայվեց. ավելի արդարացված և ընդունելի մոտեցում դարձավ Nox-ի բնական սելեկտիվ արգելակիչների օգտագործումը [Maraldi T., 2013]: Բացի դրանից, ոչ պակաս կարևոր է շեշտել, որ ողնուղեղի հյուսվածքում Lycium barbarum-ի նյարդապաշտպան և իմունամոդուլյատոր ազդեցությունները փոխկապակցված են [Zhang Y. et al., 2013] և դիաբետին վերաբերող Stevia rebaudiana-ի առդապտոգեն հատկությունները ևս պայմանավորված են նրա ինսուլինային ռեզիստենտականության կարգավորումով՝ փոխկապակցված հակաօքսիդանտային և իմունամոդուլյատոր ակտիվության հետ [Mohd-Radzman N. et al., 2013]:

Այսպիսով, ֆրուկտոզով հարուցված օքսիդացնող սթրեսի ժամանակ առնետների մոտ և՛ Stevia rebaudiana-ն, և՛ Lycium barbarum-ը O_2^{-} բարձրացված մակարդակի իջեցման ճանապարհով կատարում են հակասթրեսային, թաղանթակայունացնող դեր՝ իջեցնելով Nox-ի իզոձևերի ռիլիզինգի մակարդակը ողնուղեղում, ինչպես նաև նվազեցնում են արտաէրիթրոցիտային հեմոգլոբինի (ֆերրիհեմոգլոբին կամ ֆերրոհոմոգլոբին) թաղանթաապակայունացնող ազդեցությունը ողնուղեղի հյուսվածքում:

ԱՄՓՈՓՈՒՄ

Ծայրամասային նեյրոպաթիաները հանդես են գալիս որպես հիվանդությունների հետերոգեն խումբ, որոնք վնասում են ծայրամասային նյարդերը: Պատճառները բազմաթիվ են՝ ժառանգական, մետաբոլիկ, ինֆեկցիոն, բորբոքային, տոքսիկ և մեխանիկական-վնասվածքային: Առավել տարածված են դիաբետիկ և հետհերպեսային նևրալգիաները: ԾՆՀ խանգարումների մոտավոր 2/3 մասը կազմում են դիաբետով հիվանդները [Archer A. et al., 1983]: Նույնիսկ նախադիաբետիկ կարգավիճակով հիվանդների 10-18%-ի մոտ հայտնաբերվում է նեյրոպաթիա [Basić-Kes V. et al, 2011]:

Ծայրամասային նեյրոպաթիաների առավել հանդիպող պատճառներից է ֆիզիկական վնասումը՝ տրավման, մասնավորապես նստանյարդի ճմլումը, որը կարող է առաջանալ ճանապարհային վթարների, սպորտային ակտիվության, վիրահատական միջամտության հետևանքով: Ծայրամասային նեյրոպաթիաների բուժման առաջին քայլը պատճառի հայտնաբերումն է (տրավման, ինտոքսիկացիան, հորմոնալ և աուտոիմուն խաթարումները): Համակարգային հիվանդությունների, մասնավորապես դիաբետի ֆոնի վրա զարգացող նեյրոպաթիաները պահանջում են համալիր բուժում, և այս առումով բուսաբուժությունը համարվում է արդյունավետ: Սակայն նստանյարդի ճմլման ժամանակ բույսերով բուժման արդյունավետությունը սահմանափակ է ուսումնասիրված [Mucimapura S. et al., 2010; Kah-Hui W. et. al., 2011; Renno W. et al., 2013]:

Փորձարարական և կլինիկական հետազոտություններում դիաբետիկ նեյրոպաթիաների ախտորոշման և մոնիթորինգի, ինչպես նաև պրեպարատների դեղաբանական արդյունավետության գնահատման նպատակով կիրառվում են մաշկի և մկանների սենսորային զգայունության քանակական թեստավորումները [Verberne W. et al., 2013]: Վերջնականորեն բացահայտված չեն նաև շարժողական ստատիկ և դինամիկ գործառույթների տեսակետները, ինչպես նաև գործառութային վերականգնման և վերականգնված աքսոնների քանակության միջև փոխկապակցվածությունը [Neerven S. et al., 2012]:

ենթադրվում է, որ նյարդի վերականգնման և թերապևտիկ արդյունավետության ռազմավարությունների ընտրման համար կարևոր են բազմակողմանի անկախ գնահատող մոտեցումները, ինչը և իրականացվել է այս հետազոտության մեջ:

Դեռևս բավականին անհասկանալի և հակասական են մնում նյարդային վերահսկողության միակողմանի խանգարումների ժամանակ փոխհատուցողական ռեակցիաների կենտրոնական մեխանիզմների մասին տվյալները: Նյարդի միակողմանի վնասման ժամանակ նյարդային վերահսկողության վերակազմակերպման գործընթացում ողնուղեղի շարժողական համակարգի ներգրավվածության հետազոտության արդիականությունը նշանակալի է շարժումների ուղղորդման ընդհանուր սխեմաների ստեղծման և շարժողական համակարգի տարբեր նեյրոդեգեներատիվ հիվանդությունների բուժման մեթոդների մշակման համար: Հենց այս տեսակետներն էլ կազմել են տվյալ աշխատանքի խնդիրների ամբողջականությունը: Առաջին անգամ են վերլուծվել առանձին մոտոնեյրոնների (համակողմյա և հակակողմյա) վիճակի փոխակերպումները (տրանսֆորմացիաները) նստանյարդի ճմլումից հետո: Նյարդաթելերի վնասումների ազդեցության ոլորտները դիաբետի պայմաններում ողնուղեղի սիմետրիկ մոտոնեյրոնների պլաստիկության վրա, ինչպես նաև նույն պայմաններում ստևիոզիդի և Lycium barbarum-ի ազդեցությունների ուսումնասիրությունները պատկերացումներ են տալիս ԿՆՀ-ում և ԾՆՀ-ում դիաբետի պայմաններում շարժողական համակարգի վերհսկողության վերակազմավորման, վերականգնման գործընթացում զարգացող մեխանիզմների մասին:

In vivo «single-cell» էլեկտրաֆիզիոլոգիայի առավելությունը կայանում է նրանում, որ նեյրոններն ուսումնասիրվում են իրենց ելքերի և թիրախների բնականոն ամբողջականության վիճակում, ինչպես նաև իրենց բնական միջավայրում՝ հորմոնների և ֆերմենտների շրջանառության մեջ: Այս ուսումնասիրություններն ապահովում են in vivo նեյրոնային ակտիվության արդյունքների համեմատաբար ճշմարտացիությունը: Էլեկտրական խթանումը նյարդային համակարգի գործառույթների ուսումնասիրման լայնորեն տարածված մեթոդ է և կիրառվում է աքսոնային վերաճյուղավորման կառուցվածքների որոշման, նեյրոնների միջև կապերի ինտենսիվության և հզորության ստուգման, գործունեության կազմակերպման սկզբունքների, մոդելների և շաբլոնների ըմբռնման համար [Karam C., 2011]: Էլեկտրաֆիզիոլոգիայի համար in vivo պրեպարատների կարևոր առավելությունն այն է, որ դրանցում համեմատաբար կորելացված են ձևավորված պրոյեկցիաները (խթանում-գրանցում): Տվյալ վերլուծությունը սկզբունքորեն ապահովում է ռացիոնալ դիզայնի ընտրում, հետազոտության մեկնաբանումը:

Որոշ փորձարարական հարցեր պահանջում են ինտակտ օրգանիզմ և չեն կարող իրականացվել in vitro պայմաններում: Օրինակ, կլինիկական իրավիճակի նմանակումը կարևոր է ուղեղի որոշակի բաժինների ակտիվացման վրա դեղորայքների համակարգային ազդեցությունների որոշման համար: Եթե նույնիսկ օրգանիզմում դեղն ունի ազդեցության մի քանի թիրախներ (սայտեր), այդ դեպքում կարելի է հաշվի առնել և քննարկել ամբողջական ազդեցության արդյունավետությունը: Այնուամենայնիվ, այս մեթոդն ունի նաև որոշ թերություններ. այն տվյալներ չի տալիս դեղորայքի թաղանթային մեխանիզմների, հատուկ ընկալիչների և անցուղիների հայտնաբերման հնարավորությունների մասին:

Շարժիչ նեյրոնների քանակության նվազում տեղի է ունենում և՛ վնասված նյարդը սեփական թիրախից երկար ժամանակ զրկված լինելու (քրոնիկական աքսոտոմիա), և՛ հեռադիր նյարդային ծայրատի շվանյան բջիջների երկարատև նյարդավորման բացակայության (քրոնիկական դեներվացիա) պայմաններում [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 ռեգեներացիայի արագացումը, հատկապես ֆիտոթերապիայի կարգավորման միջոցով, համարվում է որոշիչ՝ բավարար գործառութային արդյունքի հաստատման համար:

Շարժողական վերականգնման բացակայությունը երկարաժամկետ նյարդավորման բացակայությունից հետո ոչ թե աքսոնների 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 թերապևտիկ հրահրված ոչ բոլոր վերականգնված գործառույթներն են համապատասխանում նոր սինապսային կապերի ձևավորմանը կամ ակտիվացմանը (վերականգնված սինապսային հոմեոստազ)՝ համեմատած աքսոնային նախընտրելի ռեգեներացիայի հետ [Kang H. et al., 2014]: Այս առումով աշխատանքում ստացվել են տվյալներ, որոնք վերաբերում են ինչպես առանձին մոտոնեյրոնների սինապսային ապարատի հատկանիշներին, այնպես էլ նրանց համակողմյա և հակակողմյա զանգվածային կարգավիճակին: Դիաբետի ժամանակ երկարատև դեներվացիայի պայմաններում մոտոնեյրոնների սինապսային ապարատի վիճակին վերաբերող ներկայացված արդյունքները հանդես են գալիս որպես նշված պայմաններում ողնուղեղի համակողմյա և հակակողմյա շարժիչ նեյրոնների կարճատև սինապսային պլաստիկության չափանիշներ:

Ծայրամասային նյարդի վնասումից հետո, չնայած համեմատաբար հաջող աքսոնային վերաճմանը, շատ նյարդերի գործառութային վերականգնման աստիճանը սահմանափակ է աքսոնին դեպի իր հստակ համապատասխանող թիրախներին ուղղորդող խթանիչների բացակայության պատճառով: Թեև ցույց է տրված, որ ինսուլինային աճի գործոն-I-ը նպաստում է նստանյարդի վնասումից հետո շարժողական և զգայական նեյրոնների գոյատևմանը [Kanje M. et al., 1989], այնուամենայնիվ ինսուլինային ռեզիստենտականության և գլյուկոզի նկատմամբ տոլերանտության խանգարման ժամանակ հայտնաբերվել է ինսուլինային աճի գործոն-I-ի մակարդակի և՛ բարձրացում, և՛ իջեցում [Friedrich N. et al., 2012]: Այս փաստերը ևս մատնանշում են դեռևս հակասական տեսակետների հետագա ուսումնասիրության անհրաժեշտությունը:

Ծայրամասային նյարդի վնասումից հետո գործառութային վերականգնումը պայմանավորված է մի շարք գործոններով: Նեյրոնի մարմինը աքսոտոմիայից հետո ենթարկվում է ռետրոգրադ դեգեներացիայի և նյարդաբջջի կորստի [Schmidhammer R. et al., 2007]: Գեներալիզացված նեյրոպաթիաներով ուղեկցվող հիվանդությունները, որոնց թվին է դասվում նաև դիաբետը, առավել դժվարեցնում և լրացուցիչ կերպով խոչընդոտում են աքսոնի ռեգեներացիան [Stoll G., Muller H., 1999]: Առնետների նստանյարդի գործառութային վերականգնմանը խոչընդոտող գործոններից է նվազեցված/անբավարար «սպեցիֆիկ աքսոն-թիրախ» վերամիավորումը [de Ruiter G. et al., 2008]: Նյարդի ռեգեներացիայի ընթացքում որոշակի սպրաուտներ/ճյուղեր գոյանում են «ծնողական» յուրաքանչյուր աքսոնից [Witzel C. et al., 2005]: Ռեգեներացիայի աստիճանական գործընթացի առաջին շաբաթում աքսոնների միայն 25%-ն է վերականգնվում: Երբ աքսոնը վերամիավորվում է ծայրամասային թիրախին, ոչ ճշգրիտ աքսոնային վերաճը հետզհետե ոչնչանում է բազմաքանակ սպրաուտների կրճատման ճանապարհով: Սակայն հեռադիր վերամիավորման և թիրախի վերանյարդավորման ավելի ուշ ժամանակահատվածի կարգավորումը և մաքրումը (ռաֆինացումը) հաճախ անհամապատասխան են լինում: Անհամապատասխան կապերի ձևավորման հետևանքով ողնուղեղում և գլխուղեղում առաջանում են զգայական լոկալիզացիայի խանգարումներ և շարժողական վերահսկողության սահմանափակումներ [English A. et al., 2011]: Յակակողմյա մոտոնեյրոնների կարգավիճակին վերաբերող մեր կողմից ստացված փաստերը համահունչ են տվյալ գրական փաստերին:

Ծայրամասային աքսոտոմիայից հետո մոտոնեյրոնների մարմնի և մոտադիր դենդրիտների սինապսային մուտքերի գրեթե կեսը ոչնչանում են. այս գործընթացը կոչվում է «սինապսային մաքրում» [Lindå H. et al., 1992; Oliveira A. et al., 2008]: Գոյություն ունեն նշանակալի ապացույցներ այն մասին, որ մոտոնեյրոնների հատկությունների փոփոխությունը, մասնավորապես վնասված զգայական մուտքերը մեծ դերակատարում ունեն «սինապսային մաքրման» գործընթացի սկզբնական ժամանակահատվածում [Mendell L. et al., 2001]: Առաջնային աֆերենտ նեյրոններից ստացվող սինապսային տերմինալների պակասեցումը մոտոնեյրոններում նկատվում է վնասումից ամիսներ անց` անկախ աքսոնի ռեգեներացիայի հաջողությունից, ինչը կորելացվում է մկանային ռեֆլեքսների հետ [Alvarez F. et al., 2010]: Ուշագրավ է, որ երկար ժամանակ անց այդ մոտոնեյրոններում մոտ 50%-ով ավելանում են սինապսային վերջավորությունները, որոնք պարունակում են GAD-67` GABA-ի սինթեզը սահմանափակող էնզիմը [English A. et al., 2011]: Այսպիսի փոփոխությունները ողնուղեղի նյարդային շղթաներում զգալի ազդեցություն են թողնում նյարդի ռեգեներացիային հաջորդող գործառութային վերականգնման վրա, ինչը, հավանաբար, դիտվում է մեր փորձերում գրանցված համակողմյա և հակակողմյա մոտոնեյրոններում:

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

ԵԶՐԱԿԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ

1. Ֆրուկտոզով 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. Ֆրուկտոզով հարուցված նյութափոխանակության խանգարումների պայմաններում առնետների նստանյարդի ճմլումից 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 արտահայտվածության փոփոխությամբ:
3. Lycium barbarum-ի պտուղների օգտագործումը ֆրուկտոզով 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 անռեակտիվության բացակայությամբ, դրդիչ/արգելակիչ

պատասխանների մեծացմամբ և դրդիչ պատասխանների մասնաբաժինների ավելացմամբ:

5. Ֆրուկտոզով հարուցված նյութափոխանակության խանգարումների պայմաններում նստանյարդի ճմլումից հետո ստևիոզիդի ներմկանային ներարկումը հանգեցնում է վնասված վերջույթի զգայական գործառույթի վաղաժամ վերականգնման ճմլում-վնասումից արդեն իսկ 12 օր անց և շարժողական գործառույթի վերականգնման՝ 7-րդ օրից:
6. Ֆրուկտոզով հարուցված նյութափոխանակության խանգարումների պայմաններում նստանյարդի ճմլումից հետո ստևիոզիդի 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 ստևիոզիդի 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:

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ

1. Кочикян В.Т. (2004) Трансгликозилирование стевиозида и ребаудиозида А с применением бактериальных ЦГТаз. Биол. журн. Армении, 56 (3-4): 150-154.
2. Мелконян Л.Г., Симонян Р.М., Секоян Э.С., Симонян М.А. (2009) Изменение NADPH-зависимой супероксид-продуцирующей и ферриHb-восстанавливающей активности цитохрома b_{558} из мембран клеток селезенки и эритроцитов, индуцированные излучением различной природы. ДНАН РА, 109 (3): 225-235.
3. Симонян М.А., Бабаян М.А., Симонян Г.М. (1995) Цитохром b_{558} из сыворотки крови имембран эритроцитов: выделение, очистка и краткие характеристики. Биохимия, 60 (12): 1977-1987.
4. Симонян Р.М., Симомян Г.М., Симонян М.А. (2014) Способ выделения изоформ NADPH оксидазы (Nox) из биосистем. Лицензия изобретения агенства индивидуальной собственности РА, N2818 A, Ереван.
5. Симонян Р.М., Чавушян В.А., Исоян А.С., Симонян Г.М., Симонян К.В., Аветисян Л.Г., Нагапетян Х.О., Бабаханян М.А., Симонян М.А. (2015) Мембраностабилизирующие эффекты Stevia rebaudiana Bertioni при фруктоза-индуцированном диабете второго типа у крыс. Мед. Наука Армении, LV (3): 51-60.
6. Фесчян С.М., Симонян Р.М., Саргсян А.С., Бабаян М.А., Симонян Г.М., Енгибарян А.А., Симонян М.А. (2013) α-Токоферол подавляет рилизинг изоформ NADPH оксидазы из мембран клеточных компонентов тканей крыс. Вопр. теорет. клин. мед. 16 (1): 36-39.
7. Afrazi S., Esmaeili-Mahani S. (2014) Allopregnanolone suppresses diabetes-induced neuropathic pain and motor deficit through inhibition of GABA receptor down-regulation in the spinal cord of diabetic rats.Iran J Basic Med Sci. 17 (5): 312-317.
8. Allodi I., Udina E., Navarro X. (2012) Specificity of peripheral nerve regeneration: interactions at the axon level. Progress in Neurobiology, 98 (1): 16-37.
9. Alvarez F.J., Bullinger K.L., Titus H.E., Nardelli P., Cope T.C. (2010) Permanent reorganization of Ia afferent synapses on motoneurons after peripheral nerve injury. Ann NY Acad Sci. 1198: 231-241.
10. Anderson N.J., King M.R., Delbruck L., Jolivalt C.G. (2014) Role of insulin signaling impairment, adiponectin and dyslipidemia in peripheral and central neuropathy in mice. Dis Model Mech. 7 (6): 625-33.
11. Angeloni C., Prata C., Sega F., Piperno R., Hrelia S. (2015) Traumatic Brain Injury and NADPH Oxidase: A Deep Relationship Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2015: 1-10.

12. Archer A.G., Watkins P.J., Thomas P.K., Sharma A.K., Payan J. (1983) The natural history of acute painful neuropathy in diabetes mellitus. Neurol Neurosurg Psychiatry, 46: 491-499.
13. Babakhanyan M., Hovhannisian L., Gulyan A., Nahapetyan Kh., Karagamyan P., Beglaryan G. (2012) The introduction of a new technical culture of sweet-herb (Stevia rebaudiana bertoni) in RA and NKR: a promising and profitable offer for public and private investments. Journal Agroscience, 5 (6): 296-302.
14. Babel H., Bischofs I. (2016) Molecular and cellular factors control signal transduction via switchable allosteric modulator proteins (SAMPs). BMC Syst Biol. 27.
15. Basić-Kes V., Zavoreo I., Rotim K., Bornstein N., Rundek T., Demarin V. (2011) Recommendations for diabetic polyneuropathy treatment. Acta Clin Croat. 50 (2): 289-302.
16. Baydas G., Reiter R., Yaser A., Tuzcu M., Akdemir I., Nedzvetskii V. (2003) Melatonin produces glial reactivity in the hippocampus, cortex, and cerebellum of streptozocin-induced diabetic rats. Free Radical Bio Med. 35 (7): 797-804.
17. Bedard K., Krause K. (2007) The NOX family of ROS-generating NADPH oxidases: physiology and pathophysiology. Physiol Rev. 87: 245-313.
18. Berrocal Y.A., Almeida V.W., Puentes R., Knott E.P., Hechtman J.F., Garland M., Pearse D.D. (2014) Loss of central inhibition: implications for behavioral hypersensitivity after contusive spinal cord injury in rats. Pain Res Treat. 2014: 178278.
19. Bervar M. (2000) Video analysis of standing – an alternative footprint analysis to assess functional loss following injury to the rat sciatic nerve. Neurosci. Meth. 102: 109-116.
20. Bie M., Lv Y., Ren C., Xing F., Cui Q., Xiao J., So K. (2015) Lycium barbarum polysaccharide improves bipolar pulse current-induced microglia cell injury through modulating autophagy. Cell Transplant. 24 (3): 419-428.
21. Bokoch G.M., Diebold B., Kim J.S., Gianni D. (2009) Emerging Evidence for the Importance of Phosphorylation in the Regulation of NADPH Oxidases. Antioxid Redox Signal, 11 (10): 2429-2441.
22. Brahmachari G., Mandal L.C., Roy R., Mondal S., Brahmachari A.K. (2011) Stevioside and related compounds - molecules of pharmaceutical promise: a critical overview. Arch Pharm (Weinheim). 344 (1): 5-19.
23. Bray G.A. (2008) Fructose: should we worry? Int J Obes (Lond). 32 (7): 127-131.
24. Brennan-Minnella A.M., Shen Y., Swanson R.A. (2013) Phosphoinositide 3-kinase couples NMDA receptors to superoxide release in excitotoxic neuronal death. Cell Death and Disease, 4: 580.
25. Bridge P.M., Ball D.J., Mackinnon S.E., Nakao Y., Brandt K., Hunter D.A., Hertl C. (1994) Nerve crush injuries a model for axonotmesis. Exp. Neurol. 127 (2): 284-290.
26. Cahill-Smith S., Li J. (2014) Oxidative stress, redox signalling and endothelial dysfunction in ageing-related neurodegenerative diseases: a role of NADPH oxidase 2. British Journal of Clinical Pharmacology, 78 (3): 441-453.

27. Cameron N.E., Eaton S.E., Cotter M.A., Tesfaye S. (2001) Vascular factors and metabolic interactions in the pathogenesis of diabetic neuropathy. Diabetologia, 44 (11): 1973-1988.
28. Cao Y., Zhang X., Chu Q., Fang Y., Ye J. (2003) Determination of taurine in Lycium barbarum L. and other foods by capillary electrophoresis with electrochemical detection. Electroanalysis, 15: 898-902.
29. Case Ch.L., Rodriguez J.R., Mukhopadhyay B. (2009) Characterization of an NADPH oxidase of the flavindependent disulfide reductase family from Methanocaldococcus jannaschii. Microbiology, 155: 69-79.
30. Casper G. Schalkwijk, Coen D. A. Stehouwer, Victor W. M. van Hinsbergh Fructose-mediated non-enzymatic glycation: sweet coupling or bad modification. Diabetes Metab Res Rev 2004. 20: 369–382.
31. Castro M.C., Francini F., Schinella G., Caldiz C.I., Zubiría M.G., Gagliardino J.J., Massa M.L. (2012) Apocynin administration prevents the changes induced by a fructose-rich diet on rat liver metabolism and the antioxidant system. Clin Sci (Lond). 123 (12): 681-692.
32. Castro M.C., Massa M.L., Schinella G., Gagliardino J.J., Francini F. (2013) Lipoic acid prevents liver metabolic changes induced by administration of a fructose-rich diet. Biochim Biophys Acta. 1830 (1): 2226-2232.
33. Cavarape A., Feletto F., Mercuri F., Quagliaro L., Daman G., Ceriello A. (2001) High-fructose diet decreases catalase mRNA levels in rat tissues. Endocrinol Invest. 24: 838–845.
34. Chadaram S.R., Laskowski M.B., Madison R.D. (2007) Topographic specificity within membranes of a single muscle detected in vitro. Neurosci. 27: 13938-13948.
35. Chang J.C., Wu M.C., Liu I.M., Cheng J.T. (2005) Increase of insulin sensitivity by stevioside in fructose-rich chow-fed rats. Horm. Metab. Res. 37 (10): 610-616.
36. Chanwitheesuk A., Teerawutgulrag A., Rakariyatham N. (2005) Screening of antioxidant activity and antioxidant compounds of some edible plants of Thailand. Food Chem. 92: 491-497.
37. Chatsudthipong V., Muanprasat C. (2009) Stevioside and related compounds: Therapeutic benefits beyond sweetness. Pharmacology & Therapeutics, 121: 41-54.
38. Chavushyan V.A., Gevorgyan L.R., Simonyan K.V. (2015) Assessment ofeffectiveness of nucleotide therapy after sciatic nerve injury. Neuroscience and Behavioral Physiology, 45 (7): 820-828.
39. Chen J., Li W.L., Wu J.L., Ren B.R., Zhang H.Q. (2008) Hypoglycemic effects of a sesquiterpene glycoside isolated from leaves of loquat (Eriobotrya japonica (Thunb.) Lindl.). Phytomedicine, 15: 98-102.
40. Chen T.H., Chen S.C., Chan P., Chu Y.L., Yang H.Y., Cheng J.T. (2005) Mechanism of the hypoglycemic effect of stevioside, a glycoside of Stevia rebaudiana. Planta Med. 71: 108-113.
41. Chen W., Cheng X., Chen J., Yi X., Nie D., Sun X., Qin J., Tian M., Jin G., Zhang X. (2014) Lycium barbarum Polysaccharides Prevent Memory and Neurogenesis Impairments in Scopolamine Treated Rats. PLoS One. 9 (2).

42. Cheng F.X., Chen Z.Q., Fu Q.Y. (2011) Influence of Jiawei Bugan Decoction on the neural growth factor of the diabetic peripheral neuropathy. Zhongyi Zazhi, 52 (15): 1297-1300.
43. Choi S.R., Roh D.H., Yoon S.Y., Kang S.Y., Moon J.Y., Kwon S.G., Lee J.H. (2013) Spinal sigma-1 receptors activate NADPH oxidase 2 leading to the induction of pain hypersensitivity in mice and mechanical allodynia in neuropathic rats. Pharmacological Research, 74, 56-67.
44. Clemens A., Siegel E., Gallwitz B. (2004) Global risk management in type 2 diabetes: blood glucose, blood pressure, and lipids-update on the background of the current guidelines. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 112 (9): 493-503.
45. Coleman M.P., Freeman M.R. (2010) Wallerian Degeneration, Wld and Nmnat. Annual Review of Neuroscience, 33 (1): 245-267.
46. Cui G., Jing L., Feng Q., Xiao Y., Putheti R. (2010) Anti-hyperglycemic Activity of a Polysaccharide fraction from Lycium barbarum. Afr. J. Biomed. Res. 13: 55-59.
47. Cunha J.M., Jolivalt C.G., Rhamos K.M., Gregory J.A., Calcutt N.A., Mizisin A.P. (2008) Polyol pathway mediated oxidative damage to peripheral nerves in streptozotocin-diabetic and galactose-fed rats. Metabolism, 57: 873-881.
48. D'Aniello S., Somorjai I., Garcia-Fernàndez J., Topo E., D'Aniello A. (2011) D-Aspartic acid is a novel endogenous neurotransmitter. FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology, 25 (3): 1014-1027.
49. de Ruiter G.C., Malessy M.J., Alaid A.O., Spinner R.J., Engelstad J.K., Sorenson E.J., Kaufman K.R., Dyck P.J., Windebank A.J. (2008) Misdirection of regenerating motor axons after nerve injury and repair in the rat sciatic nerve model. Exp Neurol. 211: 339-350.
50. Dekker M.J., Su Q., Baker C., Rutledge A.C., Adeli K. (2010) Fructose: a highly lipogenic nutrient implicated in insulin resistance, hepatic steatosis and metabolic syndrome. Am J Physiol Endocrinol Metab. 299: 685-694.
51. Devasagayam T.P., Kamat J.P., Mohan H., Kesavan P.C. (1996) Caffeine as an antioxidant: inhibition of lipid peroxidation induced by reactive oxygen species. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Biomembranes, 1282 (1): 63-70.
52. Dijkstra J. (2000) Methods to evaluate functional nerve recovery in adult rats: walking track analysis, video analysis and the withdrawal reflex. Neurosci. Methods. (96): 89-96.
53. Dikalov S. (2011) Cross talk between mitochondria and NADPH oxidases. Free Radic Biol Med. 51: 1289-1301.
54. Du X., Gamper N. (2013) Potassium channels in peripheral pain pathways: expression, function and therapeutic potential. Curr Neuropharmacol. 621-640.
55. Dyck P.J., Norell J.E., Dyck P.J. (1999) Microvasculitis and ischemia in diabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathy. Neurology, 10 (53(9)): 2113-2121.
56. Dyck P.J., Sherman W.R., Hallcher L.M., Service F.J. O'Brien P.C., Grina L.A., Palumbo P.J. Swanson C.J. (1980) Human diabetic endoneurial sorbitol, fructose, and myo-inositol related to sural nerve morphometry. Ann Neurol. 8: 590-596.

57. Dyer J., Wood I.S., Palejwala A., Ellis A., Shirazi-Beechey S.P. (2002) Expression of monosaccharide transporters in intestine of diabetic humans. Physiol Gastrointest Liver Physiol. 282: 241-248.
58. Dziennis S., Alkayed N. (2008) Role of signal transducer and activator of transcription 3 in neuronal survival and regeneration. Rev. Neurosci. 19, 341-361.
59. El Messari S., Aït-Ikhlef A., Ambroise D.H., Penicaud L., Arluison M. (2002) Expression of insulin-responsive glucose transporter GLUT4 mRNA in the rat brain and spinal cord: an in situ hybridization study. Chem Neuroanat. 24 (4): 225-242.
60. Eliasson S.G. (1964) Nerve conduction changes in experimental diabetes. Clin. Invest. 43: 2353.
61. Elliott S.S., Keim N.L., Stern J.S., Teff K., Havel P.J. (2002) Fructose, weight gain, and the insulin resistance syndrome. Am J Clin Nutr. 76: 911-922.
62. English A.W., Wilhelm J.C., Sabatier M.J. (2011) Enhancing recovery from peripheral nerve injury using treadmill training. Ann. Anat. 193: 354-361.
63. Fan H., Deng C., Fu J., Ding L., Yin G., Ma Y. (2010) Effects of lyciumbarbarum polysaccharide on formation of traumatic neuroma and pain after transection of sciatic nerve in rats. Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi. 24 (11): 1298-1301.
64. Fariña J.P., García M.E., Alzamendi A., Giovambattista A., Marra C.A., Spinedi E., Gagliardino J.J. (2013) Antioxidant treatment prevents the development of fructose-induced abdominal adipose tissue dysfunction. Clin Sci (Lond). 125 (2): 87-97.
65. Farooqui A.A. (2010) Neurochemical aspects of neurotraumatic and neurodegenerative diseases. Springer, New York.
66. Faure P., Rossini E., Wiernsperger N., Richard M.J., Favier A., Halimi S. (1999) An insulin sensitizer improves the free radical defense system potential and insulin sensitivity in high fructose-fed rats. Diabetes, 48: 353-357.
67. Feldmen E.L. (2003) Oxidative stress and diabetic neuropathy: a new under-standing of an old problem. J Clin Invest. 111 (4): 431-433.
68. Fenrich K., Gordon T. (2004) Axonal Regeneration in the Peripheral and Central Nervous Systems: Current Issues and Advances. Canadian J. of Neurological Sciences, 31 (2), 142-156.
69. Ferder L., Ferder M., Inserra F. (2010) The role of high-fructose corn syrup in metabolic syndrome and hypertension. Curr Hypertens Rep. 12: 105-112.
70. Fernyhough P., Roy Chowdhury S.K., Schmidt R.E. (2010) Mitochondrial stress and the pathogenesis of diabetic neuropathy. Expert Rev Endocrinol Metab. 5: 39-49.
71. Fox M.A., Sanes J.R., Borza D.B., et al. (2007) Distinct target-derived signals organize formation, maturation, and maintenance of motor nerve terminals. Cell. 129: 179-193.
72. Fragoso G., Robertson J., Athlan E., Tam E., Almazan G., Mushynski W.E. (2003) Inhibition of p38 mitogen-activated protein kinase interferes with cell shape changes and gene expression associated with Schwann cell myelination. Exp Neurol. 183: 34-46.

73. Friedrich N., Thuesen B., Jørgensen T., Juul A., Spielhagen C., Wallaschofksi H., Linneberg A. (2012) The association between IGF-I and insulin resistance: a general population study in Danish adults. Diabetes Care, 35 (4): 768-773.
74. Gabbay K.H. (1975) Hyperglycemia, polyol metabolism, and complications of diabetes mellitus. Annu Rev Med. 26: 521-536.
75. Gabbay K.H., O'Sullivan J.B. (1968) The sorbitol pathway: Enzyme localization and content in normal and diabetic nerve and cord. Diabetes, 17: 239.
76. Gabbay K.H., Kinoshita J.H. (1972) Mechanism of development and possible prevention of sugar cataracts. Isr J Med Sci. 8: 1557-1561.
77. Gabbay K.H. (1973) The sorbitol pathway and the complications of diabetes. N. Engl. J. Med. 288: 831-836.
78. Gackière F., Vinay L. (2015) Contribution of the potassium-chloride cotransporter KCC2 to the strength of inhibition in the neonatal rodent spinal cord in vitro. J Neurosci. 35 (13): 5307-5316.
79. Gally J.A., Montague P.R., Reeke G.N., Edelman G.M. (1990) The NO hypothesis: possible effects of a short-lived, rapidly diffusible signal in the development and function of the nervous system. Proc Natl Acad Sci US. 87: 3547-3551.
80. Gamper N., Lezanne O. (2015) Redox and Nitric Oxide-Mediated Regulation of Sensory Neuron Ion Channel Function. Antioxid Redox Signal. 22 (6): 486-504.
81. Gan L., Hua Zhang S., Liang Yang X., Bi Xu H. (2004) Immunomodulation and antitumor activity by a polysaccharide-protein complex from Lycium barbarum. Int Immunopharmacol. 4: 563-569.
82. Gaudet A.D., Popovich P.G., Ramer M.S. (2011) Wallerian degeneration: gaining perspective on inflammatory events after peripheral nerve injury. Neuroinflammation. 30 (8): 110.
83. Geuns J.M. (2003) Stevioside. Phytochemistry, 64 (5): 913-921.
84. Gilliatt R.W. (1966) Nerve conduction in human and experimental neuropathies. Proc. R. Soc. Med. 59: 989.
85. Gordon T. (2016) Nerve Regeneration: Understanding Biology and Its Influence on Return of Function After Nerve Transfers. Hand Clin. 32 (2): 103-117.
86. Gregersen S., Jeppesen P.B., Holst J.J., Hermansen K. (2004) Antihyperglycemic effects of stevioside in type 2 diabetic subjects. Metabolism, 53 (1): 73-76.
87. Hajihashemi S.H., Ehsanpour A.A. (2014) Antioxidant response of Stevia rebaudiana B. to polyethylene glycol and paclobutrazol treatments under in vitro culture. Appl Biochem Biotechnol. 172 (8): 4038-4052.
88. Hallfrisch J. (1990) Metabolic effects of dietary fructose. FASEB J. 4: 2652-2660.
89. Hardingham N., Dachtler J., Fox K. (2013) The role of nitric oxide in pre-synaptic plasticity and homeostasis. Front Cell Neurosci. 7: 190.
90. Hashida Sh., Yuzawa S., Suzuki N.N., Fujioka Y.,Takikawa T., Sumimoto H., Inagaki F., Fujii H. (2004) Binding of FAD to Cytochromeb_{558}Is Facilitated during Activation of the Phagocyte NADPH Oxidase, Leading to Superoxide Production. The Journal of Biological Chemistry, 279: 26378-26386.

91. Ho E.C., Lam K.S., Chen Y.S., Yip J.C., Arvindakshan M., Yamagishi S., Yagihashi S., Oates P.J., Ellery C.A., Chung S.S., Chung S.K. (2006) Aldose reductase-deficient mice are protected from delayed motor nerve conduction velocity, increased NH2-terminal kinase activation, depletion of reduced glutathione, increased superoxide accumulation and DNA damage. Diabetes, 55 (7): 1946-1953.
92. Ho Y.S., Yu M.S., Lai C.S., So K.F., Yuen W.H., Chang R.C. (2007) Characterizing the neuroprotective effects of alkaline extract of Lycium barbarum on beta-amyloid peptide neurotoxicity. Brain Res, 1158: 123-134.
93. Ho Y.S., Yu M.S., Yang X.F., So K.F., Yuen W.H., Chang R.C. (2010) Neuroprotective effects of polysaccharides from wolfberry, the fruits of Lycium barbarum, against homocysteine-induced toxicity in rat cortical neurons. Journal of Alzheimer's disease, 19: 813-827.
94. Ho Y.S., Yu M.S., Yik S.Y., So K.F., Yuen W.H., Chang R. C.C. (2009) Polysaccharides from wolfberry antagonizes glutamate excitotoxicity in rat cortical neurons. Cell Mol Neurobiol. 29: 1233-1244.
95. Hotta N., Kakuta H., Fukasawa H., Kimura M., Koh N., Iida M., Terashima H., Morimura T., Sakamoto N. (1985) Effects of a fructose-rich diet and the aldose reductase inhibitor, ONO-2235, on the development of diabetic neuropathy in streptozotocin-treated rats. Diabetologia, 28: 176-180.
96. Hovhannisyan L.E., Hovsepyan G.Y. (2014) Introduction of Matrimony vine (Lycium barbarum) to Armenia. Bulletin of National Agrarian University of Armenia, 3: 5-8.
97. Ide C., Tohyama K., Yokota R., Nitatori T., Onodera S. (1983) Schwann cell basal lamina and nerve regeneration. Brain Res. 288: 61-75.
98. Ikonomidou C., Turski L. (2002) Why did NMDA receptor antagonists fail clinical trials for stroke and traumatic brain injury? The Lancet Neurology, 1 (6): 383-386.
99. Infanger D.W., Sharma R.V., Davisson R.L. (2006) A Forum Review NADPH Oxidases of the Brain: Distribution, Regulation, and Function. Antioxid. Redox Signal, 8 (10): 1583-1596.
100. Islam M.S., Wilson R.D. (2012) Experimentally induced rodent models of type 2 diabetes. Methods Mol Biol. 933: 161-174.
101. Jeppesen P.B., Gregersen S., Poulsen C.R., Hermansen K. (2000) Stevioside acts directly on pancreatic β cells to secrete insulin: actions independent of cyclic adenosine monophosphate and adenosine triphosphate-sensitive K+-channel activity. Metabolism, 49 (2): 208-214.
102. Jeppesen P.B., Gregersen S., Alstrup K.K., Hermansen K. (2002) Stevioside induces antihyperglycaemic, insulinotropic and glucagonostatic effects in vivo: studies in the diabetic Goto-Kakizaki (GK) rats. Phytomedicine, 9 (1): 9-14.
103. Jeppesen P.B., Gregersen S., Rolfsen S.E., Jepsen M., Colombo M., Agger A., Xiao J., Kruhøffer M., Orntoft T., Hermansen K. (2003) Antihyperglycemic and blood pressure-reducing effects of stevioside in the diabetic Goto-Kakizaki rat. Metabolism, 52 (3): 372-378.

104. Jin L.E., Xie X.M., Chang L.P. (2006) Studies on Extraction of Antioxidant from Lycium and Its Antioxidant Activities. Chemistry and Industry of Forest Products, 26: 55-58.
105. Jin M., Huang Q., Zhao K., Shang P. (2013) Biological activities and potential health benefit effects of polysaccharides isolated from Lycium barbarum L. Int J Biol Macromol. 54: 16-23.
106. Jing L., Cui G., Feng Q., Xiao Y. (2009) Evaluation of hypoglycemic activity of the polysaccharides extracted from Lycium barbarum. African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines, 6 (4): 5779-5784.
107. Kah-Hui W., Murali N., Pamela D., Ameen A.M., Noorlidah A., Umah R.K., Vikineswary S. (2011) Peripheral Nerve Regeneration Following Crush Injury to Rat Peroneal Nerve by Aqueous Extract of Medicinal Mushroom Hericium erinaceus. Pers. (Aphyllo-phoromycetideae) Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: 10.
108. Kamsler A., Segal M. (2004) Hydrogen peroxide as a diffusible signal molecule in synaptic plasticity. Mol. Neurobiol. 29: 167-178.
109. Kang H., Tian L., Mikesh M., Lichtman J.W., Thompson W.J. (2014) Terminal Schwann Cells Participate in Neuromuscular Synapse Remodeling during Reinnervation following Nerve Injury. The Journal of Neuroscience, 34 (18): 6323-6333.
110. Kanje M., Skottner A., Sjoberg J., Lundborg G. (1989) Insulin-like growth factor (IGF-I) stimulates regeneration of the rat sciatic nerve. Brain Res, 486: 396-398.
111. Karam C. (2011) Theory and Physiology of Electrical stimulation of the Central Nervous System: 300.
112. Kim D., You B., Jo E.K., Han S.K., Simon M.I., Lee S.J. (2010) NADPH oxidase 2-derived reactive oxygen species in spinal cord microglia contribute to peripheral nerve injury-induced neuropathic pain. PNAS, 107 (33): 14851-14856.
113. Knapp L.T., Klann E. (2002) Role of reactive oxygen species in hippocampal long-term potentiation: contributory or inhibitory. J. Neurosci. Res. 70: 1-7.
114. Kontos H.A., Povlishock J.T. (1986) Oxygen radicals in brain injury. Central Nervous System Trauma, 3 (4): 257-263.
115. Lambeth J.D. (2007) Nox enzymes, ROS and chronic disease: an example of antagonistic pleiotropy. Free Radic Biol Med. 43: 332-347.
116. Larkins N., Wynn S. (2004) Pharmacognosy: Phytomedicines and their mechanisms. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 34 (1): 291-327.
117. Le K.A., Tappy L. (2006) Metabolic effects of fructose. Current opinion in clinical nutrition and metabolic care, 9: 469-475.
118. Lee-Kubli C., Mixcoatl-Zecuatl T., Jolivalt C.G., Calcutt N.A. (2014) Animal models of diabetes-induced neuropathic pain. In Current Topics in Behavioral Neurosciences, 20: 147-170.
119. Levi B., Werman M.J. (1998) Long-term fructose consumption accelerates glycation and several age-related variables in male rats. J Nutr. 128: 1442-1449.

120. Li H.Y. (2015) Secondary Degeneration After Partial Optic Nerve Injury and Possible Neuroprotective Effects of Lycium Barbarum (Wolfberry). Chapter from book Lycium Barbarum and Human Health: 135-151.
121. Li S.Y., Yang D., Yeung C.M., Yu W.Y., Chang R.C., So F.K., Wong D., Lo Amy C.Y. (2011) Lycium barbarum polysaccharides reduce neuronal damage, blood-retinal barrier disruption and oxidative stress in retinal ischemia/reperfusion injury. PLoS One, 6: 6380.
122. Lindå H., Cullheim S., Risling M. (1992) A light and electron microscopic study of intracellularly HRPlabelled lumbar motoneurons after intramedullary axotomy in the adult cat. J Comp Neurol. 318: 188-208.
123. Liu H.M., Yjyang L.H., Yang Y.J. (1995) Schwann cell properties: 3. C-fos expression, bFGF production, phagocytosis and proliferation during Wallerian degeneration. Journal of neuropathology and experimental neurology, 54 (4), 487-496.
124. Liu P., He L.J. (2008) Effect of Lycium barbarum polysaccharides on serum glucose and serum lipids in type 2 diabetic rats. Ningxia Yixueyuan Xuebao, 30 (4): 427-428.
125. Lozano I., Van der Werf R., Bietiger W., Seyfritz E., Peronet C., Pinget M., Jeandidier N., Maillard E., Marchioni E., Sigrist S., Dal S. (2016) High-fructose and high-fat diet-induced disorders in rats: impact on diabetes risk, hepatic and vascular complications. Nutrition & Metabolism, 13 (15): 1-13.
126. Luo Q., Cai Y., Yan J., Sun M., Corke H. (2004) Hypoglycemic and hypolipidemic effects and antioxidant activity of fruit extracts from Lycium barbarum. Life Sci. 76 (2): 137-149.
127. Ma C.H., Omura T., Cobos E.J., Latrémolière A., Ghasemlou N., Brenner G.J., van Veen E., Barrett L., Sawada T., Gao F., Coppola G., Gertler F., Costigan M., Geschwind D., Woolf C.J. (2011) Accelerating axonal growth promotes motor recovery after peripheral nerve injury in mice. J Clin Invest, 121 (11): 4332-4347.
128. Maekawa K., Tanimoto T., Okada S. (2002) Gene expression of enzymes comprising the polyol pathway in various rat tissues determined by the competitive RT-PCR method. Jpn J Pharmacol. 88: 123-126.
129. Magill C., Tong A., Kawamura D., Hayashi A., Hunter D., et al. (2007) Reinnervation of the tibialis anterior following sciatic nerve crush injury: A confocal microscopic study in transgenic mice. Exp. Neurol. 207: 64-74.
130. Maraldi T. (2013) Natural Compounds as Modulators of NADPH Oxidases. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2013: 10.
131. Massing M.W., Robinson G.A., Marx C.E., Alzate O., Madison R.D. (2010) Applications of Proteomics to Nerve Regeneration Research. In: Alzate O, editor. Neuroproteomics. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis, Frontiers in Neuroscience, 15.
132. Mattson C.P. (2006) Pathophysiology: concepts of altered health states. Publisher: Lippincott. Third Edition.
133. Mayhew J.A., Gillon K.R., Hawthorn J.N. (1983) Free and lipid inositol, sorbitol and sugars in sciatic nerve obtained postmortem from diabetic patients and control subjects. Diabetologia, 24: 13-15.

134. Mazzer P.Y., Barbieri C.H., Mazzer N., Fazan V.P. (2008) Morphologic and morphometric evaluation of experimental acute crush injuries of the sciatic nerve of rats. Journal of Neuroscience Methods, 173 (2): 249-258.
135. McCann C.M., Nguyen Q.T., Santo Neto H., Lichtman J.W. (2007) Rapid synapse elimination after postsynaptic protein synthesis inhibition in vivo. Neurosci. 27: 6064-6067.
136. McHugh J.M., McHugh W.B. (2004) Diabetes and peripheral sensory neurons: what we don't know and how it can hurt us. AACN Clin Issues. 15: 136-149.
137. Mendell L.M., Munson J.B., Arvanian V.L. (2001) Neurotrophins and synaptic plasticity in the mammalian spinal cord. Journal of Physiology, 533: 91-97.
138. Mert T., Gunay I., Polat S. (2005) Alterations in conduction characteristics of crushed peripheral nerves. Restor. Neurol. Neurosci. 23 (5-6): 347-354.
139. Miller A., Adeli Kh. (2008) Dietary fructose and metabolic syndrome. Curr Opin Gastroenterol: 24204-24209.
140. Mohd-Radzman N.H., Ismail W.I., Adam Z., Jaapar S.S., Adam A. (2013) Potential Roles of Stevia rebaudiana Bertoni in Abrogating Insulin Resistance and Diabetes: A Review. Evid Based Complement Alternat Med. Article ID 718049: 10.
141. Moore K.A., Kohno T., Karchewski L.A., Scholz J., Baba H., Woolf C.J. (2002) Partial peripheral nerve injury promotes a selective loss of GABAergic inhibition in the superficial dorsal horn of the spinal cord. J Neurosci. 22 (15): 6724-6731.
142. Morgado C., Pinto-Ribeiro F., Tavares I. (2008) Diabetes affects the expression of GABA and potassium chloride cotransporter in the spinal cord: a study in streptozotocin diabetic rats. Neurosci Lett. 438 (1): 102-106.
143. Mucimapura S., Wattanathorn J., Thongrong S., Chaisiwamongkol K., Sripanidkulchai B. (2010) Morus alba Enhanced Functional Recovery After Sciatic Nerve Crush Injury. American Journal of Agricultural and Biological Sciences, 5 (3): 294-300.
144. Murinson B.B. (2005) Degeneration of Myelinated Efferent Fibers Prompts Mitosis in Remak Schwann Cells of Uninjured C-Fiber Afferents. Journal of Neuroscience, 25 (5): 1179-1187.
145. Narayanan S. (1993) Aldose reductase and its inhibition in the control of diabetic complications. Ann Clin Lab Sci. 23: 148-158.
146. Navarro X., Vivó M., Valero-Cabré A. (2007) Neuronal plasticity after peripheral nerve injury and regeneration. Progress in Neurobiology, 82 (4): 163-201.
147. Neerven S.G., Bozkurt A., O'Dey D.M. et all. (2012) Retrograde tracing and toe spreading after experimental autologous nerve transplantation and crush injury of the sciatic nerve: a descriptive methodological study. Journal of Brachial Plexus and Peripheral Nerve Injury, 7: 5.
148. Nguyen Q.T., Sanes J.R., Lichtman J.W. (2002) Pre-existing pathways promote precise projection patterns. Nat Neurosci. 5: 861-867.
149. Niu A.J., Wu J.M., Yu D.H., Wang R. (2008) Protective effect of Lycium barbarum polysaccharides on oxidative damage in skeletal muscle of exhaustive exercise rats. International journal of biological macromolecules, 42: 447-449.
150. Nolan C.J., Damm P., Prentki M. (2011) Type 2 diabetes across generations: from pathophysiology to prevention and management. Lancet. 378 (9786): 169-181.

151. Nyby M.D., Abedi K., Smutko V., Eslami P., Tuck M.L. (2007) Vascular Angiotensin type 1 receptor expression is associated with vascular dysfunction, oxidative stress and inflammation in fructose-fed rats. Hypertens Res. 30: 451-457.
152. Offermanns S., Rosenthal W. Editors: (2008) Encyclopedia of Molecular Pharmacology. Basic characteristics Glycinergic synapses: 553-555.
153. Oliveira A., Thams S., Lidman O., Piehl F., Hökfelt T., Kärre K., Lindå H., Cullheim S. (2008) A role for MHC class I molecules in synaptic plasticity and regeneration of neurons after axotomy. PNAS. 101: 17843-17848.
154. Oltman C.L., Coppey L.J., Gellett J.S., Davidson E.P., Lund D.D., Yorek M.A. (2005) Progression of vascular and neural dysfunction in sciatic nerves of Zucker diabetic fatty and Zucker rats. Am J Physiol Endocrinol Metab. 289: 113-122.
155. Paxinos G., Watson Ch. (2005) The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates. 5th Edition. New York: Academic Press: 367.
156. Peers Ch., Boyle J.P. (2014) Oxidative Modulation of K^+ Channels in the Central Nervous System in Neurodegenerative Diseases and Aging. Antioxid. Redox Signal, 22: 505-521.
157. Politi C., Del Turco D., Sie J.M., Golinski P.A., Tegeder I., Deller T., Schultz C. (2008) Accumulation of phosphorylated I kappaB alpha and activated IKK in nodes of Ranvier. Neuropathol Appl Neurobiol. 34 (3): 357-365.
158. Potterat O. (2010) Goji (Lycium barbarum and L. chinense): Phytochemistry, Pharmacology and Safety in the Perspective of Traditional Uses and Recent Popularity. Planta Med. 76: 7-19.
159. Preston G.M. (1967) Peripheral neuropathy in the alloxan diabetic rat. J. Physiol. (Lond.) 189: 49.
160. Rahimi R., Nikfar S., Larijani B., Abdollahi M. (2005) A review on the role of antioxidants in the management of diabetes and its complications. Biomedicine & Pharmacotherapy, 59: 365-373.
161. Raivich G., Makwana M. (2007) The making of successful axonal regeneration: genes, molecules and signal transduction pathways. Brain Res. Rev. 53: 287-311.
162. Raouf R., Quick K., Wood J.N. (2010) Pain as a channelopathy. J Clin Invest. 120: 3745-3752.
163. Rasineni K., Desireddy S. (2011) Preventive effect of Catharanthus roseus (Linn.) against high-fructose diet-induced insulin resistance and oxidative stress in male Wistar rats. Journal of Diabetes Mellitus, 1 (3): 63-70.
164. Reddy S.S., Karuna R., Baskar R., Saralakumari D. (2008) Prevention of insulin resistance by ingesting aqueous extract of Ocimum sanctum to fructose-fed rats. Hormone and Metabolic Research, 40: 44-49.
165. Renno W.M., Al-Maghrebi M., Alshammari A., George P. (2013) Epigallocatechin-3-gallate (EGCG) attenuates peripheral nerve degeneration in rat sciatic nerve crush injury. Neurochem Int. 62 (3): 221-231.
166. Riccomagno M.M., Kolodkin A.L. (2015) Sculpting neural circuits by axon and dendrite pruning. Annu Rev Cell Dev Biol. 31: 779-805.

167. Ripley B., Otto S., Tiglio K., Williams M.E., Ghosh A. (2011) Regulation of synaptic stability by AMPA receptor reverse signaling. PNAS, 108 (1): 367-372.
168. Rizzo B., Zambonin L., Angeloni C., Leoncini E., Dalla Sega F.V., Prata C., Fiorentini D., HreliaSteviol S. (2013) Glycosides Modulate Glucose Transport in Different Cell Types.Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2013: 11.
169. Robinson L.R. (2000) Traumatic injury to peripheral nerves. Muscle Nerve, 23: 863-73.
170. Rojo A.I., McBean G., Cindric M., Egea J., López M.G., Rada P., Zarkovic N., Cuadrado A. (2014) Redox Control of Microglial Function: Molecular Mechanisms and Functional Significance. Antioxidants & Redox Signaling, 21 (12): 1766-1801.
171. Román C.L., Flores L.E., Maiztegui B., Raschia M.A., Zotto H.D., Gagliardino J.J. (2014) Islet NADPH oxidase activity modulates β-cell mass and endocrine function in rats with fructose-induced oxidative stress. Biochimica et Biophysica Acta (BBA), 1840, (12): 3475-3482.
172. Ross M.H., Reith E.J., Romrell L.J. (1989) Histology. Baltimore: Williams and Wilkins. Nervous tissue: 241-82.
173. Russel J.W., Feldman E.L. (2001) Impaired glucose tolerance–Does it cause neuropathy? Muscle Nerve, 24 (9): 1109-1112.
174. Rutlegde A., Adeli K. (2007) Fructose and the metabolic syndrome: pathophysiology and molecular mechanisms. Nutr. Rev. 65: 13-23.
175. Sakuma M., Gorski G., Sheu S.H. et al. (2016) Lack of motor recovery after prolonged denervation of the neuromuscular junction is not due to regenerative failure. Eur J Neurosci. 43 (3): 451-462.
176. Schäfers M., Geis C., Brors D., Yaksh T.L., Sommer C. (2002) Anterograde transport of tumor necrosis factor-alpha in the intact and injured rat sciatic nerve. J Neurosci. 22 (2): 536-545.
177. Schmidhammer R., Hausner T., Hopf R., Zandieh S., Redl H. (2007) In peripheral nerve regeneration environment enriched with activity stimulating factors improves functional recovery. Acta Neurochir. Suppl. 100: 161-167.
178. Sheetz M.J., King G.L. (2002) Molecular understanding of hyperglycemia's adverse effects for diabetic complications. JAMA, 288: 2579-2588.
179. Shih C.C., Wu Y.W., Lin W.C. (2002) Antihyperglycemic and antioxidant properties of Anoectochilus Formosanus in diabetic rats. Clin Exp pharmacol. 29: 684-688.
180. Shivanna N., Naika M., Khanum F., Kaul V.K. (2012) Antioxidant, anti-diabetic and renal protective properties of Stevia rebaudiana. Journal of Diabetes and Its Complications, 27 (2): 103-113.
181. Shokouhi G., Hadidchi S., Ghorbanihaghjo A., Rahbani-Noubar M., Panahi S., Forouzanfar M., Rashtchizadeh N., Mesgariet M. (2005) Neuroprotective Effect Of Ascorbic Acid In Experimental Blunt Sciatic Nerve Injury In Rats. The Internet Journal of Nutrition and Wellness, 1 (2).
182. Shu L., Dong Y.R., Yan W.H., et al. (2011) Long term depression of the recurrent возвратный inhibition of monosynaptic spinal reflexes after sciatic nerve crush in adult rats. Sheng Li Xue Bao, 63 (4): 291-299.

183. Shu R., David E.S., Ferraris R.P. (1997) Dietary fructose enhances intestinal fructose transport and GLUT5 expression in weaning rats. Am J Physiol. 272: 446-453.
184. Sima A.A. (2003) New insight into the metabolic and molecular basis for diabetic neuropathy. Cell Mol Life Sci. 60 (11): 2445-2464.
185. Simonyan K.V., Avetisyan L.G., Chavushyan V.A. (2016) Goji fruit (Lycium barbarum) protects sciatic nerve function against crush injury in a model of diabetic stress. Pathophysiology: 1-11.
186. Simonyan R.M., Galoyan K.A., Hachatryan A.R., Babayan M.A., Oxuzyan G.R., Simonyan M.A. (2013) Ferrihemoglobin induces the release of NADPH oxidase from brain- membrane tissue ex vivo: the suppression of this process by galarmin. Neurochemical Journal, 7 (3): 221-225.
187. Singleton J.R., Smith A.G., Bromberg M.B. (2001) Painful sensory polyneuropathy associated with impaired glucose tolerance. Muscle Nerve, 24 (9): 1225-1228.
188. Smith D., Tweed Ch., Fernyhough P., Glazner G. (2009) Activation of NF-κB in Axons and Schwann cells at Site of Sciatic Nerve Crush and Role in Modulating Axon Regeneration in Adult Rats: Studies with Etanercept. J Neuropathol Exp Neurol. 68 (6): 691-700.
189. Sorce S., Krause K.H. (2009) NOX enzymes in the central nervous system: from signaling to disease. Antioxidants and Redox Signaling, 11 (10): 2481-2504.
190. Stanhope K.L., Havel P.J. (2008) Fructose consumption: potential mechanisms for its effects to increase visceral adiposity and induce dyslipidemia and insulin resistance. Curr. Opin. Lipidol. 19: 16-24.
191. Stanhope K.L., Schwarz J.M., Keim N.L., Griffen S.C., Bremer A.A., Graham J.L., et al. (2009) Consuming fructose-sweetened, notglucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans. J Clin Invest. 119: 1322-1334.
192. Steinert J.R., Chernova T., Forsythe I.D. (2010) Nitric oxide signaling in brain function, dysfunction and dementia. Neuroscientist, 16: 435-452.
193. Stewart M.A., Passonneau J.V. (1964) Identification of fructose in mammalian nerve. Biochem. Biophys. Res. Commun. 17: 536.
194. Stil A., Liabeuf S., Jean-Xavier C., Brocard C., Viemari J.C., Vinay L. (2009) Developmental up-regulation of the potassium-chloride cotransporter type 2 in the rat lumbar spinal cord. Neuroscience: 164 (2): 809-821.
195. Stoll G., Muller H. (1999) Nerve injury, axonal degeneration and neural regeneration: basic insights. Brain Pathol. 9: 313-325.
196. Styskal J., Van Remmen H., Richardson A., Salmon A. (2012) Oxidative stress and diabetes: what can we learn about insulin resistance from antioxidant mutant mouse models? Free Radical Biology and Medicine, 52 (1): 46-58.
197. Su Q., Baker C., Rutledge A.C., Adeli K. (2010) Fructose: a highly lipogenic nutrient implicated in insulin resistance, hepatic steatosis, and metabolic syndrome. Am J Physiol Endocrinol Metab. 299: 685-694.

198. Sumner C.J., Sheth S., Griffin J.W., Cornblath D.R., Polydefkis M. (2003) The spectrum of neuropathy in diabetes and impaired glucose tolerance. Neurology, 60 (1): 108-111.
199. Sunderland S. (1990) The anatomy and physiology of nerve injury. Muscle Nerve, 13: 771-784.
200. Sunderland S. (1991) Nerve injuries and their repair: A critical appraisal. New York: Churchill Livingstone.
201. Sweatt J. (1999) Toward a molecular explanation for long-term potentiation. Learn Mem. (5): 399-416.
202. Swett J.E., Wikholm R.P., Blanks R.H., Swett A.L., Conley L.C. (1986) Motoneurons of the rat sciatic nerve. Exp Neurol. 93: 227-252.
203. Takamiya R., Takahashi M., Myint T., Park Y.S., et al. (2003) Glycation proceeds faster in mutated Cu, Zn-superoxide dismutases related to familial amyotrophic lateral sclerosis. The FASEB journal, 17: 938-943.
204. Tavares L., Fortalezas S., Tyagi M., Barata D., et al. (2011) Bioactive compounds from endemic plants of Southwest Portugal: Inhibition of acetylcholinesterase and radical scavenging activities. Pharmaceutical Biology: 1-8.
205. Tejada-Simon M.V., Serrano F., Villasana L.E., Kanterewicz B.I., Wu G.Y., Quinn M.T., Klann E. (2005) Synaptic localization of a functional NADPH oxidase in the mouse hippocampus. Mol. Cell Neurosci. 29: 97-106.
206. Toop C.R., Gentili Sh. (2016) Fructose Beverage Consumption Induces a Metabolic Syndrome Phenotype in the Rat: A Systematic Review and Meta-Analysis. Nutrients, 8 (577): 1-15.
207. Tran L.T., Yuen V.G., McNeill J.H. (2009) The fructose-fed rat: a review on the mechanisms of fructose-induced insulin resistance and hypertension. Molecular and cellular biochemistry, 332: 145-159.
208. Vaithianathan T., Bedi D., Kanju P. M., Wang Z., Bahr B.A., Dityatev A., Judd R.L. Suppiramaniam, V.D. (2003) Evidence of AMPA-glutamate receptor dysfunction in brain of streptozotocin-diabetic rats. Soc. Neurosci. 375 (18).
209. van Dam P.S. (2002) Oxidative stress and diabetic neuropathy: pathophysiological mechanisms and treatment perspectives. Diabetes Metab Res Rev. 18: 176-184.
210. Verberne W.R., Snijders T.J., Liem K.S., Baakman A.C., Veldhuijzen D.S. (2013) Applications of 'quantitative sensory testing'. Ned Tijdschr. Geneeskd, 157 (5): 5434.
211. Vlassara H. (1994) Recent progress on the biologic and clinic significance of advanced glycosylation end products. J. Lab. Clin. Med. 124: 19-30.
212. Wang R. (2012) Shared signaling pathways among gasotransmitters. Proc Natl Acad Sci US, 109: 8801-8802.
213. Wang W., Huang C.Y., Tsai F.J., Tsai C.C., Yao C.H., Chen Y.S. (2011) Growth-promoting effects of quercetin on peripheral nerves in rats. Int J Artif Organs. 34 (11): 1095-1105.
214. Wang Y., Chen Z., Ye R., He Y., Li Y., Qiu X. (2013) Protective effect of Jiaweibugan decoction against diabetic peripheral neuropathy. Neural Regen Res. 8 (12): 1113-1121.

215. Wang Z., Xue L., Guo C. (2012) Stevioside ameliorates high-fat diet-induced insulin resistance and adipose tissue inflammation by downregulating the NF-κB pathway. Biochemical and Biophysical Research Communications, 417 (4): 1280-1285.
216. Ward J.D., Baker R.W.R., Davis B.H. (1972) Effect of Blood Sugar Control on the Accumulation of Sorbitol and Fructose in Nervous Tissues. DIABETES, 21: 1173-1178.
217. Wiggin T.D., Sullivan K.A., Pop-Busui R., Amato A., Sima A.A., Feldman E.L. (2009) Elevated triglycerides correlate with progression of diabetic neuropathy. Diabetes, 58 (7): 1634-1640.
218. Wilson C., González-Billault C. (2015) Regulation of cytoskeletal dynamics by redox signaling and oxidative stress: implications for neuronal development and trafficking. Front Cell Neurosci. 30 (9): 381.
219. Wishart T.M., Parson S.H., Gillingwater T.H. (2006) Synaptic vulnerability in neurodegenerative disease. J. Neuropathol. Exp. Neurol. 65: 733-739.
220. Witzel C., Rohde C., Brushart T. M. (2005) Pathway sampling by regenerating peripheral axons. J. Comp. Neurol. 485: 183-190.
221. Wolff S.P., Dean R.T. (1987) Glucose autoxidation and protein modification. The potential role of 'autoxidative glycosylation' in diabetes. Biochem. 245: 243-250.
222. Wu H., Guo H., Zhao R. (2006) Effect of Lycium barbarum polysaccharide on the improvement of antioxidant ability and DNA damage in NIDDM rats. Yakugaku Zasshi, 126 (5): 365-371.
223. Wu S.J., Ng L.T., Lin C.C. (2004) Antioxidant activities of some common ingredients of traditional Chinese medicine, Angelica sinensis, Lycium barbarum and Poria cocos. Phytother Res. 18 (12): 1008-1012.
224. Xing X., Liu F., Xiao J., So K.F. (2016) Neuroprotective Mechanisms of Lycium barbarum. Neuromolecular Med. 31.
225. Xiong Z.G., Zhu X.M., Chu X.P., et al. (2004) Neuroprotection in ischemia: Blocking calcium-permeable acid-sensing ion channels. Cell, 118 (6): 687-698.
226. Yadav S., Guleria P. (2012) Steviol glycosides from Stevia: biosynthesis pathway review and their application in foods and medicine. Crit Rev Food Sci Nutr. 52 (11): 988-998.
227. Yang D.P., Kim J., Syed N., Tung Y., Bhaskaran A., Mindos T., Mirsky R., Jessen K., Maurel P., Parkinson D.B., Kim H.A. (2012) p38 MAPK Activation Promotes Denervated Schwann Cell Phenotype and Functions as a Negative Regulator of Schwann Cell Differentiation and Myelination. The Journal of Neuroscience, 32 (21): 7158-7168.
228. Ye R.Q., Chen Z.Q., He Y.L., et al. (2006) Effect of jiaweibugan decoction on the structure and function of sciatic nerve in diabetes rats. Zhongguo Linchuang Kangfu, 10 (11): 87-89.
229. Yin J., Zhang H., Ye J. (2008) Traditional Chinese medicine in treatment of metabolic syndrome. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets, 8 (2): 99‑111.
230. Zhang X., Li Y., Cheng J., Liu G., Qi C., Zhou W., Zhang Y. (2014) Immune activities comparison of polysaccharide and polysaccharide-protein complex from Lycium barbarum L. Int J Biol Macromol. 65: 441-445.

231. Zhang Y.K., Wang J., Liu L., Chang R.C., So K.F., Ju G. (2013) The effect of Lycium barbarum on spinal cord injury, particularly its relationship with M1 and M2 macrophage in rats. BMC Complement Altern Med. 13: 67.
232. Zhao R., Li Q., Xiao B. (2005) Effect of Lycium barbarumpolysaccharide on the improvement of insulin resistance in NIDDM rats. Yakugaku Zasshi, 125 (12): 981-988.
233. Zhao W., Devamanoharan P.S., Varma S.D. (2000) Fructose induced deactivation of antioxidant enzymes: preventive effect of pyruvate. Free Radic Res. 33: 23-30.
234. Zhu J., Liu W., Yu J., Zou S., et al. (2013) Characterization and hypoglycemic effect of a polysaccharide extracted from the fruit of Lycium barbarum. L.Carbohydrate Polymers, 98 (1): 8-16.

ՕԳՏԱԳՈՐԾՎԱԾ ՀԱՊԱՎՈՒՄՆԵՐԻ ՑԱՆԿ

ԱԵՖ - ադենոզինեռֆոսֆորական թթու
ԲՀԽ - բարձր ահաճախխթանում
ԴՆԹ - դեզօքսիռիբոնուկլեինաթթու
ԾՆՀ - ծայրամասային նյարդային համակարգ
ԿՆՀ - կենտրոնական նյարդային համակարգ
ՀԽ - հետխթանային
ՀՏԴ - հետտետանիկ դեպրեսիա
ՀՏՊ - հետտետանիկ պոտենցիացիա
ՆԽ - նախախթանային
ՆՍՑ - նստանյարդի ստատիկական ցուցիչ
ՏԴ - տետանիկ դեպրեսիա
ՏԴ-ՀՏՊ - տետանիկ դեպրեսիա հետտետանիկ պոտենցիացիա
ՏՊ - տետանիկ պոտենցիացիա
ՏՊ-ՀՏԴ - տետանիկ պոտենցիացիա հետտետանիկ դեպրեսիա
AGEs (advanced glycation end products) - ավելացված գլիկացիայի վերջնանյութեր
Akt (proteinkinaseB) - պրոտեին կինազ B
AMPA - α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid)
FAD (flavinadenindinukleotid) - ֆլավին ադենինդինուկլեոտիդ
GABA (γ-aminobutyric acid) - γ-ամինակարագաթթու
GAD (glutamate decarboxylase or glutamic acid decarboxylase) - գլուտամինաթթվի դեկարբօքսիլազ
GFAP (glial fibrillary acidic protein) - գլիալ ֆիբրիլյար թթվային սպիտակուց
GLUT (glucose transporter) - գլյուկոզի փոխադրիչ
GSH (glutathione) - գլուտաթիոն
H_2O_2 - ջրածնի պերօքսիդ
HDL (high-density lipoprotein) - բարձր խտության լիպոպրոտեին
IKKβ (inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase subunit beta) - կորիզային գործոն κB կինազ β-ի արգելակիչ
JNK (c-jun N-terminal kinase) - c-Jun N-ծայրամասային կինազ
KCC2 (potassium chloride cotransporter 2) - կալիումի քլորիդի կոտրանսպորտեր
LBP (Lycium barbarum polysaccharides) - Lycium barbarum-ի բազմաշաքարներ
LDL (low density lipoprotein) - ցածր խտության լիպոպրոտեին
NADPH (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate) - ՆԱԴՖ (նիկոտինամիդադենինդինուկլեոտիդ ֆոսֆատ)
NF-kB (nuclear factor-Kappa B) - կորիզային գործոն կապպա B
NMDA (N-methyl-D-aspartate) - N-մեթիլ-D-ասպարտատ
NO (nitric oxide) - ազոտի օքսիդ
Nox (NADPH-oxidase) - ՆԱԴՖ-օքսիդազ
PI3K (phosphoinositide 3-kinase) - ֆոսֆոինոզիտիդային-3-կինազ
RNS (reactive nitrogen species) - ազոտի ակտիվ ձևեր
ROS (reactive oxygen species) - թթվածնի ակտիվ ձևեր
SGLT1 (sodium-dependent glucose cotransporters) - Na^+-կախյալ գլյուկոզի կոտրանսպորտեր
SOD (superoxide dismutase) - սուպերօքսիդ դիսմուտազ
SSI (Static Sciatic Index)- նստանյարդի ստատիկական ցուցիչ
STZ (streptozotocin) - ստրեպտոզոտոցին
TG (triglyceride) - եռգլիցերիդ

TNFα (tumor necrosis factor α) - ուռուցքի մեռուկացման գործոն α

VLDL (very-low-density lipoprotein) - Շատ ցածր խտությամբ լիպոպրոտեին