

ԵՐԵՎԱՆԻ ՄԽԻԹԱՐ ՀԵՐԱՑՈՒ ԱՆՎԱՆ ՊԵՏԱԿԱՆ ԲԺՇԿԱԿԱՆ ՀԱՄԱԼՍԱՐԱՆ

ՔԱՐԱՄՅԱՆ ՍԵՐՈՒՔ ՏԻԳՐԱՆԻ

**ՈՒՂԵՂԻ ՓՈՐՁԱՐԱՐԱԿԱՆ ԻՇԵՄԻԱՅԻ ՀԵՏԵՎԱՆՔՈՎ ՉԱՐԳԱՑՈՂ
ԱԽՏԱԲԱՆԱԿԱՆ ՓՈՓՈԽՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՇՏԿՈՒՄԸ
ՏՐԻՖԼՈՒՉԱԼՈՎ**

ԺԴ. 00. 14.- Դեղաբանություն մասնագիտությամբ
դեղագործական գիտությունների թեկնածուի
գիտական աստիճանի հայցման ատենախոսություն

Գիտական ղեկավար՝

Դեղագործական գիտությունների դոկտոր,
պրոֆեսոր Մարինե Գառնիկի Բալասանյան

ԵՐԵՎԱՆ – 2018

ԲՈՎԱՆԴԱԿՈՒԹՅՈՒՆ

Հապավումների ցանկ	4
ՆԵՐԱԾՈՒԹՅՈՒՆ	4
ԳԼՈՒԽ 1. ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ԱԿՆԱՐԿ	10
1.1. Հակաազդեցանքները և կաթվածի դեղաբանական շտկումը	10
1.2. Տրիֆլուզալի դեղաբանական ազդեցության առանձնահատկությունները	23
ԳԼՈՒԽ 2. ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ՆՅՈՒԹԸ ԵՎ ՄԵԹՈԴՆԵՐԸ	38
2.1. Առնետների գլխուղեղի կեղևի մազանոթային հունի ուսումնասիրում կալցիում ադենոզինեռֆոսֆատային մեթոդով	38
2.2. Գլխուղեղի արյան շրջանառության սուր խանգարման մոդելավորում	40
2.3. Գլխուղեղի տեղային արյան շրջանառության գնահատում լազեր- դոպլերային հոսքաչափությամբ	41
2.4. Առնետների համակարգային զարկերակային ճնշման գրանցումը «Tail- cuff» ոչ ինվազիվ մեթոդով	43
2.5. Գլխուղեղի տեղային իշեմիայի մոդելավորումը	45
2.6. Գլխուղեղի մեռուկացված հյուսվածքի ծավալի որոշման մեթոդը	47
2.7. Առնետների բաժանումը ըստ շարժողական ակտիվության	49
2.8. Առնետների շարժողական կոորդինացիայի ուսումնասիրման մեթոդը ...	50
2.9. Առնետների վարքի ուսումնասիրությունը «Բարձրացված խաչաձև լաբիրինթ» թեստում	52
2.10. Տվյալների վիճակագրական վերլուծություն	54
ԳԼՈՒԽ 3. ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ԱՐԴՅՈՒՆՔՆԵՐԸ ԵՎ ԴՐԱՆՑ ՔՆՆԱՐԿՈՒՄԸ	56

3.1	Տրիֆլուզալի ազդեցությունը գլխուղեղի արյունամատակարարման վրա ..	56
3.1.1	Գլխուղեղի արյունամատակարարման խանգարման պայմաններում տրիֆլուզալի ազդեցությունը ուղեղային արյան շրջանառության վրա.....	56
3.1.2.	Տրիֆլուզալի ազդեցությունը առնետների զարկերակային ճնշման և սրտի կծկման հաճախականության վրա.....	63
3.1.3.	Գլխուղեղի կեղևի մազանոթային ցանցի բնութագիրը ուղեղի արյան շրջանառության խանգարման պայմաններում՝ տրիֆլուզալի և ասպիրինի ազդեցությամբ.....	67
3.2.	Իշեմիկ օջախի ծավալի փոփոխությունները տրիֆլուզալի և ասպիրինի ազդեցությամբ գլխուղեղի տեղային իշեմիայի պայմաններում.....	74
3.3.	Գլխուղեղի լոկալ իշեմիկ խանգարումներով պայմանավորված վարքագծային հետևանքները տրիֆլուզալի ազդեցությամբ	80
3.3.1	Տրիֆլուզալի ազդեցությունը հետիշեմիկ տագնապի զարգացման վրա	83
3.3.2	Գլխուղեղի տեղային իշեմիայով պայմանավորված մոտոր-կորորդինացիայի խանգարումների կանխումը տրիֆլուզալով.....	91
	ԱՄՓՈՓՈՒՄ	96
	ԵԶՐԱԿԱՅՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ	104
	ՕԳՏԱԳՈՐԾՎԱԾ ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ.....	105

Հապավումների ցանկ

- ՀԵԲ – 3-հիդրօքսի-4-եռֆտորմեթիլ բենզոլյական թթու (տրիֆլուզալի ակտիվ մետաբոլիտ)
- ՈւԱՇ – ուղեղի արյան շրջանառություն
- ՄՈՒՉ – միջին ուղեղային զարկերակ
- ԸԲՉ – ընդհանուր քնային զարկերակ
- ՉՃ – զարկերակային ճնշում
- ՍՉՃ, ԴՉՃ, ՄՉՃ – սիստոլիկ, դիաստոլիկ և միջին զարկերակային ճնշում
- ԲԽԼ – բարձրացված խաչաձև լաբիրինթ
- ԳՏԱՇ – գլխուղեղի տեղային արյան շրջանառություն
- ՅՕԳ – ցիկլօքսիգենազ
- ԸՇԱ – ընդհանուր շարժողական ակտիվություն
- ԳԱԿԹ – գամա-ամինակարագաթթու
- NMDA – N-մեթիլ-D-ասպարտատ
- eNOS – էնդոթելիալ NO սինթազ
- iNOS – ինդուկցվող NO սինթազ
- OE – բաց թևեր մուտքերի թիվ
- OT – բաց թևերում անցկացրած ժամանակ
- CLE – փակ թևեր մուտքերի թիվ
- CLT – փակ թևերում անցկացրած ժամանակ
- TD – ընդհանուր անցած ճանապարհ
- TE – ընդհանուր մուտքերի թիվ
- OD – բաց թևերում անցած ճանապարհ
- CT – կենտրոնում անցկացրած ժամանակ
- NF-κB – տրանսկրիպցիան կարգավորող կորիզային գործոն κB
- TNFα – հյուսվածքի մեռուկացման գործոն
- ՄՌՏ – մազնիսա-ռեզոնանսային տոմոգրաֆիա
- ԱԴՖ – ադենոզինկրկնակիֆոսֆատ

ՆԵՐԱԾՈՒԹՅՈՒՆ

Թեմայի արդիականությունը

Իշեմիկ կաթվածի բուժման և կանխարգելման արդյունավետության բարելավումը մերօրյա բժշկության ամենաքննարկվող և արդիական թեմաներից մեկն է: Չնայած գլխուղեղի իշեմիկ խանգարումների դեղաբանական շտկմանը նվիրված բազմաթիվ հետազոտությունների և փորձված դեղերի լայն ընտրանու առկայությանը՝ իշեմիկ կաթվածը շարունակում է մնալ անաշխատունակության ամենակարևոր և մահացության 2-րդ պատճառն աշխարհում (Mozaffarian D et al. 2016; Thrift AG et al., 2014): Ավելին՝ առաջիկա տարիների ընթացքում սպասվում է կաթվածով պայմանավորված լետալ ելքերի թվի տարեկան աճ (Elkins J.S. and Johnston S.C. 2003; Mukherjee D. and Chirag P.G., 2011): Հատկապես մեծ ուշադրության է արժանի կաթվածով կամ տրանզիտոր իշեմիկ գրոհով հիվանդների մոտ կաթվածի երկրորդային կանխարգելումը, քանի որ այս դեպքերում գրանցվում է հաշմանդամության և լետալ ելքի ավելի մեծ հավանականություն:

Գլխուղեղի իշեմիկ կաթվածի բուժման և երկրորդային կանխարգելման միջազգային ուղեցույցներում իրենց առանցքային տեղն ունեն հակաագրեգանտները (Kernan W.N. et al., 2014): Չնայած իշեմիկ կաթվածի բարդ ծագումնաբանությանը, ախտաբանական և կլինիկական արտահայտման բազմազանությանը՝ ուղեղային արյան շրջանառության խանգարման հիմնական մեկնարկային գործոնն է թրոմբոցիտների ակտիվության բարձրացումը (Steinhubl S.R. and Moliterno D.J., 2005): Հենց այս փաստն է հիմնավորում ուղեղի արյան շրջանառության (ՈւԱՇ) խանգարումների կանխարգելման գործում հակաագրեգանտային թերապիայի առաջնահերթությունը (Alberts M.J. 2011; Kapil N et al. 2016):

Հակաագրեգանտների կիրառումը հետկաթվածային շրջանում կրճատում է նոր կաթվածի զարգացման հավանականությունը մոտ 22%-ով (Antithrombotic Trialists' Collaboration 2002): Իշեմիկ կաթվածի բուժման և երկրորդային կանխարգելման համար առաջատար առողջապահական կազմակերպությունների կողմից կատարված լայնածավալ հետազոտությունները հիմնավորեցին, որ առավել արդյունավետ են

ասպիրինի (ոսկե ստանդարտ), կլոպիդոգրելի, ինչպես նաև ասպիրին-կլոպիդոգրել կամ ասպիրին-դիպիրիդամոլ համակցումների կիրառումը (Alberts M.J., 2011): Սակայն անգամ հակաագրեգանտների կիրառման պայմաններում թրոմբոտիկ պատահարները շարունակվում են գրանցվել բավականին հաճախ: Ավելին՝ երկրորդային կաթվածի դեպքերի ավելի քան 1/2-ը գրանցվում է արդեն իսկ հակաագրեգանտային թերապիա ստացող հիվանդների մոտ (John S., Katzan I., 2015): Այդ իսկ պատճառով շարունակվում է նոր, ավելի արդյունավետ հակաագրեգանտների փնտրտուքը և հատկապես այնպիսի միացությունների, որոնք, թրոմբոցիտների ագրեգացիան կանխելու հատկության հետ մեկ տեղ, օժտված կլինեն նյարդապաշտպան հատկությամբ: Այս ուղղությամբ իրականացվող հետազոտությունների կարևորությունը հիմնավորվում է նաև կիրառվող հակաագրեգանտների մի շարք սահմանափակումներով, ինչպիսիք են՝ արյունահոսությունները, ստամոքս-աղիքային ախտահարումները և հակաագրեգանտային ազդեցության նկատմամբ կայունության զարգացումը:

Այս առումով մեծ հետաքրքրություն է ներկայացնում համեմատաբար նոր հակաագրեգանտ Տրիֆլուզալը՝ 2-ացետոքսի-4-եոֆտորմեթիլ բենզոլյական թթուն: Այն իր կառուցվածքով ացետիլսալիցիլաթթվի եոֆտորմեթիլ ածանցյալ է: Ի տարբերություն ասպիրինի՝ տրիֆլուզալը ունի մի շարք ֆարմակոկինետիկ և ֆարմակոդինամիկ առանձնահատկություններ (McNeely W et al., 1998; Anninos H. et al., 2009): Շնորհիվ բազմաթիրախային ազդեցության մեխանիզմի՝ տրիֆլուզալը և նրա ակտիվ մետաբոլիտը (2-հիդրօքսի-4-եոֆտորմեթիլ բենզոլյական թթու՝ ՀԵԲ) ցուցաբերում են ավելի արդյունավետ հակաագրեգանտային և նյարդապաշտպան ազդեցություն՝ ցուցաբերելով սալիցիլատներին բնորոշ կողմնակի ազդեցությունների արտահայտման ավելի ցածր հաճախականություն (Matias-Guiu J. et al., 2003; Gonzalez-Correa J.A., 2006; Alvarez Sabin J. et al. 2014):

Տրիֆլուզալը, ինչպես և ացետիլսալիցիլաթթուն, ացետիլացնում և անդարձելիորեն պաշարում է թրոմբոցիտար ՅՕԳ-1 ֆերմենտը, ինչով ընկճում է թրոմբոցիտների ակտիվացման գլխավոր գործոններից մեկի՝ թրոմբոքսան A2-ի սինթեզը (Awtry E.H. et al., 2000): Պրեպարատի անհերքելի առավելություններից է այն, որ, ի տարբերություն ասպիրինի, խիստ աննշան է պաշարում էնդոթելիալ ՅՕԳ-ը և չի խախտում էնդոգեն

հակաագրեզանտ պրոստացիկլինի սինթեզը (De la Cruz JP et al., 1992): Բացի այդ՝ տրիֆլուզալը և ՀԵԲ-ը խթանում են էնդոթելիալ NO սինթազի (eNOS) ակտիվությունը և պաշարում են ֆոսֆոդիէսթերազ ֆերմենտը՝ թրոմբոցիտներում բարձրացնելով gԱՄՖ կոնցենտրացիան (McNeely W et al., 1998):

Տրիֆլուզալի կիրառումը կաթվածի երկրորդային կանխարգելման նպատակով հիմնավորվում է նաև նրանով, որ այն, հաստատված մրցունակ հակաագրեզանտային ազդեցությունից զատ, նախակլինիկական հետազոտություններում ցուցաբերել է արտահայտված նյարդապաշտպան ազդեցություն: Տրիֆլուզալի նյարդապաշտպան ազդեցությունը միջնորդավորված է վերջինիս հակաբորբոքային և հակաօքսիդանտային հատկություններով (González-Correa J.A. et al., 2006):

Տրիֆլուզալի նկարագրված հատկությունները, ինչպես նաև կաթվածի երկրորդային կանխարգելման համար կիրառվող դեղերի հետիշտմիկ հոգենյարդաբանական հետևանքները վերացնելու և ուղեղային հյուսվածքի արյունամատակարարումը խթանելու ունակության կարևորությունը հեռանկարային են դարձնում տրիֆլուզալի հետագա ուսումնասիրումը:

Հետազոտության նպատակն ու խնդիրները

Հետազոտության նպատակն է՝ գնահատել տրիֆլուզալի կիրառման արդյունավետությունը գլխուղեղի իշեմիայի հետևանքով զարգացող տեղաշարժերի հանուղղման համար փորձարարական պայմաններում:

- Նպատակի իրականացման համար ուսումնասիրվել է տրիֆլուզալի ազդեցությունը.
- ուղեղի տեղային արյան շրջանառության վրա՝ գլխուղեղի արյունամատակարարման խանգարման պայմաններում,
 - իշեմիայի պայմաններում գլխուղեղի կեղևի մազանոթային ցանցի փոփոխությունների վրա,
 - առնետների ընդհանուր զարկերակային ճնշման և սրտի կծկման հաճախականության վրա՝ համեմատելով ասպիրինի համապատասխան էֆեկտների հետ,
 - միջին ուղեղային զարկերակի կապման մոդելում ձևավորվող իշեմիկ օջախի ծավալի վրա,

- գլխուղեղի լոկալ իշեմիկ խանգարումների հետևանքով զարգացող տագնապաբնույթ շեղումների և ընդհանուր շարժողական ակտիվության փոփոխությունների վրա,
- հետիշեմիկ շրջանում առնետների շարժողական կոորդինացիայի խանգարման վրա:

Աշխատանքի գիտական նորույթը

Կատարված ուսումնասիրությունների արդյունքում՝

- պարզաբանվել է, որ, ի տարբերություն ասպիրինի, գլխուղեղի իշեմիկ ախտահարման պայմաններում տրիֆլուզալի կիրառումը չի ուղեկցվում արյան շրջանառության հավելյալ վատթարացմամբ,
- բացահայտվել է, որ ընդհանուր քնային զարկերակի կապման պայմաններում տրիֆլուզալը կանխում է գլխուղեղի իպսիլատերալ կիսագնդում նկատվող կեղևային մազանոթային ցանցի խափանումը՝ հավաստիորեն մեղմելով գործող և նեղացած մազանոթների միջին տրամագծի, ինչպես նաև քանակական հարաբերության իշեմիկ փոփոխությունները,
- պարզաբանվել է, որ գլխուղեղի լոկալ իշեմիայի պայմաններում տրիֆլուզալի ազդեցությամբ մեռուկացված օջախի հավաստի սահմանափակումը ուղեկցվում է առնետների ընդհանուր շարժողական ակտիվության նվազման և շարժողական հավասարակշռության խանգարման, ինչպես նաև տագնապաբնույթ փոփոխությունների զարգացման զգալի կասեցմամբ:

Աշխատանքի գիտագործնական նշանակությունը

Գլխուղեղի այունամատակարարման խանգարման պայմաններում՝ տրիֆլուզալի կիրառմամբ ուղեղային արյան շրջանառության վրա անբարենպաստ ազդեցության բացակայության և մազանոթային ցանցի վիճակի բարելավման մասին վկայող տվյալները կարող են ապացուցողական հիմք հանդիսանալ՝ ճանաչելու տրիֆլուզալը՝

որպես արժանի այլընտրանք, ուղեղային արյան շրջանառության խանգարումների բուժման և կանխարգելման նպատակով:

Հաշվի առնելով տրիֆլուզալի՝ գլխուղեղի լոկալ իշեմիայի պայմաններում ձևավորվող մեռուկացված օջախի սահմանափակման, ինչպես նաև կենդանիների վարքագծի և շարժողական ակտիվության շեղումների վրա ունեցած ասպիրինի համեմատ առավել արտահայտված ազդեցությունը՝ տրիֆլուզալը կարելի է դիտարկել որպես հետիշեմիկ հոգենյարդաբանական հետևանքների վերացման նյարդապաշտպան միջոց:

ԳԼՈՒԽ 1. ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ԱԿՆԱՐԿ

1.1. Հակաազդեգանությունները և կաթվածի դեղաբանական շտկումը

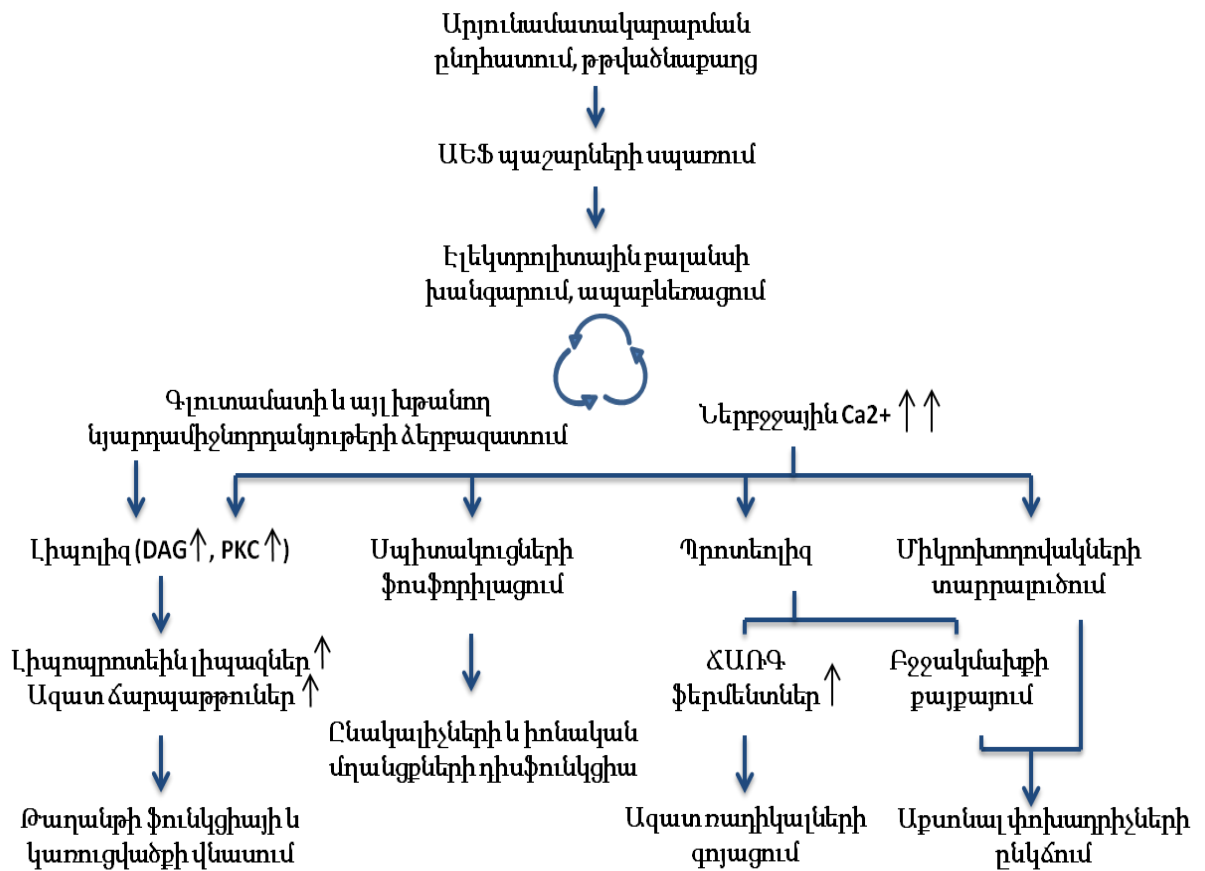
Համաձայն ընդունված ժամանակակից ուղեցույցների (Kernan W.N. et al., 2014; Powers W.J. et al., 2018)՝ իշեմիկ կաթվածի դեղաբանական շտկումը հիմնականում իրականացվում է հետևյալ ուղղություններով.

- ուղեղային հյուսվածքի խափանված արյունամատակարարման վերականգնում,
- իշեմիկ կասկադի նյարդատոքսիկ ազդեցության սահմանափակում,
- վերականգնողական գործընթացների կարգավորում,
- նոր կաթվածի կանխարգելում:

Գլխուղեղի արյունամատակարարման սուր խանգարման պայմաններում զարգացող իշեմիկ կասկադի առանձին օղակների մանրակրկիտ ուսումնասիրումը և ուղեղային հյուսվածքի վնասման մեջ դրանց մասնակցության մեխանիզմների պարզաբանումը բացահայտեցին դեղաբանական միջամտության հնարավոր թիրախները (Moskowitz M.A. et al. 2010; Terasaki Y. et al., 2014):

Իշեմիկ կասկադի համար մեկնարկային է համարվում ԱԵՖ անբավարարությամբ պայմանավորված էլեկտրոլիտային բալանսի խանգարման և անկանոն ապաբևեռացման հետևանքով ակտիվացնող նյարդամիջնորդանյութերի՝ հատկապես գլուտամատի ակտիվ ձերբազատմանը (ԳԱԿԹ/գլուտամատ հավասարակշռության խախտումը), որին հաջորդում է ախտաբանական գործընթացի հետագա խորացումը (նկար 1.1.1.): Այս պայմաններում գլուտամատային ընկալիչների ակտիվացումը բերում է Na^+ և Ca^{2+} իոնների ներթափանցումը կոնցենտրացիայի հավելյալ աճի (ապաբևեռացման խորացման), ինչը իր հերթին բերում է գլուտամատի լրացուցիչ ձերբազատման: Արդյունքում էլեկտրոլիտների անվերահսկելի ներհոսքը և Ca^{2+} կախյալ մի շարք գործընթացների (պրոտեոլիզ, լիպոլիզ, ֆոսֆորիլացում և այլն) գերակտիվացումը ի վերջո բերում են բջջի անդարձելի վնասման (Terasaki Y. et al., 2014): Խիստ կարևորվում է նաև այս գործընթացներին զուգահեռ ընթացող նախաբորբոքային միջնորդանյութերի, քեմոտաքսիսի գործոնների, ադիեզիայի մոլեկուլների սինթեզը, ազատ ռադիկալների գոյացումը, ինչպես նաև ցիկլօքսիգենազ 2-ի, ինդուկցվող և նեյրոնալ NO սինթազների

ակտիվացումը, որոնք հիմնականում խորացնում և տարածում են ուղեղային հյուսվածքի վնասումը (Pacher P. et al., 2007; Dawson V.L. 1995):



Նկար 1.1.1. Ուղեղային հյուսվածքի իշեմիկ վնասման կասկադ

Գլխուղեղի իշեմիկ կաթվածի բուժման և կանխարգելման նպատակով առաջարկվող վերոհիշյալ դեղաբանական մոտեցումներից առանձնապես կարևորվում են երկուսը:

Առաջին մոտեցման բուն նպատակն է անդարձելիորեն վնասված ուղեղային հյուսվածքի շուրջ գտնվող կիսաստվերում (penumbra) նեյրոդեգեներատիվ փոփոխությունների բերող գործընթացների ընդհատումը: Այս նպատակի իրականացման համար առաջարկվել են իշեմիկ կասկադի տարբեր օղակների վրա ազդող բազմաթիվ պրեպարատներ՝ ԳԱԿԹ ածանցյալներ, կալցիում-գլուտամատային նյարդատրոսպիկությունը մեղմող միջոցներ (NMDA ընկալիչների պաշարիչներ, մինոցիկլին), Ca^{2+} -ական մղանցքների պաշարիչներ, մի շարք էնդոգեն ծագման միացություններ (iNOS inhibitors, ATP, ցիտիխոլին), ազատ ռադիկալները կապող միացություններ (Lai T.W. et

al., 2014): Թեև նախակլինիկական հետազոտություններում այս միջոցներից որոշները բավարար արդյունավետությամբ մեղմել են հետիշեմիկ նեյրոդեգեներացիան, սակայն կլինիկական հետազոտություններում այդ տվյալները չեն վերարտադրվել (Lui S. et al., 2010; Lo E.H., 2008):

Ըստ երկրորդ մոտեցման՝ կիսաստվերում խանգարված արյունամատակարարման վերականգնման և/կամ արյան ռեոլոգիական հատկությունների շտկման նպատակով նույնպես առաջարկվել են տարբեր թիրախներ:

Այսօր ապացուցողական բժշկության կողմից իշեմիկ կաթվածի բուժման և կանխարգելման համար հաստատված և թերևս ամենալայն կիրառում ստացած խմբերից են հակաագրեգանտները, հակա-մակարդիչները և թրոմբալուծարիչ միջոցները (Kapil N. et al., 2016):

Իշեմիկ կաթվածի սուր փուլում կիրառվող դեղերից առավել բարձր արդյունավետություն են ցուցաբերել ֆիբրինոլիտիկները: Այս պրեպարատները, լուծելով ուղեղային զարկերակը խցանող թրոմբը, նպաստում են տուժած հատվածի արյունամատակարարման վերականգնմանը: Հիմնականում առաջարկվում է ռեկոմբինանտ պլազմինոգենի հյուսվածքային ակտիվատորի (Ալտեպլազ) կիրառումը: Ապացուցված է, որ կաթվածի առաջին ախտանշանների արտահայտումից հետո՝ երեք ժամվա ընթացքում, Ալտեպլազի կիրառումը մեծ արդյունավետությամբ նվազեցնում է հաշմանդամության, ինչպես նաև լետալ ելքի հավանականությունը: Սակայն այս դեղերը ունեն կիրառման մի շարք սահմանափակումներ, որոնցից թերևս ավելի կարևոր է նշել արդյունավետ միջամտման փոքր ժամանակային պատուհանը, արյունահոսությունների խիստ բարձր վտանգը (հիվանդների 6.4%-ի մոտ զարգանում է ներգանգային արյունահոսություն, որից մոտ 20%-ը լետալ ելքով), հակացուցումը շաքարային դիաբետով, ինչպես նաև նախկինում կաթված ունեցած հիվանդներին, ցածր արդյունավետությունը արտագանգային ծագում ունեցող թրոմբի դեպքում (Millan M. et al, 2010):

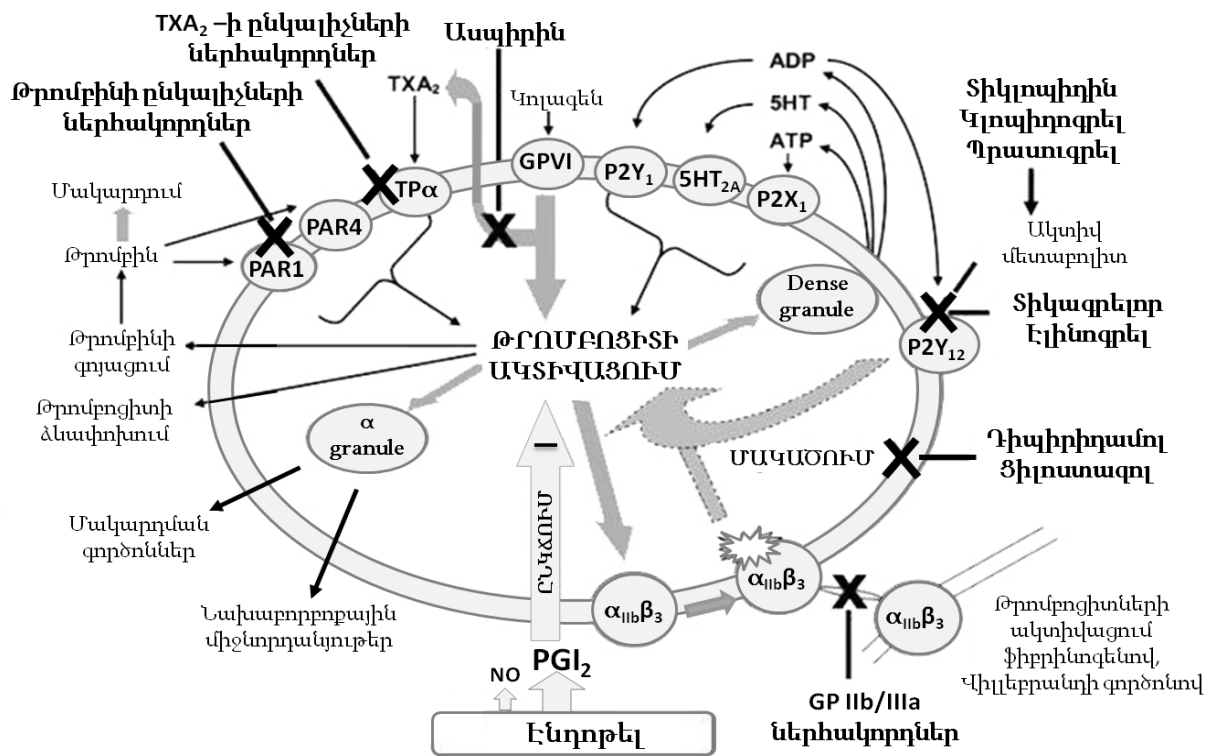
Վիճակագրական տվյալները փաստում են, որ տարեկան կաթվածների ավելի քան 30 %-ը գրանցվում է նախկինում տրանզիտոր իշեմիկ գրոհ կամ իշեմիկ կաթված ունեցած անհատների մոտ: Ավելին՝ կաթվածով հիվանդների մոտ 20%-ը առաջին եռամսյակի ընթացքում երկրորդ կաթվածն է ունենում, ինչի վտանգը ավելի բարձր է

հատկապես առաջին երկու օրերին: Այս դեպքերը, որպես կանոն, ունենում են ավելի ծանր ընթացք և լետալ ելքի ավելի մեծ հավանականություն (Mozaffarian D. et al. 2016; Thrift A.G. et al, 2014): Այդ իսկ պատճառով մեծ ուշադրություն է դարձվում կաթվածի երկրորդային կանխարգելման արդյունավետության բարձրացմանը:

Կաթվածի երկրորդային կանխարգելման ռազմավարության հիմնաքարը թրոմբոզոցյացման կանխմանը ուղղված ֆարմակոթերապիան է:

Այս դիտարկումով է պայմանավորված այն փաստը, որ իշեմիկ կաթվածի երկրորդային կանխարգելման, ինչպես նաև բուժման գործընթացում առանցքային դեր ունեն հակաազրեգանտները և հակամակարոդիչները: Դեղաբանական այս երկու խմբերն էլ կանխում են թրոմբոզոցյացումը՝ ազդելով հեմոստազի տարբեր փուլերի վրա: Հակաազրեգանտների ազդեցության թիրախ են հանդիսանում թրոմբոցիտների ադիեզիան և ազրեգացիան պայմանավորող տարբեր գործոններ (նկար 1.1.2.): Ըստ ազդեցության մեխանիզմի՝ հակաազրեգանտները ընդունված է բաժանել երեք հիմնական խմբերի՝ ազրեգացիոն գործոնների ազդեցությունը ընկճողներ (ացետիլսալիցիլաթթու, դիպիրիդամոլ, ցիլոստազոլ), թաղանթային գլիկոպրոտեինային (աբցիքսիմաբ) և ԱԿՖ ընկալիչները պաշարիչներ (տիկլոպիդին, կլոպիդոգրել, պրասուգրել): Իսկ հակամակարոդիչները սահմանափակում են մակարդման գործոնների ակտիվությունը՝ ընկճելով երկրորդային հեմոստատիկ թրոմբի կամ ֆիբրինային թրոմբի առաջացումը: Բազմաթիվ հետազոտություններով ապացուցված է հակաազրեգանտների կիրառման արդյունավետությունը հատկապես ոչ կարդիոէմբոլիկ բնույթի կաթվածների, իսկ հակամակարոդիչներինը՝ կարդիոէմբոլիկ բնույթի կաթվածների կանխարգելման գործում (Alberts M.J., 2011; Kapil N. et al., 2016):

Հակաազրեգանտներից ոսկե ստանդարտ և առաջնային ընտրության դեղ է հանդիսանում ասպիրինը: Այս ընտրությունը հիմնված է ասպիրինի ազդեցության մեխանիզմի առանձնահատկությամբ, բավականաչափ պարզաբանված դեղաբանական ազդեցությամբ, բազմաթիվ երկարաժամկետ հետազոտություններով հաստատված արդյունավետությամբ և, իհարկե, մատչելիությամբ (Alberts M.J., 2011; Capodanno D. et al., 2016):



Նկար 1.1.2. Թրոմբոցիտների ակտիվացման մեխանիզմները և հակաազդեցանքների ազդեցության հիմնական թիրախները. PAR1 և PAR2- պրոպեազ (թրոմբին) կախյալ ընկալիչներ, GP IIb/IIIa- գլիկոպրոպեինային ընկալիչներ, TPα- թրոմբոքսանային ընկալիչ, GPVI- կոլագենի հետ կապվող գլիկոպրոպեինային ընկալիչ, 5HT_{2A}- սերոտոնինային ընկալիչ, P2Y₁ և P2X₁- պուրիներգիկ ընկալիչներ, Pgl₂- պրոստագլիկին:

Ասպիրինը, ստամոքսից և 12-մատնյա աղու մոտակա հատվածից արագ ներծծվելով, դոներակային համակարգում ացետիլացնում է թրոմբոցիտների ցիկլօքսիգենազ 1 ֆերմենտը (ՑՕԳ1) և անդարձորեն պաշարում այն, ինչով կանխում է արախիդոնաթթվից էնդոպերօքսիդներ (P_gG₂ և P_gH₂) և հաջորդիվ թրոմբոքսան սինթազի մասնակցությամբ TxA₂-ի առաջացումը: Արդյունքում՝ ասպիրինի ազդեցությամբ կանխվում է թրոմբոցիտների ակտիվացման կարևորագույն գործոններից մեկի սրնթեզը, և խանգարվում է առաջնային հեմոստատիկ խցանի առաջացումը՝ թրոմբազոյացումը (To'th L. et al., 2013):

Թրոմբոցիտների վրա ասպիրինի անդարձելի ազդեցությունը պայմանավորված է այն փաստով, որ թրոմբոցիտները, չունենալով կորիզ, չեն կարող նոր ՑՕԳ սինթեզել: Այդ իսկ պատճառով հակաազդեցանտային էֆեկտը պահպանվում է 7-10 օր. դա այն

ժամանակն է, որը անհրաժեշտ է նոր թրոմբոցիտների գոյացման համար (Lenz T.L., Hilleman D.E., 2000; Eikelboom J.W., 2012):

Պետք է նշել, որ ացետիլսալիցիլաթթուն ունի կարճ կիսատրոհման պարբերություն (15-20 րոպե). այն լյարդում հեշտությամբ դեացետիլացվում և վերածվում է սալիցիլաթթվի՝ կորցնելով ՅՕԳ անդարձելի պաշարման ունակությունը (Awtry E.H., Loscalzo J., 2000):

Ասպիրինի օպտիմալ հակաագրեգանտային դեղաչափի որոշումը մինչ այսօր բազմաթիվ քննարկումների առարկա է հանդիսանում: Antithrombotic Trialists' Collaboration-ի (2002) իրականացրած լայնածավալ վիճակագրական վերլուծությունը վերջնականապես ընդգծեց, որ 75-325մգ-ի փոխարեն մեծ դեղաչափով՝ 500-1500մգ, ասպիրինի կիրառումը չի բերում թրոմբոէմբոլիկ պատահարների ավելի արդյունավետ նվազման, և ավելին՝ ուղեկցվում է արյունահոսությունների ավելի մեծ վտանգով: Այսպիսով՝ հիմնականում օպտիմալ է համարվում օրական 81-325մգ դեղաչափով կիրառումը, իսկ ավելի ստույգ առաջարկվում է 160մգ դեղաչափը (Dalen J.E., 2006): Կան նաև մի շարք հետազոտություններ, որոնք առաջարկում են 325մգ դեղաչափի կիրառումը, քանի որ բարձր դեղաչափի դեպքում ասպիրինի նկատմամբ կայունության դեպքերը հազվադեպ են գրանցվում (Alberts M.J. et al., 2004):

Ինչպես բնորոշ է այլ ոչ ստերոիդային հակաբորբոքային դեղերին, ասպիրինի կիրառումը նույնիսկ հակաագրեգանտային դեղաչափերով հաճախ ուղեկցվում է աղեստամոքսային բարդություններով: Բացի այդ՝ ասպիրինի կիրառման պայմաններում մեծ է արյունահոսությունների և ալերգիկ երևույթների զարգացման վտանգը (Patrono C. et al., 2005; Garcia R.L.A. et al., 2001):

Առհասարակ և հատկապես մեծահասակների մոտ ասպիրինի կիրառումը ուղեկցվում է արյունահոսությունների մեծ վտանգով: Այսպես՝ կլինիկայում գրանցվող սուր ստամոքս-աղիքային արյունահոսությունների 1/3-ը պայմանավորված է 60 տարեկանից բարձր անձանց մոտ՝ նույնիսկ ցածր դեղաչափով ասպիրինի կիրառմամբ (Lanza F.L. et al., 2009): Իսկ ասթմայով, քրոնիկ սինուսիտով, քթային պոլիպներով, ինչպես նաև ՈՍՀԲԴ-ների նկատմամբ ալերգիա ունեցող հիվանդներին ասպիրինը

հակացուցված է, քանի որ մեծացնում է բրոնխոսպազմի, անգիոնևրոտիկ այտուցի զարգացման հավանականությունը (Fraj J. et al., 2008; Saw J. et al., 2008):

Ուշադրության է արժանի այն փաստը, որ բնակչության ավելի քան 25%-ի մոտ հանդիպում է ասպիրինի հակաազրեգանտային ազդեցության հանդեպ կայունության զարգացում (Papathanasiou A. et al., 2007; Acikel S. et al., 2008; Simon D.I. and Jozic J., 2008; Feher G. et al., 2009), ինչը բերում է սրտանոթային պատահարների վտանգի արտահայտված մեծացման (Hovens MM et al., 2007; Divani A.A. et al., 2013): Ընդ որում՝ այս երևույթի ուսումնասիրության արդյունքում պարզվել է, որ դիաբետով և գերլիպոպրոտեինեմիաներով հիվանդները ավելի հակված են ասպիրինի նկատմամբ կայունության զարգացմանը: Որպես բացատրություն՝ մի շարք հեղինակներ փաստարկում են դիաբետով և գերլիպիդեմիայով հիվանդների մոտ իզոպրոստաններից 8-epi-PGF2a-ի բարձրացած մակարդակը, ինչը թրոմբոցիտներում հնարավոր է դարձնում թրոմբոքսանի սինթեզը՝ առանց ՑՕԳ-ի մասնակցության (Yi X. et al., 2013):

Դիմակայունության հնարավոր զարգացումից զատ՝ բացահայտվել են նաև մի շարք այլ գործոններ, որոնց ազդեցության ներքո ասպիրինի հակաազրեգանտ արդյունավետությունը կարող է նվազել: Այսպես՝ թթվակայուն թաղանթով պատված հաբերը տարրալուծվում են բարակ աղիքում, որտեղ՝ չեզոք կամ թույլ հիմնային միջավայրում, ացետիլսալիցիլաթթվի մի մասը վերածվում է սալիցիլաթթվի և կորցնում ՑՕԳ-ի անդարձելի արգելակման ունակությունը (Cox D. et al., 2006): Որպես արդյունք՝ առողջ կամավորների վրա իրականացված հետազոտությունները պարզել են, որ ասպիրինի ոչ թաղանթապատ հաբերի համեմատ թաղանթապատ հաբերի կիրառման դեպքում ավելի հաճախ է նկատվում թրոմբոքսանի սինթեզի ոչ բավարար պաշարում (54,3% vs 8%): Նմանատիպ պատկեր է նկատվում նաև ասպիրինի և պրոտոնային պոմպը ընկճողների համակցված կիրառման դեպքում, որը բերում է ասպիրինի հակաազրեգանտ ազդեցության նվազման (Wurtz M. et al., 2010):

Մեծ հետաքրքրություն են ներկայացնում կաթվածի բուժման և երկրորդային կանխարգելման համար ասպիրինի կիրառմանը նվիրված հետազոտությունները և կլինիկական տվյալները: Ըստ որոշ հետազոտությունների՝ կաթվածի բուժման և կանխարգելման հարցում ասպիրինի կիրառման արդյունավետությունը

պայմանավորված է ոչ միայն արտահայտված հակաազդեցանո ազդեցությամբ, այլ նաև ուղղակի նյարդապաշտպան ազդեցությամբ՝ շնորհիվ ԳԱԿԹ-գլուտամատային համակարգի վրա ունեցած ազդեցության (De Cristobal J. et al, 2001; Castillo J., 2003): Ավաղ, հետիշեմիկ կոգնիտիվ և վարքագծային խանգարումների գնահատումը ասպիրին ստացած հիվանդների մոտ չհաստատեց պրեպարատի նյարդապաշտպան հատկությունը (Oyama N. et al, 2011; Diener H.C. et al., 2008):

Ասպիրինի՝ ուղեղային հյուսվածքի մեռուկացումը կանխելու ունակության վերաբերյալ կատարված ուսումնասիրության արդյունքները միանշանակ չեն: Այսպես՝ իրականացված փորձարարական հետազոտությունների մի մասը ասպիրինի կիրառման պայմաններում արձանագրել է գլխուղեղի տեղային իշեմիայի մոդելում մեռուկի ձևավորման հավաստի սահմանափակում (Whitehead Sh.N. et al., 2007): Միևնույն ժամանակ կան հետազոտություններ, որտեղ նույն պայմաններում, պլացեբո էֆեկտի համեմատ, ասպիրինի կիրառումը մեռուկի ձևավորման որևէ փոփոխությամբ չի ուղեկցվել (Oyama N. Et al., 2011):

Ուշադրության են արժանի ուղեղային արյան շրջանառության վրա ասպիրինի ազդեցությունը արտացոլող հետազոտությունները: Ասպիրինի ազդեցությամբ՝ առնետների գլխուղեղի տարբեր կառույցներում գրանցվել է արյունահոսքի անկում թե՛ նորմալ և թե՛ խանգարված արյունամատակարարման պայմաններում (Bendar M.M. and Gross C.E., 1999; Johkura K. et al., 2012; Sakurai H. et al., 2013): Բացի այդ՝ ասպիրինի կիրառմամբ արձանագրվել է իշեմիայի պայմաններում առնետների գլխուղեղում ընթացող ադապտիվ, ինչպես նաև դեղերով խթանված անգիոգենեզի, կոլատերալների ձևավորման արտահայտված ընկճում (Dulesner A. et. al, 2012): Թեև ասպիրինի ազդեցությամբ ՈւԱՇ-ի վատթարացման մեխանիզմները ամբողջությամբ պարզաբանված չեն, հեղինակների մեկնաբանմամբ՝ այս ազդեցության հիմքում ընկած է ասպիրինի՝ նույնիսկ հակաազդեցանո դեղաչափով բացասական ազդեցությունը էնդոթելիալ NO-ի և Pgl₂-ի սինթեզի և ձերբազատման վրա, ինչը կարող է բերել անոթային տոնուսը կարգավորող գործոնների միջև հավասարակշռության խախտմանը՝ նվազեցնելով ուղեղային արյունահոսքը: Հավանաբար սա է ուղեղանոթային պատահարների կանխարգելման նպատակով ասպիրինի կիրառման նվազ

արդյունավետության պատճառներից մեկը հարաբերական ցածր ռիսկային խմբի հիվանդների մոտ (Kim Y.J. et al., 2015):

Թրոմբոէմբոլիկ կաթվածի փորձարարական մոդելում ապացուցվել է հյուսվածքային պլազմինոգենի խթանիչի նկատմամբ ասպիրինի դեղաչափ կախյալ անտագոնիզմը և թրոմբալուծարման արդյունավետության նվազումը (Bednar M.M. et al, 1996): Ընդ որում՝ նշված անտագոնիզմը մեղմվել է NO դոնորների (Bednar M.M. et al., 1997), պրոստացիկլինի սինթետիկ ածանցյալ իլոպրոստի կիրառմամբ (Thomas G.R. et al. 1995; Bednar M.M. et al., 2001):

Նմանատիպ պատկեր է գրանցվել ասպիրինի և ստրեպտոկինազի համակցման արդյունավետությունը ուսումնասիրող բազմակենտրոն կլինիկական հետազոտության արդյունքում: Ըստ այդ հետազոտության տվյալների, ի համեմատ միայն ստրեպտոկինազի կիրառման՝ ասպիրինի և ստրեպտոդեկազի համակցման դեպքում գրանցվել է լետալ ելքերի արտահայտված աճ: Հետաքրքրական է, որ համապատասխան խմբերում, համակարգային արյունահոսություններով պայմանավորված, լետալ ելքերի թվերի միջև արտահայտված տարբերություն չի արձանագրվել: Հեղինակները ենթադրում են, որ այս փաստը խոսում է ստրեպտոկինազ և ասպիրին համակցման ավելի ցածր ֆիբրինոլիտիկ ակտիվության մասին (MAST-I 1995):

Նշված հզոր անոթալայնիչ և հակաագրեգանտ գործոնների վրա ասպիրինի բացասական ազդեցությունները մեղմելու նպատակով կիրառվում են տարբեր համակցումներ: Այսպես՝ այս ոլորտի առաջատար գիտահետազոտական կենտրոններից մեկը՝ սրտի և կաթվածի ամերիկյան ասոցիացիան, ոչ կարդիոէմբոլիկ կաթվածի կամ տրանզիտոր իշեմիկ գրոհի դեպքում որպես հակաագրեգանտային թերապիա, բացի ասպիրինի կիրառումից, առաջարկում է նաև 4 այլ տարբերակ՝ ասպիրին և դիպիրիդամոլ համակցում, ասպիրին և կլոպիդոգրել համակցում կամ մոնոթերապիաներ՝ կլոպիդոգրելով և տիկլոպիդինով (Kernan W.N. et al., 2014):

Հաստատված է, որ ասպիրին և դիպիրիդամոլ համակցումը ապահովում է ավելի բարձր հակաագրեգանտային ազդեցություն: Ընդունված է 25մգ/200մգ հարաբերությամբ համակցումը, որը նշանակվում է օրը 2 անգամ: Դիպիրիդամոլի հակաագրեգանտ ազդեցությունը պայմանավորված է երեք տարբեր մեխանիզմներով (Kapil

N. et al., 2017). առաջինը՝ ֆոսֆոդիէսթերազ ֆերմենտի ընկճում և ցԱՄՖ ներբջջային քանակության շատացում, ինչը կանխում է թրոմբոցիտների ակտիվացմանը տանող հիմնական մետաբոլիկ գործընթացները (Smolenski A., 2012), երկրորդ՝ էնդոթելից պրոստացիկլինի ձերբազատման խթանում: Իսկ, երրորդ մեխանիզմը՝ ադենոզինի քայքայման և հետզավթման կանխումը բերում է արյան մեջ ադենոզինի քանակության մեծացման, A_2 ադենոզինային ընկալիչների խթանման (G_s) և, հետևաբար, նորից թրոմբոցիտներում ցԱՄՖ-ի գոյացման խթանման (Johnston-Cox H.A., Ravid K., 2011):

Մի շարք կլինիկական հետազոտություններ արձանագրել են, որ ասպիրինի համեմատ այս համակցումը իշեմիկ կաթվածի երկրորդային կանխարգելման հարցում ունի ավելի մեծ արդյունավետություն. գրանցվել է երկրորդային կաթվածի և թրոմբոէմբոլիկ պատահարով պայմանավորված լետալ ելքերի թվի նվազում (բացարձակ վտանգի նվազում 3%-ով) (Diener H.C. et al., 1996; Halkes P.H. et al. 2006; Diener H.C. 2007): Սակայն ասպիրինի և դիպիրիդամոլի համակցված կիրառումը ուղեկցվում է ստամոքս-աղիքային, ներզանգային արյունահոսությունների ավելի մեծ վտանգով և սաստիկ գլխացավերի զարգացմամբ, ինչի պատճառով հիվանդների ավելի քան 10%-ը հրաժարվում է դեղի ընդունումից: Բացի այդ՝ պահպանվում են նաև ասպիրինի կիրառման սահմանափակումները (Halkes P.H. et al., 2006; Guthrie R., 2011):

Կլոպիդոգրելի և ասպիրինի համակցված կիրառման նպատակահարմարությունը ուսումնասիրվել է բազմաթիվ կլինիկական հետազոտություններում: Կլոպիդոգրելը նախադեղ է, լյարդում 1A P450 ֆերմենտի մասնակցությամբ վերածվում է ակտիվ մետաբոլիտի, որը անվերադարձորեն պաշարում է թրոմբոցիտների թաղանթին տեղակայված ԱԿՖ-ի ընկալիչները (Herbert J.M., et al. 1993; Eikelboom J.W., 2012): Այսպիսով՝ կլոպիդոգրելը կանխում է ԱԿՖ-ով և մի շարք այլ գործոններով թրոմբոցիտների ակտիվացումը՝ թրոմբագոյացումը: Հիմնականում ընդունված օրական դեղաչափը 75 մգ է, սակայն առանձին դեպքերում նշանակվում է նաև 300 կամ 600 մգ հարվածային դեղաչափերով (von Beckerath N. et al., 2005): Ի տարբերություն ասպիրինի արագ հասունացող էֆեկտի՝ կլոպիդոգրելի հակաագրեգանտային էֆեկտը հասունանում է ընդունումից 2 ժամ անց, իսկ առավելագույն մակարդակին է հասնում միայն 4-7 օրվա ընթացքում:

Կլոպիդոգրեյլը հակաագրեգանտ ակտիվությամբ գերազանցում է ասպիրինին, սակայն իշեմիկ կաթվածի երկրորդային կանխարգելման կամ բուժման արդյունավետության հարցում էական տարբերություններ չեն արձանագրվել (CAPRIE Steering Committee 1996; Kernan W.N., 2014): Ոչ կարդիոէմբոլիկ կաթվածի կանխարգելման նպատակով կլոպիդոգրեյլը համարվում է ընտրության միջոց՝ ասպիրինի նկատմամբ անտանելիության դեպքում (Kim YJ et al., 2015):

Մի շարք հետազոտություններ իշեմիկ կաթվածի երկրորդային կանխարգելման նպատակով ասպիրինի և կլոպիդոգրեյլի համակցման և համապատասխան մոնոթերապիաների արդյունավետության միջև տարբերություն չեն արձանագրել (Bhatt D.L. et al., 2006): Ավելին՝ հարկ է նշել, որ խոշոր օջախային կաթվածով հիվանդներին (և առհասարակ) զուգակցման երկարատև նշանակումը ուղեկցվում է հեմոռագիկ բարդությունների խիստ բարձր վտանգով և չի բարելավում թրոմբոէմբոլիկ բարդությունների, ինչպես նաև մահացության ցուցանիշները (Diener H.C., 2007; Hayasaka M. et al., 2013): Ըստ մեկ այլ լայնածավալ հետազոտության՝ իշեմիկ կաթվածի երկրորդային կանխարգելման նպատակով ասպիրինի և կլոպիդոգրեյլի կարճատև (21 օր) համակցումը կարող է ավելի արդյունավետ գտնվել, քան առանձին մոնոթերապիաները (Wang Y. et al., 2013): Այս հետազոտությունների հիման վրա՝ ասպիրին և կլոպիդոգրեյլ համակցումը միջազգային ուղեցույցներում (որոշ վերապահումներով) առաջարկվում է միայն հետկաթվածային 90 օրերի ընթացքում (Kernan W.N. et al., 2014):

Կլոպիդոգրեյլի կիրառումը ունի մի շարք սահմանափակումներ: Պրոտոնային պոմպի ինհիբիտորներ ստացող հիվանդներին խորհուրդ չի տրվում կլոպիդոգրեյլի նշանակումը, քանի որ դրանք ընկճում են կլոպիդոգրեյլի ակտիվացմանը մասնակցող միկրոսոմալ ֆերմենտները (Drepper M.D., 2012): Բացի այդ՝ որոշ ստատիններ, որոնք մետաբոլիզվում են նույն ֆերմենտներով, նույնպես կարող են խանգարել կլոպիդոգրեյլի ակտիվացման գործընթացը (Tantry U.S., 2014): Հակացուցված է լյարդի ախտահարում ունեցող հիվանդներին: Հիմնական կողմնակի էֆեկտներն են՝ արյունահոսություն (արտահայտման աստիճանը համեմատելի է ասպիրինի հետ), գլխացավ, հոդացավ, դիսպեպտիկ երևույթներ, աղեստամոքսային տրակտի խանգարումներ, մաշկի գրգռվածություն (Alberts M.J., 2011):

Հակաազդեգանտների նկատմամբ դիմակայունության զարգացման հնարավոր մեխանիզմները (John S., Katzan I, 2015)

1. Ֆիկլոքսիգենազի (ՅՕԳ-1) կամ ԱԿՖ ընկալիչների անբավարար պաշարում.

I. Կենսամատչելիության նվազում՝

- անհամապատասխան դեղաչափավորում,
- ներծծման խանգարում,
- կենսաձևափոխման փոփոխություն,
- անտանելիություն,
- դեղ-դեղ փոխազդեցություններ՝

ասպիրին - ոչ ստերոիդային հակաբորբոքային դեղեր (նապրոքսեն, իբուպրոֆեն, ինդոմետացին), պրոտոնային պոմպը ընկճողներ,

կլոպիդոգրել - կենսաձևափոխման ընկճողներ (ամլոդիպին), CYP3A4-ի սուբստրատներ (սիմվաստատին, ատորվաստատին), CYP2C19-ի ընկճողներ (օմեպրազոլ, էսօմեպրազոլ):

II. Ծերունական պոլիմորֆիզմ՝

- ասպիրին - ՅՕԳ-1 և ՅՕԳ-2 ֆերմենտների, թրոմբոքսան (TxA₂) սինթետազի և գլիկոպրոտեինային ընկալիչների (GPIa/IIa, GPIb α , GPIIIa, GPIIb/IIIa GPIb/V/IX) վրա ազդող պոլիմորֆիզմ,
- կլոպիդոգրել - CYP3A4, CYP1A2, CYP2C19 ֆերմենտների և ԱԿՖ ընկալիչների (P2Y₁₂) վրա ազդող պոլիմորֆիզմ:

2. Կայունության զարգացում ցիկլոքսիգենազի (ՅՕԳ-1) կամ ԱԿՖ ընկալիչների բավարար պաշարման պայմաններում.

- կատեխոլամիններով մակաձված թրոմբոցիտների ակտիվացում (ֆիզիկական ծանրաբեռնվածություն, տազնապ),
- կոլագենի նկատմամբ գերզգայնության զարգացում,
- էրիթրոցիտ-մակաձված թրոմբոցիտների ակտիվացում,
- ԱԿՖ-ի գերարտադրություն,
- TXA₂-ի սինթեզ էնդոթելիոցիտների և մոնոցիտների կողմից,
- քրոնիկ բորբոքման կամ վարակի, երկարատև տազնապային վիճակի պայմաններում, վիրահատություններից և արյունահոսություններից հետո թրոմբոցիտների գերխթանում,
- ուղեղկցող հիվանդություններ՝ շաքարային դիաբետ, գերլիպոպրոտեինեմիա, աթերոսկլերոզ, ինչպես նաև վնասակար սովորություններ:

Տիկլոպիդինը, որը նույնպես ԱԿՖ ընկալիչների անտագոնիստ է, ավելի վաղուց է հասանելի, քան կլոպիդոգրելը: Հակաազրեզանտ ազդեցությամբ և անվտանգությամբ այն զիջում է կլոպիդոգրելին և չի գերազանցում ասպիրինին: Ներկայումս, հաշվի առնելով համեմատաբար ավելի արդյունավետ և անվտանգ միջոցների առկայությունը, տիկլոպիդինի կիրառումը սահմանափակ է (Kernan W.N. et al., 2014):

Չնայած թրոմբոէմբոլիկ կաթվածով հիվանդների մոտ նոր անոթային պատահարների կանխարգելման հարցում հակաազրեզանտների նշված ընտրանուն՝ վերջիններիս արդյունավետությունը սահմանափակ է: Ընդհանուր առմամբ այս հակաազրեզանտների կիրառումը կրճատում է նոր կաթվածի, սրտամկանի ինֆարկտի կամ մահվան հարաբերական վտանգը մոտ 22%-ով: Ավելին՝ երկրորդային կաթվածի դեպքերի ավելի քան 1/2-ը գրանցվում է արդեն իսկ հակաազրեզանտային թերապիա ստացող հիվանդների մոտ (John S., Katzan I., 2015):

Այսպիսով՝ բավականին հաճախ, չնայած երկրորդային կանխարգելմանն ուղղված հակաազրեզանտային թերապիային, շարունակվում են գրանցվել թրոմբոտիկ պատահարներ, ինչը նույնիսկ ձևակերպվում է որպես հակաազրեզանտային թերապիայի ձախողում: Որպես այս երևույթի բացատրություն՝ հիմնականում մատնանշվում է կաթվածի բարդ ծագումնաբանությունը, առանձին հակաազրեզանտների նկատմամբ հնարավոր դիմակայունությունը (աղյուսակ 1.1.), աթերոսկլերոտիկ ախտահարումների դեպքում թրոմբագոյացման հավանականության բարձրացումը, թրոմբոցիտների ազրեզացիոն հատկության անբավարար ընկճումը և մի շարք այլ պատճառներ (John S., Katzan I., 2015; Hankey G.J., Eikelboom J.W., 2006):

Նշված խնդրի կարևորությունը առաջ քաշեց ինչպես հակաազրեզանտների ազդեցության առանձնահատկությունների խորը ուսումնասիրման, այնպես էլ վեջիններիս բնորոշ կողմնակի ազդեցությունների ավելի թույլ արտահայտմամբ նոր միջոցների ստեղծման պահանջ (Capodanno D. et al., 2013):

Հաշվի առնելով վերոնշյալը՝ խիստ կարևորվում է նոր՝ ավելի արդյունավետ և անվտանգ, հակաազրեզանտների փնտրտուքը: Անդադար ուսումնասիրվում են թե՛ առկա հակաազրեզանտների տարբեր համակցումների և թե՛ նոր միացությունների արդյունավետությունը գլխուղեղի իշեմիկ ախտահարումների դեմ պայքարում (Ցիլոստոզոլ, Նիտրոասպիրին, Aspirin-decursinol, Պրասուգրել, Տիկագրերոլ,

Տրիֆլուզալ): Հարկ է նշել, որ առանձին ուշադրություն է դարձվում հակաազրեզանտների հնարավոր նյարդապաշտպան ազդեցությանը, ինչի առկայությունը զգալիորեն կբարելավի իշեմիկ կաթվածի բուժման և կանխարգելման վերջնարդյունքները:

Ակտիվ հետազոտությունների առանցքում են մնում ասպիրինի այն ածանցյալները, որոնք օժտված են eNOS մակաձող ակտիվությամբ կամ ինքնին հանդիսանում են NO դոնատոր: Այս առումով մեծ հետաքրքրություն է ներկայացնում համեմատաբար նոր հակաազրեզանտ **Տրիֆլուզալը**:

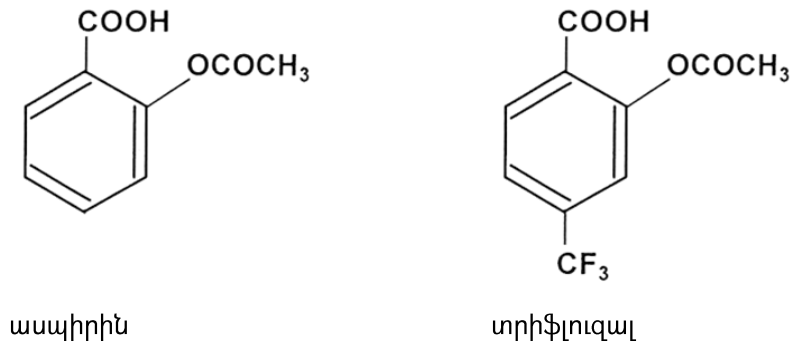
1.2. Տրիֆլուզալի դեղաբանական ազդեցության առանձնահատկությունները

Տրիֆլուզալը, հանդիսանալով ասպիրինի կառուցվածքային ածանցյալ, ունի մի շարք ֆարմակոդինամիկ և ֆարմակոկինետիկ առանձնահատկություններ: Բազմաթիվ փորձարարական և կլինիկական հետազոտություններ հաստատում են տարբեր թրոմբոէմբոլիկ բարդությունների բուժման և կանխարգելման նպատակով տրիֆլուզալի կիրառման արդյունավետությունը, ինչը հիմնավորվում է վերջինիս հակաազրեզանտային և նյարդապաշտպան հատկություններով: Կլինիկական հետազոտություններում ապացուցված է տրիֆլուզալի մրցունակ հակաազրեզանտային ազդեցությունը, մինչդեռ նյարդապաշտպան ազդեցությունը ուսումնասիրված է միայն նախակլինիկական հետազոտություններում:

Տրիֆլուզալի քիմիական կառուցվածքը և ֆարմակոկինետիկ բնութագիրը

Տրիֆլուզալը կամ 2-ացետոքսի-4-եոֆտորմեթիլ բենզոյական թթուն տարբերվում է ացետիլսալիցիլաթթվից պարա դիրքում եոֆտորմեթիլ խմբի առկայությամբ (նկար 1.2.1): Այն իրենից ներկայացնում է սպիտակ բյուրեղների տեսքով փոշի, որի հալման ջերմաստիճանը 110°C է, և դժվար է լուծվում ջրում:

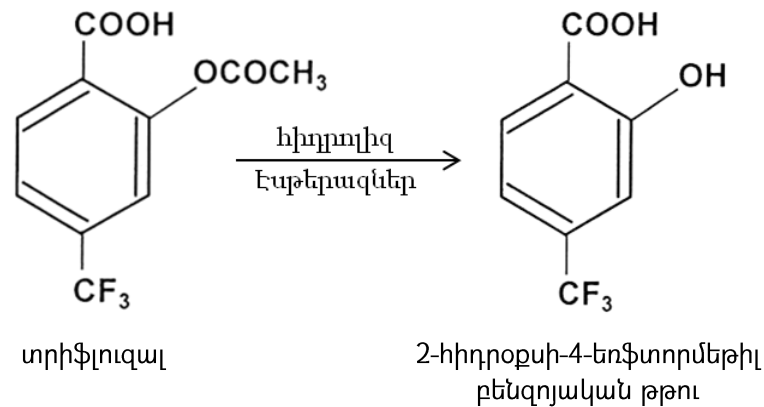
Դեղը ներմուծվում է օրգանիզմ ներքին ընդունմամբ, ներծծումը հիմնականում կատարվում է բարակ աղուց, կենսամատչելիությունը կազմում է 83-100 % (Ramis J. et al, 1990; Ramis J. et al., 1991): Այն գրեթե ամբողջությամբ (99%) կապվում է պլազմայի սպիտակուցների հետ: Սպիտակուցների հետ չկապված մոլեկուլները՝ ազատ ֆրակցիան, հեշտությամբ թափանցում է արյուն-հյուսվածքային պատնեշներով:



Նկար 1.2.1. Ասպիրինի և տրիֆլուրալի կառուցվածքային տարբերությունը

Տրիֆլուրալը լյարդում դեացետիլացվում է՝ առաջացնելով հիմնական մետաբոլիտ 2-հիդրօքսի-4-տրիֆլուրմեթիլ բենզոյական թթու (CF_3), որը նույնպես օժտված է հակա-ազրեգանտային ակտիվությամբ (նկար 1.2.2):

Տրիֆլուրալի ընդունված օրական դեղաչափը չափահասների համար կազմում է 600-900մգ՝ միանվագ 600մգ, կամ համապատասխանաբար երկուսից երեք անգամ 300մգ, ներքին ընդունման տեսքով, ցանկալի է սնունդ ընդունելու ընթացքում կամ անմիջապես հետո:



Նկար 1.2.2. Տրիֆլուրալի կենսաձևափոխումը ակտիվ մետաբոլիտի

Առողջ անհատների մոտ տրիֆլուրալի (600մգ, ներքին ընդունմամբ) կիսա-դուրսբերման պարբերությունը $0,5 \pm 0,1$ ժամ է, մինչդեռ CF_3-ինը՝ $34,3 \pm 5,3$ ժամ: Առավելագույն կոնցենտրացիան տրիֆլուրալի համար կազմում է 11,6 գ/լ, CF_3-ինը՝ 92,7 գ/լ, իսկ պահանջվող ժամանակը միջինում համապատասխանաբար 0,88 և 4,96 ժամ: Էլիմինացիան հիմնականում կատարվում է երիկամներով: Տրիֆլուրալի, CF_3-ի

մոլեկուլները և ՀԵԲ-գլիցին կոնյուգատը հայտնաբերվել են մեզի մեջ: Երիկամային քլիրենսը կազմում է $0,8 \pm 0,2$ և $0,18 \pm 0,04$ μ ժամ՝ համապատասխանաբար տրիֆլուզալի և նրա մետաբոլիտի համար: Ներքին ընդունումից 4 ժամ հետո պլազմայում տրիֆլուզալ չի հայտնաբերվում: Պլազմայում ՀԵԲ-ի կայուն կոնցենտրացիան զարգանում է բուժման 8-10 օրերին (McNeely W., Goa K.L. 1998; Gonzalez-Correa J.A., De La Cruz J.P. 2006):

Ուշադրության է արժանի այն փաստը, որ ողնուղեղային հեղուկում ևս հայտնաբերվում է ՀԵԲ-ը, որի կոնցենտրացիան տատանվում է 0.011-0.341 նգ սահմաններում (Whitehead S.N. et al., 2010; Valle M. et al., 2005):

Հատկանշական է, որ օրական 2 անգամ 300 մգ տրիֆլուզալ ընդունած 80-ից բարձր կամավորների պլազմայում չի նկատվել տրիֆլուզալի կամ ՀԵԲ-ի կուտակում: Թեև տարեցների մոտ, համեմատ երիտասարդների, գրանցվել են կիսադուրսբերման պարբերության ավելի մեծ արժեքներ (տրիֆլուզալ - $0,92 \text{ ժ} / 0,53 \text{ ժ}$, ՀԵԲ - $64,6 \text{ ժ} / 34,3 \text{ ժ}$), այդ տարբերությունը կլինիկայի տեսանկյունից համարվել է ոչ էական և տարեց հիվանդների դեպքում դեղաչափի փոփոխություն չպահանջող: Ցույց է տրված նաև, որ հեմոդիալիզը չունի արտահայտված ազդեցություն պլազմայում ՀԵԲ-ի կոնցենտրացիայի վրա (Murdoch D. and Plosker G.L. 2006):

Թերապևտիկ կոնցենտրացիայի միջակայքում ՀԵԲ-ի 98-99%-ը կապված է պլազմայի սպիտակուցների հետ: Ազատ ֆրակցիան չի փոփոխվում թեոֆիլինի, էնալապրիլի, կոֆեինի, ինչպես նաև վարֆարինի ազդեցությամբ, սակայն մեծանում է ոչ ստերոիդային հակաբորբոքային դեղերի (դիկլոֆենակ, իբուպրոֆեն, պիրոքսիկամ, նապրոքսեն) ազդեցությամբ: Սակայն, պլազմայում ՀԵԲ-ի բարձր կոնցենտրացիան կարող է խանգարել որոշ ոչ ստերոիդային հակաբորբոքային դեղերի, գլխեներտիկ և վարֆարինի կապումը պլազմայի սպիտակուցներին՝ մեծացնելով դրանց ազատ ֆրակցիան և առաջացնելով դեղաչափի շտկման կարիք (Murdoch D. and Plosker G.L., 2006):

Այսպիսով՝ բերված գրականության տվյալները ակնհայտորեն վկայում են տրիֆլուզալի ֆարմակոկինետիկ առավելությունների մասին՝ ներառյալ վերջինիս ավելի երկար ազդեցության տևողությունը, առավելագույն ազդեցության հասունացման

ժամանակը և արյուն-հյուսվածքային պատնեշներով թափանցելիությունը ասպիրինի համեմատ (Nagelschmitz J et al., 2014):

Տրիֆլուզալի հակաագրեգանտ ազդեցության մեխանիզմը

Տրիֆլուզալի հակաագրեգանտ ազդեցության հիմնական մեխանիզմը, ինչպես և ացետիլսալիցիլաթթվինը, հանդիսանում է թրոմբոցիտար ՑՕԳ-1 ֆերմենտի անդարձելի պաշարումը: Բացի այդ՝ ապացուցված է նաև լրացուցիչ մեխանիզմների մասնակցությունը դեղի ազդեցության հասունացման մեջ.

- թրոմբոցիտար ֆոսֆոդիէսթերազի պաշարում,
- էնդոթելիալ NO-ի ձերբազատման խթանում:

Այս բազմաթիրախային ազդեցությամբ տրիֆլուզալը և նրա ակտիվ մետաբոլիտը՝ ՀԵԲ-ը, ցուցաբերում են բավական արտահայտված հակաագրեգանտային ազդեցություն՝ միառժամանակ ապահովելով կողմնակի ազդեցությունների արտահայտման ավելի ցածր հաճախականություն (Murdoch D. and Plosker G.L., 2006; Anninos H. et al. 2009):

Այսպես՝ տրիֆլուզալը, ացետիլացնելով ՑՕԳ-1 ֆերմենտը, անդարձելիորեն պաշարում է այն, որի արդյունքում խախտվում է TxA_2/Pgl_2 հարաբերությունը՝ շեղվելով դեպի Pgl_2 գերակշռումը, որը պայմանավորված է նախ՝ թրոմբոցիտար ՑՕԳ-ի շատ ավելի ուշ վերականգնումով (մինչև կգոյանան նոր թրոմբոցիտներ) համեմատ էնդոթելիալ ՑՕԳ-ի, երկրորդը՝ տրիֆլուզալի թրոմբոցիտար ՑՕԳ-ի հանդեպ ավելի մեծ ընտրողականությամբ: Հավանաբար սրանով է պայմանավորված De La Cruz J.P. et al. (1992) կողմից գրանցված այն փաստը, որ տրիֆլուզալի ազդեցությամբ շիճուկային 6-կետո պրոստագլանդին F1-ի մակարդակի անկումը աննշան է՝ 8,8%, իսկ ասպիրինի դեպքում՝ 97,8%:

Ինչ վերաբերում է հիմնական և ակտիվ մետաբոլիտ ՀԵԲ-ին, այն նույնպես պաշարում է ՑՕԳ-1 ֆերմենտը, սակայն դարձելիորեն: Ի տարբերություն ասպիրինի մետաբոլիտ սալիցիլաթթվի, որը մրցակցում է սկզբնական միացության հետ ՑՕԳ-ի ակտիվ կենտրոնին կապվելու համար՝ որոշակիորեն նվազեցնելով դրա արդյունավետությունը, ՀԵԲ-ը պոտենցում է տրիֆլուզալի ՑՕԳ-1 ապաակտիվացման ազդեցությունը (De La Cruz J.P. 1995):

Տրիֆլուզալի թրոմբոցիտների ադիեզիան և ագրեգացիան ընկճելու ունակությունը հաստատվել է թե՛ փորձարարական և թե՛ կլինիկական բազմաթիվ հետազոտություններով (Murdoch D., Plosker G.L., 2006; Alvarez-Sabin J. et al., 2013): Տրիֆլուզալի հակաթրոմբոտիկ ազդեցության փորձարարական ուղղակի ապացույցներից մեկը ստացվել է արախիդոնաթթվի ներքներակային ներարկումով մոդելավորված առնետների գլխուղեղի իշեմիայի պայմաններում իրականացված հետազոտության ընթացքում: Արդյունքում արձանագրվել է, որ տրիֆլուզալի շարունակական ներմուծումը հավաստիորեն նվազեցնում է միկրոթրոմբոզներով պայմանավորված ուղեղային հյուսվածքի արյունամատակարարման խանգարումները և մեռուկացումը, ի դեպ, ավելի արտահայտված, քան ասպիրինի համապատասխան կիրառման դեպքում (60% համեմատ 27%-ի) (Gomez L. et al., 1987):

Մեկ այլ՝ *in vivo* հետազոտության ընթացքում այս երկու պրեպարատների հակաագրեգանտ ազդեցությունը համեմատվել է ըստ առնետներ միջին ուղեղային զարկերակի (ՄՈՒՁ) կապումով մակաձված իշեմիկ կաթվածի պայմաններում առաջացող միկրոթրոմբոզների թվի: Պարզվել է, որ տրիֆլուզալը (12,5մգ/կգ, ներքին ընդունմամբ) կրճատում է ՄՈՒՁ-ի կապումից հետո միկրոթրոմբոզների առաջացումը 80%-ով, իսկ ասպիրինը (12,5մգ/կգ, ներքին ընդունմամբ)՝ 50%-ով (Heye N. et al., 1991): Տրիֆլուզալի ազդեցությամբ՝ գլխուղեղում թրոմբագոյացման հավաստի նվազում է գրանցվել նաև քներակի էլեկտրական դրդման պայմաններում (Heye N. et al., 1993):

Մի շարք հետազոտություններ արձանագրել են, որ թրոմբոցիտներով հարուստ արյան մեջ տրիֆլուզալը ավելի արդյունավետ է ընկճում կոլագենով և արախիդոնաթթվով, քան ադենոզին դիֆոսֆատով մակաձված ագրեգացիան: Միանվագ 900մգ տրիֆլուզալի ընդունումից 24 ժամ անց արախիդոնաթթվով խթանված թրոմբոցիտների ագրեգացիան ընկճվել է 44%-ով, իսկ նույն դեղաչափով 3 օր ընդունելուց հետո՝ 100%-ով: Թրոմբոցիտների ագրեգացիան վերականգնվել է միայն դեղի ընդունման դադարեցումից 8-10 օր անց: Առողջ կամավորների մոտ 15 օր 600մգ օրական դեղաչափով տրիֆլուզալի ընդունումը արախիդոնաթթվով խթանված թրոմբոցիտների ագրեգացիան ընկճել է 74,9±2,5%-ով: Նմանատիպ արդյունք է գրանցվել նաև շաքարային դիաբետով հիվանդների մոտ (De La Cruz J.P., 1992):

Թրոմբոցիտների և էնդոթելիալ հյուսվածքի փոխազդեցությունը ուսումնասիրող հետազոտություններում, որտեղ տրիֆլուզալ կամ ասպիրին ստացող կամավորներից վերցված արյունը շրջանառության մեջ է դրվել առների աորտայի իզոլացված հատվածի միջով, տրիֆլուզալ ստացած հիվանդների արյան պարագայում թրոմբոցիտների ծածկույթը կրճատվել է 92%-ով, իսկ ասպիրինի դեպքում՝ 62%-ով (McNeely W., Goa K.L. 1998):

Ավելին՝ տրիֆլուզալը և ՀԵԲ-ը, խթանելով կոնստիտուտիվ NO սինթազի ակտիվությունը, մեծացնում են էնդոթելիոցիտների և էնդոթելիոցիտների կողմից NO սինթեզը ավելի քան 150%-ով, մինչդեռ ասպիրինը՝ 60%-ով (McNeely W., Goa K.L., 1998): Այս մասին է փաստում նաև Sanchez de Miguel L et al. (1998) կողմից *in vitro* իրականացված հետազոտությունը, ըստ որի թրոմբոցիտներում և նեյտրոֆիլներում տրիֆլուզալի ազդեցությամբ cGMP-ի գոյացման ավելի բարձր մակարդակ է գրանցվել (≈ 71 պմոլ), քան ացետիլսալիցիլաթթվի դեպքում (≈ 31 պմոլ):

Ապացուցված է նաև ՀԵԲ-ի ազդեցությամբ թրոմբոցիտար ֆոսֆոդիէսթերազի պաշարումը և gԱՄՖ խտության բարձրացումը, ինչի հետևանքով խանգարվում են կալցիում կախյալ գործընթացները՝ թրոմբոցիտների ակտիվացումը և ագրեգացիան (McNeely W., Goa K.L., 1998): *In vitro* պայմաններում տրիֆլուզալը և ՀՏԲ-ը թերապևտիկ կոնցենտրացիայով (1 մմոլ/լ) բարձրացնում են gԱՄՖ մակարդակը 36%-ով, իսկ ացետիլսալիցիլաթթուն նույնիսկ 5 մմոլ/լ քանակության պարագայում որևէ հավաստի փոփոխության չի բերում (Mudroch D. and Plosker G.L., 2006):

Տիրֆլուզալի նյարդապաշտպան ազդեցության մեխանիզմը

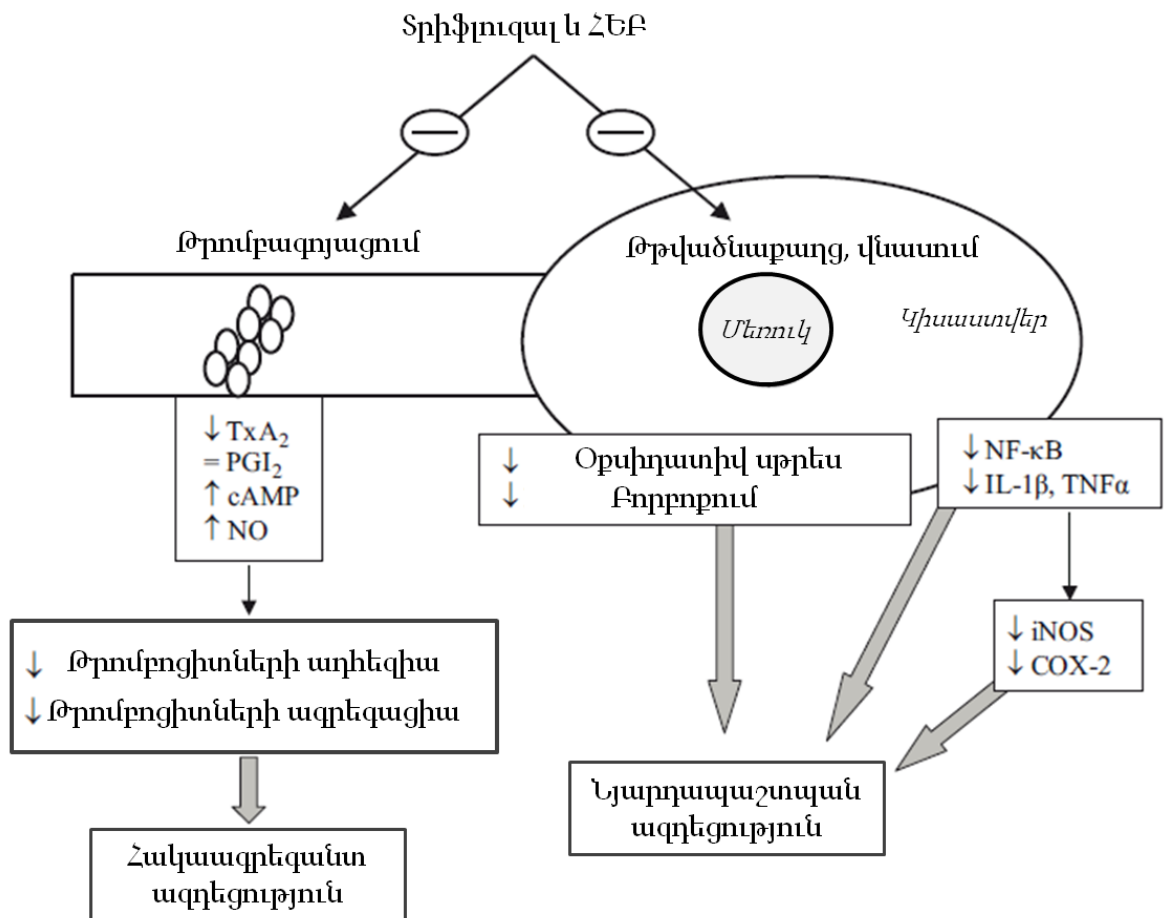
Հակաթրոմբոտիկ ակտիվությունից զատ՝ տրիֆլուզալի դեղաբանական բնութագրերից չափազանց կարևորվում է դրա նյարդապաշտպան ազդեցությունը: Այն ապացուցվել է մի շարք հետազոտություններով, որոնք վկայում են տիրֆլուզալի նեյրոտոքսիկ ախտահարմամբ կամ թթվածնաքաղցով մակածված ուղեղային հյուսվածքի վնասումը սահմանափակելու հատկության մասին (Acarin L. et al. 2002; Whitehead Sh.N et al., 2007):

Տիրֆլուզալի 30 մգ/կգ դեղաչափավ ներքին ընդունումը նվազեցնում է N-մեթիլ-D-ասպարտատի (NMDA) ներկեղևային ներարկմամբ պայմանավորված մեռուկացած

հյուսվածքի ծավալը (Acarin L. et al., 2001):

Նյարդապաշտպան հատկության բացահայտմանը ուղղված հետազոտությունները ցույց են տվել, որ այդ ազդեցության զարգացման հիմքում ՀԵԲ-ը ունի առաջնային միացությանը հավասար և, անգամ, ավելի մեծ մասնաբաժին, իսկ սալիցիլաթթվի նմանատիպ ազդեցությանը գերազանցում է նույնիսկ մի քանի անգամ (Acarin L. et al. 2002; Gonzalez-Correa J.A. 2004; González-Correa J.A. et al., 2005):

Որպես նյարդապաշտպան ազդեցության հիմք նշվում է տրիֆլուզալի հակաբորբոքային և հակաօքսիդանտային հատկությունները՝ նեյրոդեգեներատիվ պրոցեսներում ներգրավված մի քանի ազդեցության թիրախների բացահայտմամբ (նկար 1.2.3):



Նկար 1.2.3. Տրիֆլուզալի հակաազդեցանտ և նյարդապաշտպան ազդեցության մեխանիզմները. ՀԵԲ- Տրիֆլուզալի ակտիվ մետաբոլիդ cAMP- ցիկլիկ ադենոզինմոնոֆոսֆատ, PGI₂- պրոստագլիկին, TxA₂- թրոմբոքսան A₂, NF-κB- տրանսկրիպցիան կարգավորող կորիզային գործոն, iNOS- ինդուցվող NO սինթազ, COX-2- ցիկլօքսիգենազ երկրորդ՝ ինդուցվող իզոմեր, TNFα- հյուսվածքի մեռուկացման գործոն, IL1β- ինտերլեյկին 1β (González-Correa J.A. and De La Cruz J.P., 2006)

Այսպես՝ անօքսիա-ռեօքսիզենացիա մոդելում գրանցվել է տրիֆլուզալի հակաօքսիդանտային ազդեցությունը: Հատկանշական է, որ տրիֆլուզալը ընկճում է թթվածնաքաղցի պայմաններում խթանված ճարպերի գերօքսիդացումը, իսկ ՀԵԲ-ը՝ որպես հավելում, ակտիվացնում է էնդոգեն հակաօքսիդանտային համակարգը՝ գլուտաթիոն-պերօքսիդազը (González-Correa J.A. et al., 2005): Պայմանավորված ցիլիօքսիզենազալի պաշարմամբ՝ այս երկու միացությունները նվազեցնում են պրոստագլանդինների սինթեզը և կուտակումը իշեմիկ վնասման ենթարկված ուղեղային հյուսվածքում: Ընդ որում՝ տրիֆլուզալը ավելի արդյունավետ է արգելակում անօքսիա-ռեօքսիզենացիա մոդելով հրահրված վնասմանն ի պատասխան առնետների ուղեղային հյուսվածքում պրոստագլանդինների կուտակումը, քան ասպիրինը (González-Correa J.A. et al., 2005): Բացի այդ՝ 1, 10 և 50 մգ/կգ դեղաչափով տրիֆլուզալի per os նեմոծումը հավաստիորեն նվազեցնում է նույն մոդելով հրահրված ուղեղային հյուսվածքի վնասումը: Այս դեպքում գրանցվել է լակտատդեհիդրոգենազի մակարդակի (ուղեղային հյուսվածքի մեռուկացման անուղղակի ցուցիչ) դեղաչափ կախյալ հավաստի նվազում՝ համապատասխանաբար 21, 42 և 47%-ով, մինչդեռ ացետիլսալիցիլաթթուն ցուցաբերել է շատ ավելի թույլ արտահայտված ազդեցություն (Gonzalez-Correa J.A., 2004):

Գլխուղեղի վնասման կենսաքիմիական գործընթացների (օքսիդացիոն սթրես, պրոստագլանդինների կուտակում, NO մետաբոլիզմ և այլ) վրա այս երկու դեղերի ազդեցությունը ուսումնասիրելիս նույնպես արձանագրվել են նմանատիպ տարբերություններ (Gonzalez-Correa J.A., 2004): Իշեմիայի պայմաններում, երբ պայմանավորված պրոօքսիդանտային ակտիվության բարձրացմամբ և NO գերսինթեզով նկատվում է բարձր նեյրոտոքսիկությամբ օժտված պերօքսինիտրիտների առաջացում, տրիֆլուզալը և նրա ակտիվ մետաբոլիտը ընկճում են ինդուկցվող NO սինթազը (iNOS) և համապատասխանաբար պերօքսինիտրիտների առաջացումը: Նմանատիպ ազդեցություն է նկարագրված նաև ացետիլսալիցիլաթթվի համար, սակայն փորձարկումները արձանագրել են, որ տրիֆլուզալը իր iNOS-ի պաշարման ունակությամբ գերազանցում է ասպիրինին (González-Correa J.A. et al., 2005):

Ապացուցված է նաև տրիֆլուզալի ազդեցությունը նյարդային հյուսվածքի վնասմամբ պայմանավորված ՅՕԳ-2-ի ակտիվացման վրա (Fernández de Arriba A., 1999):

Կանխելով վերջինիս ակտիվացումը՝ տրիֆլուզալը և ՀԵԲ-ը բերում են նեյրոդեգեներատիվ գործընթացին մասնակցող մի շարք բորբոքման միջնորդանյութերի (IL-1 β , TNF α) ակտիվացման նվազմանը: Այս ազդեցությունը պոտենցվում է նեյրոնալ բջիջներում իմունային, ինչպես նաև ապոպտոտիկ գործոնների, տրանսկրիպցիան կարգավորող կորիզային գոծոնի (NF- κ B) սինթեզի պաշարմամբ և դրա նկատմամբ նեյրոնների զգայունության թուլացմամբ (Bayón Y. et al 1999; Hernandez M. et al. 2001; Acarin L. et al., 2001): Նեյրոդեգեներատիվ հիվանդությունների փորձարարական մոդելներում տրիֆլուզալի կիրառմամբ գրանցված նյարդապաշտպան ազդեցությունը հեղինակները հիմնավորում են վերջինիս ուղեղային հյուսվածքում ցուցաբերած հակաբորբոքային ազդեցությամբ (Whitehead S.N. et al., 2010):

Տրիֆլուզալին բնորոշ կողմնակի երևույթները

Հակաազդեգանտային բուժման նպատակով դեղի ընտրության համար կարևորագույն մոտեցումներից է բարձր արդյունավետություն ցուցաբերող դեղերի կողմնակի ազդեցությունների համեմատումը՝ հաշվի առնելով այս դեղաբանական խմբի դեղերին բնորոշ անխուսափելի և լուրջ անցանկալի երևույթները: Ինչ խոսք, կողմնակի էֆեկտների զարգացման վտանգը հաճախ մղվում է երկրորդ պլան, հատկապես երբ դեղը ընտրվում է թրոմբոէմբոլիկ պատահարի բարձր ռիսկի պարագայում: Սակայն երկրորդային լուրջ բարդություններից խուսափելու նպատակով պարտադիր պետք է հաշվի առնվեն առանձին հակաազդեգանտներին բնորոշ կողմնակի ազդեցությունները (Capodanno D. et al., 2013):

Հակաազդեգանտների կիրառման պայմաններում մեծ ուշադրություն է պահանջում արյունահոսությունների զարգացման մեծ վտանգը: Այսպես՝ օրինակ նույնիսկ նվազագույն դեղաչափով սցետիլսալիցիլաթթվի երկարատև կիրառումը բարձրացնում է ծանր ընթացքով արտագանգային արյունահոսությունների վտանգը մոտ 50%-ով (Antithrombotic Trialists' Collaboration 2002; Garcia R.L.A. et al., 2001): Սա համարժեք է մեկ տարվա ընթացքում ցածր դեղաչափով ասպիրին ստացող 1000 հիվանդների մոտ 1-2 ծանր ընթացքով արյունահոսության դեպքերի գրանցմանը կամ

10000-ից 1-2 հիվանդի մոտ հեմոռագիկ կաթվածի առաջացումը (Patrono C. et al., 2005):

Կլինիկայում տրիֆլուզալի և ասպիրինի արդյունավետության համեմատմանը նվիրված ուսումնասիրությունները հիմնականում չեն գրանցել հավաստի տարբերություն ընդհանուր կողմնակի ազդեցությունների և համանման բարդությունների զարգացման հաճախականության համար, սակայն այլ պատկեր է ստացվել դրանց արտահայտման ուժգնության վերաբերյալ: Տրիֆլուզալ ստացող հիվանդների մոտ հավաստիորեն քիչ է արտահայտված սուր (ծանր) համակարգային արյունահոսությունների զարգացման վտանգը (Cruz-Fernandez J.M., 2002; Matias-Guiu J. et al., 2003; Culebras A. et al., 2004): Այս տարբերությունը նկատվել է նաև ֆիբրինոլիտիկների հետ համակցված կիրառման պարագայում (Cruz-Fernandez J.M., 2002): Ըստ կատարված հետազոտությունների՝ ասպիրինի համեմատ տրիֆլուզալի կիրառման դեպքում ավելի արտահայտված են ոչ հեմոռագիկ բնույթի կողմնակի երևույթները՝ մասնավորապես դիսպեպսիան, որովայնի շրջանում ցավերը, իսկ հեմոռագիկ բնույթ ունեցողները (մահացու կամ ոչ մահացու հեմոռագիկ կաթված, ներգանգային կամ սուր համակարգային արյունահոսություններ) ունեն հավաստիորեն ավելի ցածր արտահայտման աստիճան (Costa J. et al., 2005): Հատկանշական է, որ չնայած տրիֆլուզալի կիրառման դեպքում դիսպեպսիկ երևույթները ավելի հաճախ են հանդիպել, այն խոցածին ազդեցությամբ հավաստիորեն զիջել է ասպիրինին:

Տրիֆլուզալը լայնածավալ կլինիկական հետազոտություններում

Որպես հակաագրեգանտ՝ կլինիկայում տրիֆլուզալի կիրառման արդյունավետությունը և անվտանգությունը գնահատելու նպատակով մանրամասն գծագրվել և իրականացվել են մի շարք լայնածավալ հետազոտություններ: Այսպես՝ օրինակ «TIM» հետազոտության նպատակն է եղել՝ պարզել՝ արդյո՞ք տրիֆլուզալը ասպիրինի համեմատ ունի ավելի մեծ արդյունավետություն սրտամկանի սուր ինֆարկտից հետո դիտվող սիրտ-անոթային բարդությունների կանխարգելման հարցում: Այս կրկնակի կոյր, ռանդոմիզացված կլինիկական հետազոտությունը իրականացվել է Իսպանիայի, Պորտուգալիայի և Իտալիայի թվով 29 կենտրոններում՝ ներառելով 2275՝ սրտամկանի

սուր ինֆարկտով հիվանդներ, որոնց հակաագրեգանտային թերապիան տրիֆլուզալով կամ ասպիրինով սկսվել է ախտանշանների զարգացումից 24 ժամվա ընթացքում և շարունակվել 35 օր: Որպես արդյունավետության գնահատման առաջնային ցուցանիշ գրանցվել են 35 օրերի ընթացքում գրանցված ոչ մահացու սրտամկանի ինֆարկտի և ուղեղ-անոթային պատահարների, ինչպես նաև ընդհանուր լետալ ելքերի թիվը: Որպես երկրորդային ցուցանիշ որոշվել է 35 օրերի ընթացքում գրանցված լետալ ելքերի, շտապ վերաանոթավորման դեպքերի, ոչ մահացու սրտամկանի ինֆարկտի և ուղեղ-անոթային պատահարների արտահայտման գործակիցները: Համեմատվել է նաև ուսումնասիրվող հակաագրեգանտների կիրառման տանելիությունը և անվտանգությունը՝ հատկապես արյունահոսություններ հրահրելու հակումը (Cruz-Fernandez J.M., 2002):

Ըստ արձանագրված տվյալների՝ տրիֆլուզալ կամ ասպիրին ստացող խմբերում գրանցված առաջնային ցուցիչներից հավաստի տարբերություն է գրանցվել միայն ոչ մահացու ուղեղ-անոթային պատահարների համար. տրիֆլուզալ ստացող խմբում այդ պատահարների թիվը 63%-ով քիչ է եղել: Դիտարկումների ժամանակ կողմնակի երևույթները ամենից հաճախ գրանցվել են աղեստամոքսային, կենտրոնական և ծայրամասային նյարդային համակարգերում: Կողմնակի երևույթների վիճակագրությունը ցույց է տվել, որ տրիֆլուզալ ստացող հիվանդների մոտ, համեմատ ասպիրին ստացողների, ներգանգային արյունահոսությունները հավաստիորեն քիչ են հանդիպել, իսկ այլ օրգաններում արյունահոսությունները նկատելիորեն նվազել են (Cruz-Fernandez J.M., 2002):

TACIP կրկնակի կույր, ռանդոմիզացված և բազմակենտրոն կլինիկական հետազոտությունը ընդգրկել է 40 տարեկանից բարձր 2113 հիվանդներ, որոնց մոտ նախորդ 6 ամիսների ընթացքում գրանցվել է տրանզիտոր իշեմիկ գրոհ կամ ոչ հեմոռագիկ, ոչ կարդիոէմբոլիկ բնույթի մանրօջախային կաթված: Ռանդոմիզացման սկզբունքով հիվանդները մեկից երեք տարիների ընթացքում ստացել են տրիֆլուզալ (600մգ/օրական) կամ ասպիրին (325մգ/օրական): Հավաքագրված տվյալների վերլուծությունը՝ որպես տրիֆլուզալի և ասպիրինի կիրառման միջև հիմնական և հավաստի տարբերություն, արձանագրել է արյունահոսությունների դեպքերի նվազում.

տրիֆլուզալ ստացող հիվանդների 1,2%-ի, իսկ ասպիրին ստացողների 2,9%-ի մոտ գրանցվել է նվազագույնը մեկ համակարգային արյունահոսության դեպք: Ավելին՝ համապատասխան խմբերում 1,9% և 4% հիվանդների մոտ գրանցվել են ուղեղային և սուր համակարգային արյունահոսության դեպքեր: Ընդհանուր առմամբ՝ ասպիրին ստացած հիվանդների մոտ ավելի հաճախակի են գրանցվել արյունահոսությունների տեսքով կողմնակի երևույթներ, քան տրիֆլուզալ ստացած հիվանդների մոտ (համապատասխանաբար 25% և 15,2%): Այլ ցուցանիշների համար, ինչպիսիք են լետալ ելքերի, շտապ վերաանոթավորման դեպքերի, ոչ մահացու սրտամկանի ինֆարկտի և մահացու ուղեղ-անոթային պատահարների արտահայտման գործակիցները, հավաստի տարբերություններ չեն նկատվել (Matias-Guiu J. et al., 2003):

TAPIRSS կրկնակի կույր, ռանդոմիզացված և բազմակենտրոն հետազոտությունը, որը անցկացվել է Լատինական Ամերիկայի երկրներում, արձանագրել է նմանատիպ արդյունքներ: Այս հետազոտության մեջ Արգենտինայի տասնինը բուժկենտրոններից ընդգրկվել են 40 տարեկանից բարձր հիվանդներ, որոնց մոտ նախորդ 6 ամիսների ընթացքում գրանցվել է տրանզիտոր իշեմիկ գրոհ կամ ոչ հեմոռագիկ, ոչ կարդիոէմբոլիկ բնույթի մանրօջախային կաթված: Հիվանդները պատահականության սկզբունքով բաժանվել են երկու խմբի, որոնք ստացել են տրիֆլուզալ (600մգ/ օրական) կամ ասպիրին (325մգ/ օրական)՝ միջինում 565 օր: Հավաքագրված տվյալների վերլուծության արդյունքում արձանագրվել է, որ ասպիրին ստացած հիվանդների մոտ բոլոր տեսակի (ներգանգային, արտագանգային) արյունահոսությունները ավելի հաճախ են դիտվում, քան տրիֆլուզալի կիրառման դեպքում (Culebras A. et al., 2004):

Տրիֆլուզալի թրոմբոէմբոլիկ պատահարների առաջնային կանխարգելման արդյունավետությունը ուսումնասիրվել է նախասրտերի պարոքսիզմալ առիթմիա ունեցող հիվանդների մոտ: NASPEAF հետազոտության ընթացքում համեմատվել է միայն տրիֆլուզալի (600մգ/օրը), միայն հակամակարդիչ ացենոկումարոլի կամ այս երկու պրեպարատների զուգակցված կիրառմամբ թրոմբոէմբոլիկ բարդությունների կանխարգելման արդյունավետությունը նշված հիվանդների մոտ: Գլխուղեղի կաթվածի զարգացման բարձր ռիսկ ունեցող հիվանդներին (պսակային անբավարարության, միտրալ ստենոզի, նախկինում գրանցված թրոմբոէմբոլիկ պատահարների

առկայություն) նշանակվել է միայն ացենոկումարոլ կամ զուգակցում տրիֆլուզալի հետ: Գնահատման առաջնային ցուցանիշներ են համարվել անոթային պատահարով պայմանավորված լետալ ելքերի, տրանզիտոր իշեմիկ գրոհների, ոչ մահացու մանրօջախային կաթվածների, համակարգային թրոմբոզների արտահայտման աստիճանները: Հավաքագրված արդյունքների վերլուծությունը պարզել է, որ միջին ռիսկային խմբում առաջնային ցուցանիշները հավաստիորեն ավելի քիչ են արտահայտված զուգակցված բուժման, քան տրիֆլուզալով կամ ացենոկումարոլով բուժման դեպքում (համապատասխանաբար՝ 0,92%; 3,8%; 2,7%): Բարձր ռիսկային խմբում նույնպես զուգակցված բուժումը ավելի արդյունավետ է եղել. առաջնային ցուցանիշները կազմել են 2,44%, մինչդեռ ացենոկումարոլի կիրառման դեպքում՝ 4,7% (Perez-Gomez F. et al., 2004):

Մեկ ուրիշ հետազոտության ընթացքում համեմատվել է այս նույն դեղերի կանխարգելիչ արդյունավետությունը միտրալ կամ աորտալ փականների բիոպրոթեզավորումից հետո՝ 30-օրյա ժամկետում: Մշտադիտարկման արդյունքներով տրիֆլուզալի կամ ացենոկումարոլի կիրառման արդյունավետության միջև հավաստի տարբերություն չի հայտնաբերվել (Aramendi J.I., 2005):

Մեծ հետաքրքրություն է ներկայացնում նաև իշեմիկ կաթվածի երկրորդային կանխարգելման նպատակով տրիֆլուզալի և ասպիրինի շատ երկարատև կիրառման արդյունավետությունը համեմատող հետազոտությունը: Այս հետազոտության մեջ ներառվել են 1983-1999 թվականներին իշեմիկ կաթվածով կամ տրանզիտոր իշեմիկ գրոհով հոսպիտալացված հիվանդներ, որոնք մասնակցել են ասպիրինի և տրիֆլուզալի համեմատմանը նվիրված թվով երեք կրկնակի կույր, ռանդոմիզացված հետազոտությունների: Ներգրավված հիվանդները կլինիկական փորձարկումների ավարտից հետո մնացել են հետազոտող խմբի հսկողության տակ և շարունակել են ստանալ հակաագրեգանտային թերապիա ասպիրինով (325մգ/օրական) կամ տրիֆլուզալով (600մգ/օրական)՝ միջինում 17,2 տարիների ընթացքում: Հավաքագրված տվյալների վերլուծությունը՝ ասպիրինի և տրիֆլուզալի միջև չի արձանագրել հավաստի տարբերություն՝ կապված նոր անոթային պատահարների (համապատասխանաբար՝ 72.5% և 60,4%, $p=0,28$), ոչ մահացու իշեմիկ կաթվածի (49,7 % և 46,5%, $p=0,53$),

արտամկանի իշեմիկ ախտահարման դեպքերի (54,9% և 55,6%, $p=0,90$), ինչպես նաև անոթային պատահարներով պայմանավորված լետալ ելքերի զարգացման հետ: Իսկ ներգանգային և արտագանգային սուր արյունահոսությունները ավելի հաճախ են դիտվել ասպիրին, քան տրիֆլուզալ ստացող հիվանդների մոտ (18,3% և 5,5%, $p<0,001$) (Alvarez Sabin J. et al., 2014):

Սակայն պետք է նշել, որ իրականացված կլինիկական հետազոտությունները ունեն թերացումներ: Մեծամասամբ այս հետազոտություններում ասպիրինի օրական դեղաչափը 300 մգ-ից ավել է եղել, ինչը որոշ դեպքերում չի համապատասխանում ներկայումս ընդունված մոտեցմանը, համաձայն որի երկարատև ընդունման դեպքում արդարացված է ավելի փոքր դեղաչափի կիրառումը (Antithrombotic Trialists' Collaboration, 2002): Բացակայում են տրիֆլուզալի արդյունավետ դեղաչափի որոշմանն ուղղված այնպիսի ծավալուն կլինիկական հետազոտությունները, ինչպիսիք իրականացվել են ասպիրինի դեպքում (Dalen J.E., 2006):

Կաթվածի հետևանքների համուղղման նպատակով ասպիրինի և այլ հակաագրեգանտ միջոցների (կլոպիդոգրել, դիպիրիդամոլ-ասպիրին համակցում) արդյունավետությունը գնահատող հետազոտություններում (Paciaroni M. et al., 2006; Diener H.C., 2007) հեղինակներին չի հաջողվել գրանցել խափանված կոգնիտիվ ֆունկցիայի միանշանակ վերականգնում: Տրիֆլուզալի վերաբերյալ նմանատիպ հետազոտություններ չեն կատարվել, մինչդեռ իշեմիկ խանգարումները վերականգնելու նպատակով կիրառվող դեղերի արդյունավետության բնութագրում անկասկած կարևորվում է վերջիններիս կողմից հիվանդի կյանքի որակը բարելավելու հատկությունը:

Այսպիսով՝ տրիֆլուզալը ապացուցել է թե՛ իր արդյունավետությունը, թե՛ անվտանգությունը և փորձում է գրավել իր յուրահատուկ տեղը կաթվածի բուժման մեջ: Տրիֆլուզալի՝ ասպիրինից և այլ հակաագրեգանտներից տարբերվող բազմաթիրախային ազդեցության մեխանիզմը և հավանական նյարդապաշտպան ազդեցությունը (դեռևս ապացուցված միայն նախակլինիկական հետազոտություններում) դարձնում են նրան ասպիրինի խոստումնալից այլընտրանք: Վերջերս այն մտցվել է եվրոպական ուղեցույցների մեջ (European Stroke Organisation, 2008): Նախա-

պատվությունը տրվում է տրիֆլուզալին հատկապես տարեց հիվանդների դեպքում, քանի որ բարձր է արյունահոսությունների վտանգը, ինչպես նաև հնարավոր ասպիրինային կայունության կամ անտանելիության դեպքում: Ավելին՝ հակաազրեզանտ-ֆիբրինոլիտիկ կամ հակաազրեզանտ-հակամակարդիչ զուգակցման ժամանակ նույնպես նախապատվությունը տրիֆլուզալինն է:

Վերը նշվածը հիմնավորում է տրիֆլուզալի նյարդապաշտպան ազդեցության ուսումնասիրման անհրաժեշտությունը՝ ուղղված դեղի էֆեկտներին իշեմիայի հետևանքով զարգացող ֆունկցիոնալ տեղաշարժերի վրա:

ԳԼՈՒԽ 2.

ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ՆՅՈՒԹԸ ԵՎ ՄԵԹՈԴՆԵՐԸ

Աշխատանքի նպատակի և առաջ քաշված խնդիրների իրականացման համար ընտրվել են համապատասխան մեթոդական մոտեցումներ, որոնք հնարավորություն տվեցին գնահատելու ուսումնասիրվող պատրաստուկի ազդեցությամբ փորձարարական կենդանիների ուղեղային արյան շրջանառության փոփոխությունների առանձնահատկությունները, իշեմիկ օջախի տարածումը, ինչպես նաև իշեմիայով պայմանավորված վարքային փոփոխությունները կանխելու ունակությունը:

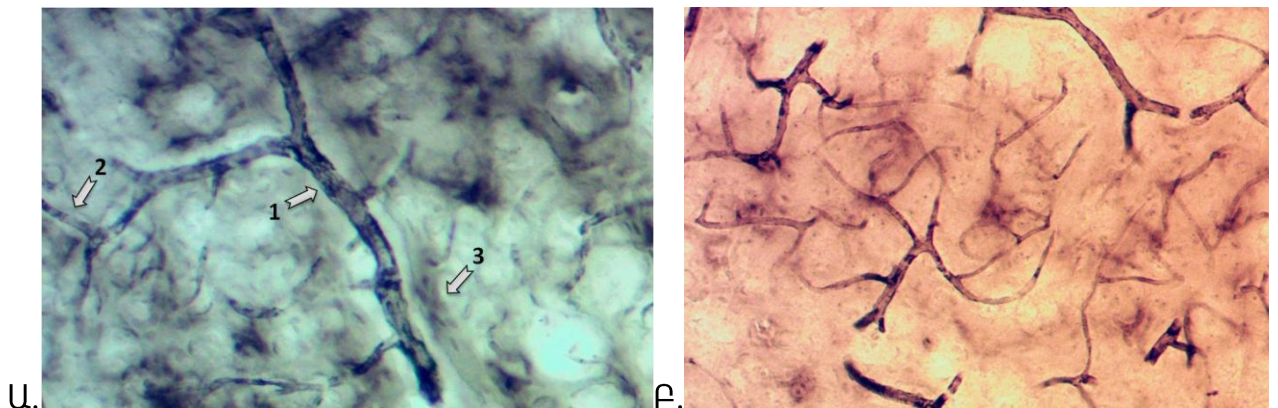
2.1. Առնետների գլխուղեղի կեղևի մազանոթային հունի ուսումնասիրում կալցիում ադենոզինեռֆոսֆատային մեթոդով

Գլխուղեղի կեղևի մազանոթային ցանցի ուսումնասիրությունները կատարվել են կալցիում ադենոզինեռֆոսֆատային մեթոդով (Чилингарян А.Н., 1977), որի հիմքում ընկած է կալցիումական աղերով ադենոզինեռֆոսֆորական թթվի հիդրոլիզի արդյունքում առաջացած ազատ անօրգանական ֆոսֆորի բարձր ընտրողականությունը անոթային հյուսվածքի կառույցների նկատմամբ: Միկրոցիրկուլյատոր հունի հայտնաբերումից զատ՝ այս մեթոդը հնարավորություն է տալիս նաև տարբերակելու երակային, զարկերակային անոթները և մազանոթները միմյանցից (Чилингарян А.Н., 1977):

Փորձերի համար օգտագործվել են ոչ ցեղական, սպիտակ արու առնետներ (190-210գ): Ձախ ընդհանուր քնային զարկերակի կապումից 20 րոպե անց ներորովայնային ներմուծման եղանակով նախապես, պատահականության սկզբունքով երեք խմբերի բաժանված կենդանիներին տրվել է համապատասխանաբար ասպիրին, տրիֆլուզալ կամ ֆիզլուծույթ, որից մեկ ժամ հետո առնետները գլխատվել են: Գլխուղեղները 3 օր ֆիքսվել են 5%-անոց ֆորմալինի լուծույթում: Ֆիքսված ուղեղները հատումից առաջ 30 րոպե լվացվել են հոսող ջրով:

-14(-16)°C պայմաններում 90մկմ հաստությամբ գլխուղեղի երկայնական կտրվածքները՝ ստացված Մ25 հատիչով, հավաքվել են ֆիզլուծույթում, որից հետո 1-5

ժամ ընկղմվել են առաջին ինկուբացիոն միջավայրի մեջ, որը պարունակում է 2մլ սերենսենի գլիցինային բուֆեր, 2մլ կալցիումի քլորիդի 0,1M լուծույթ, 1մլ ադենզինեոֆոսֆորական թթվի նատրիումական աղի 0,1M թարմ պատրաստված լուծույթ և 12մլ թորած ջուր: Թորած ջրով 10 ռոպե կրկնակի վլացումից հետո կտրվածքները տեղափոխվել են հաջորդ լուծույթի մեջ, որի պատրաստման համար 100 մլ թորած ջրում 2 կաթիլ քացախաթթու ավելացնելուց հետո լուծվել է 2գ քիմիապես մաքուր կապարի ացետատ, ապա ավելացվել 10մլ 0,1M ացետատային բուֆեր և 15մլ քացախաթթվի ամոնիումային աղի 8%-անոց լուծույթ: Այս խառնուրդում մեկ ժամ մնալուց և կրկնակի վլացումից հետո կտրվածքները ընկղմվել են 20%-անոց քացախաթթվի ամոնիումային աղի լուծույթի մեջ, որտեղ մնացել են մինչև մեկ ժամ: Կտրվածքները նորից անցել են կրկնակի վլացում թորած ջրով, ապա 5-10 ռոպեով ընկղմվել նատրիումի սուլֆիդի 5%-անոց լուծույթի մեջ: Հաջորդիվ, կտրվածքները վերջնականապես վլացվել են թորած ջրով և գլիցերին-ժելատինային խառնուրդով ֆիքսվել առարկայական ապակու վրա:



Նկար 2.1. Ա) Գլխուղեղի կեղևի մազանոթային ցանցը նորմալում

Բ) 1,2 - զարկերակներ և զարկերակիկներ; 3 - երակներ՝ ավելի թույլ ներկմամբ

Ստացված պրեպարատները ուսումնասիրվել են Boeco BM-800 լուսային մանրադիտակով, և ներդրված (B-CAM 14MP) թվային ֆոտոխցիկով ֆիքսվել է գլխուղեղի կեղևային շերտի անոթային ցանցը (նկար 2.1): Մազանոթների տրամագիծը չափվել է B-Viwe ծրագրով (Boeckel): Յուրաքանչյուր մազանոթի տրամագիծը որոշվել է 2-6 չափումների միջինացմամբ և արտահայտվել միկրոմետրերով:

Կենդանիների բոլոր խմբերից ստացված թվով 153 դիտարկված մակերեսներում միկրոցիրկուլյատոր հունի գնահատման համար որոշվել է մազանոթների միջին տրամագիծը, որոնք բաշխվել են ըստ տրամագծի՝ ֆունկցիոնալ (4-10մկմ), նեղացած (2,5-4մկմ) և թափանցելի միայն արյան պլազմայի համար (<2,5մկմ):

Սերենսենի գլիցինային բուֆերի պատրաստում (pH-11,0-12,0)

Նախապես կշռված գլիցինը (5,57գ) և նատրիումի քլորիդը (5,845գ) լուծվել են 100մլ թորած և եռացրած ջրում: 4,3 մլ ստացված լուծույթին ավելացվել է 5,3 մլ նատրիումի հիդրօքսիդի 1Մ լուծույթ: Վերջնական լուծույթի pH-ը որոշվել է համապատասխան չափիչ սարքի օգնությամբ (pH-meter 209 HANNA Instruments) և հասցվել պահանջվող ցուցանիշի՝ գլիցինի կամ նատրիումի հիդրօքսիդի լուծույթներով:

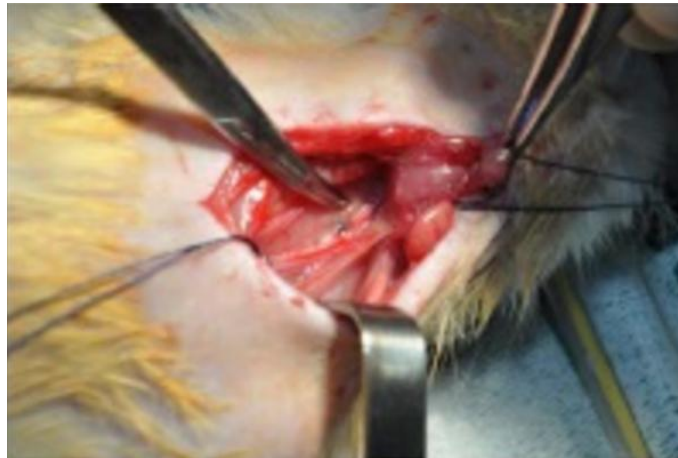
1Մ ագետատային բուֆերի պատրաստում (pH-6,2)

131,3 գ քացախաթթվի նատրիումական աղը լուծվել է թորած ջրում (ածխաթթու գազի հեռացման նպատակով թորած ջուրը նախապես եռացվել է), ապա ավելացվել է 2,03մլ սառցային քացախաթթու: Հաջորդիվ որոշվել է լուծույթի pH-ը, որը անհրաժեշտության դեպքում կարգավորվել է թթվով կամ հիմքով:

2.2. Գլխուղեղի արյան շրջանառության սուր խանգարման մոդելավորում

Գլխուղեղի արյունամատակարարման խանգարումն առաջացել է ձախ ընդհանուր քնային զարկերակի (ԸՔԶ) կապումով (Coyle P., Panzenbeck M.J., 1990; Африкан Ш.Г., 2013): Վիրահատական միջամտությունները կատարվել են ընդհանուր անզգայացման պայմաններում՝ 5%-անոց քլորալիդիդրատի ներորովայնային ներարկմամբ (0,6մլ/100գ կենդանու քաշի): Անզգայացված առնետները անշարժացվել են հատուկ նախատեսված հարթակի վրա, որից հետո հեռացվել է կրծքավանդակի վերին հատվածի և պարանոցի շրջանի մազաձածկույթը: Վիրահատական դաշտի ավտահանումից հետո կրծքավանդակի առաջային մակերեսին կատարվել է մաշկի կտրվածք՝ ձախ կրծոսկրանրակապտկային մկանի առաջնային եզրի պրոյեկցիայով, բացազատվել է ձախ ընդհանուր քնային զարկերակը և զգուշորեն առանձնացվել թափառող նյարդից (նկար 2.2): Արյան շրջանառության խանգարումն իրականացվել է՝ անզգայացված առնետի

մերկացված ընդհանուր քնային զարկերակը երկու դիրքում (6-0 մետաքսե թելով) կապելով:



Նկար 2.2 *Ընդհանուր քնային զարկերակի բացազատման գործընթացը:*

Աջ ընդհանուր քնային զարկերակի հատվածում որևէ միջամտություն չի կատարվել:

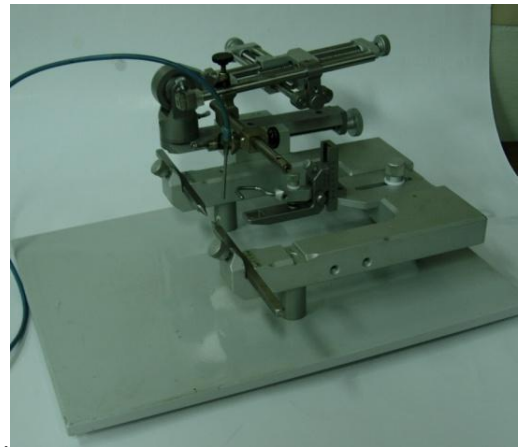
2.3. Գլխուղեղի տեղային արյան շրջանառության գնահատում լազեր-դոպլերային հոսքաչափությամբ

Ուղեղի տեղային արյան միկրոշրջանառության ուսումնասիրությունը իրականացվել է լայն կիրառում և հաստատված արդյունավետություն ունեցող ոչ ինվազիվ լազեր-դոպլերային հոսքաչափության մեթոդով (Александрин В.В. и соавт., 2002; Tonnesen J., 2005): Փորձերը իրականացվել են BLF-21 (Transonic Systems Inc., ԱՄՆ) դոպլերային հոսքաչափի N տեսակի ասեղաձև գրանցիչով, որը թույլ է տալիս գրանցել հյուսվածքի արյունահոսքը մազանոթային մակարդակով (նկար 2.3. Ա): Այս հոսքաչափում ներդրված լազերային դիոդից անջատված ցածր ինտենսիվությամբ միագույն կարմիր լույսը, անցնելով առաձգական լուսատարով և ասեղնաձև գլխիկով, լուսավորում է հյուսվածքը, իսկ հոսքաչափի երկրորդ՝ ընդունող ուղիով կլանվում է անշարժ հյուսվածքից և արյան ձևավոր տարրերից անդրադարձող լույսի մի մասը և հասնում ֆոտոդիոդային ընդունիչին: Քանի որ, ըստ Դոպլերի օրենքի, շարժման մեջ գտնվող

ձևավոր տարրերից՝ գլխավորապես էրիթրոցիտներից, անդրադարձած լույսը կունենա փոփոխված հաճախականություն, գրանցվում է շեղում սկզբնական հաճախականության համեմատ: Հենց այս փոփոխության գրանցումն է հանդիսանում լազեր-դոպլերային հոսքաչափի աշխատանքի սկզբունքը: Բաց թողնված և անդրադարձված լույսի հաճախականությունների տարբերությունը, որը կախված է էրիթրոցիտների խտությունից և շարժման արագությունից, արտածվում է արյան հոսքի արագությունը բնութագրող պայմանական միավորներով (perfusion units, PU) (Александрин В.В., 2000; Ayata C. et al., 2004):



Ա.



Բ.

Նկար 2.3. BLF-21 դոպլերային հոսքաչափը N տեսակի ասեղաձև գրանցիչով (Ա.) և առնետների անշարժացման համար նախատեսված ստերետոպասիկ կաղապարը (Բ.)

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

Այսպիսով՝ լազեր-դոպլերային հոսքաչափության մեթոդը հնարավոր է դարձնում տեղային արյունահոսքի անընդհատ և երկարաժամկետ դիտարկումը:

Հետազոտությունների համար օգտագործվել են ոչ ցեղական, սպիտակ արու առնետներ (190-210գ): Փորձին նախորդող օրը կենդանիները զրկվել են սննդից, իսկ ջրից ազատ օգտվելու հնարավորությունը պահպանվել է: Վիրահատական միջամտութ-

յունները կատարվել են ընդհանուր անզգայացման պայմաններում՝ 5%-անոց քլորալ-հիդրատի ներորովայնային ներարկմամբ (0,6մլ/100գ կենդանու քաշի):

Մեր ուսումնասիրությունները կատարվել են վերը նկարագրված ձախ ընդհանուր քնային զարկերակի կապմամբ՝ մակաձված գլխուղեղի արյունամատակարարման սուր խանգարման պայմաններում (տես գլուխ 2.2): Այդ նպատակով՝ ընդհանուր քնային զարկերակը մետաքսե թելով մեկուսացնելուց հետո առնետը տեղափոխվել է ստերետաքսիկ կաղապարի վրա (Stoelting, Wood Dale, IL, USA), որտեղ հատուկ բռնիչներով անշարժացվել է կենդանու գլուխը (նկար 2.3.Բ): Հաջորդիվ հեռացվել է գլխի գագաթային հատվածի մազաձածկույթը, ախտահանվել է վիրահատական դաշտը և միջին գծից ձախ կատարվել է մաշկի՝ 1սմ երկարությամբ կտրվածք: Ապա գլխի փափուկ հյուսվածքները բացելուց հետո գագաթաքունքային հատվածում (ձախ կողմում) միկրովիրաբուժական մանրադիտակի կիրառմամբ (OP-Microscope, Zeiss, Wetzler, Germany) և տուրբինային բոր մեքենայի օգնությամբ կատարվել է 1.5մմ լայնությամբ, 3մմ երկարությամբ հատում (կարծրենին մնացել է անվնաս): Այս ընթացքում (ուղեղային հյուսվածքի ջերմային վնասումից խուսափելու համար) բոր մեքենայի գլխիկը անընդմեջ սառեցվել է ֆիզլուծույթով: Այնուհետև հոսքաչափի ասեղնաձև գրանցիչը անշարժացվել է առնետի գլխուղեղի բացազատված հատվածում, և գրանցվել է նորմալ արյունահոսքը: Սխալ գրանցումից խուսափելու նպատակով բացառվել է գրանցիչի տեղադրումը խոշոր անոթի վրա և անմիջական հպումը թաղանթին (Ulrich P.T. et al., 1998): Որոշ ժամանակ անց՝ կատարվել է ձախ ընդհանուր քնային զարկերակի կապում, և նորից գրանցվել է արյան շրջանառությունը 30 րոպեի ընթացքում: Ապա, ներորովայնային ներմուծման եղանակով, փորձարարական խմբի կենդանիներին տրվել է համապատասխան դեղը (ասպիրին կամ տրիֆլուզալ), իսկ հսկիչ խմբի կենդանիներին՝ ֆիզլուծույթ: Տվյալների գրանցումը շարունակվել է 50 րոպեի ընթացքում:

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

Համակարգային զարկերակային ճնշման (ԶՃ) փոփոխությունները ասպիրինի և տրիֆլուզալի ազդեցությամբ ուսումնասիրվել են 200-220գ զանգվածով ոչ ցեղական,

սպիտակ արու առնետների կիրառմամբ: Առնետների ՋՃ չափումները իրականացվել են փորձարարական հետազոտությունների համար վալիդացված և լայն կիրառում ստացած «Tail-cuff» կամ «Պոչ-մանժետ» ոչ ինվազիվ մեթոդով (Feng M., DiPetro K., 2009):



Նկար 2.4. «Tail-cuff» ոչ ինվազիվ մեթոդով առնետների զարկերակային ճնշման որոշման սարքավորումը (Ա) և աշխատանքի սկզբունքը (Բ):

Այս մեթոդով հնարավոր է իրականացնել համակարգային զարկերակային ճնշման բաղադրիչների բազմակի և հաջորդական ավտոմատացված չափումներ առանց անզգայացման, ինչը բացառում է, այլ մեթոդներում անխուսափելի, անզգայացնող միջոցների ներգործությունը ՋՃ-ի վրա (Feng M. et al., 2008): Օգտագործվել է LE5001 (Letica, Hospitalet, Barcelona, Spain) ճնշաչափ, որը թույլ է տալիս առնետի պոչին տեղադրվող մանժետի և զարկերը արձանագրող սենսորի միջոցով գրանցել պոչային զարկերակում սիստոլիկ, դիաստոլիկ, միջին զարկերակային ճնշումները, ինչպես նաև սրտի զարկերի հաճախականությունը: Այս սարքի աշխատանքի սկզբունքը համանման է սովորական բժշկական ճնշաչափին. սարքում ներդրված օդային պոմպը փչում է մանժետը, որը մեխանիկական ճնշմամբ փակում է պոչային զարկերակը, իսկ սենսորը, հաջորդելով մանժետին, գրանցում է զարկերը (նկար 2.4. Բ):

Մինչև բուն փորձը, խուճապածին գործոնների ազդեցությունը մեղմելու նպատակով, ընտրված առնետները նախապես 3-5 օրերի ընթացքում ընտելացվել են փորձի պայմաններին և զարկերակային ճնշման չափման ամբողջ գործընթացին:

Չափագրումների ընթացքում շարժումները սահմանափակելու նպատակով արդեն ընտելացված առնետները տեղափոխվել են հատուկ նախատեսված գլանաձև խուց (նկար 2.4. Ա), որը ընտրվել է ըստ առնետի չափսերի (Kurtz Th.W. et al., 2005):

Այնուհետև մանժետը և սենսորը տեղադրվել են պոչի վերին երրորդականում այնպես, որ սենսորը լինի պոչային զարկերակի վրա: Պոչային զարկերակի անփոփոխ տոնուսի ապահովման նպատակով փորձի ամբողջ ընթացքում պահպանվել է 35°C հաստատուն ջերմաստիճան՝ հատուկ տաքացուցչի օգնությամբ (Daugherty A. et al., 2009):

Զարկերակային ճնշման վրա տրիֆլուզալի և ասպիրինի ազդեցությունը գրանցելու համար 6-օրյա ընդմիջումներով չափվել են յուրաքանչյուր առնետի մեկնարկային և համապատասխանաբար տրիֆլուզալի, ասպիրինի կամ ֆիզլուծույթի ներարկումից հետո 2Ճ-ի արժեքները:

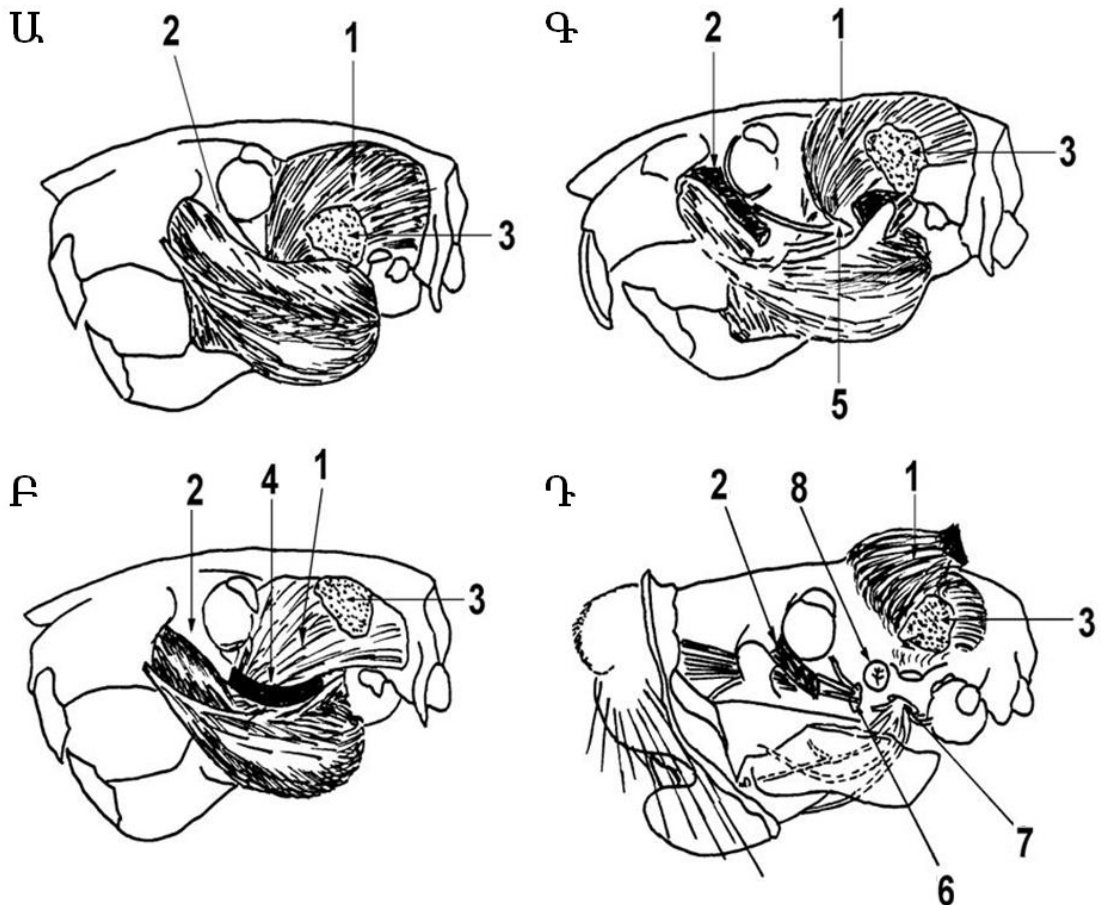
Համապատասխան պրեպարատների ներմուծումը կատարվել է ներորովայնային ուղիով: Չափումները վերսկսվել են ներարկումից 20 րոպե անց և շարունակվել 90 րոպեի ընթացքում՝ 10 րոպեան մեկ: Իսկ ցիրկադային ռիթմին համապատասխան տատանումներից խուսափելու համար բոլոր փորձերը իրականացվել են օրվա նույն ժամին (13⁰⁰-15⁰⁰):

2.5. Գլխուղեղի տեղային իշեմիայի մոդելավորումը

Գլխուղեղի տեղային իշեմիայի մոդելավորումը կատարվել է առնետների ձախ միջին ուղեղային զարկերակի կապման միջոցով՝ ըստ Tamura et al. (1981) կողմից առաջարկված և Topchyan et al. (1996) կողմից մոդիֆիկացված մեթոդի: Այդ նպատակով անզգայացված առնետները աջ կողմնային դիրքում տեղադրվել են հատուկ նախատեսված հարթակի վրա, որը թույլ է տալիս բռնիչների օգնությամբ անշարժարժացնել առնետի գլուխը:

Մազաձաձկի հեռացումից և վիրահատական դաշտի ախտահանումից հետո կատարվել է մաշկի 1,5 սմ երկարությամբ կտրվածք ձախ այտոսկրի երկայնքով, և վերքալայնիչի օգնությամբ բացվել է վիրահատական մակերեսը՝ մինչև թքագեղձի նկատվելը: Միկրովիրաբուժական գործիքներով թքագեղձը և անոթային հյուսակը

զգուշորեն առանձնացվել են շրջակա հյուսվածքից և տեղաշարժվել դեպի վիրահատական դաշտի վերին հատված: Այտուսկրի մասնակի հեռացումից հետո բացազատվել է ստորին ծնոտի և քունքային մկանի միացման հատվածը, ապա այդ հատվածում զգուշորեն հատվել է ստորին ծնոտը:



Նկար 2.5. Առնետների ուղեղի միջին զարկերակի կապման վիրահատական փուլերի հերթականությունը (Ա,Բ,Գ,Դ) 1 - քունքային մկան, 2 - այտուսկր, 3 - թքագեղձ, 4 - այտուսկրի մասնահատման շրջան, 5 - ստորոծնոտային նյարդ, 6 - տեսողական նյարդի անցք, 7 - օվալ փոս, 8 - գանգաբացման հատված, որտեղ գտնվում է միջին ուղեղային զարկերակը

Այս միջամտությունից հետո՝ հատուկ նախագծված վերքալայնիչի օգնությամբ տեղաշարժելով քունքային և թևաձև մկանները՝ բացազատվել է գանգոսկրի մակերեսը օվալ փոսի հատվածում, որտեղ արդեն տեսանելի է դառնում ՄՈՒԶ-ը (նկար 2.5.):

Հետագա միջամտությունները իրականացվել են երկար կիզակետային հեռավորություն (f=190մմ) ունեցող բինօկուլյար մանրադիտակի օգնությամբ (ՕԴՄՅ-ՈՒՅ):

Բացազատված հատվածում 14,0*2 խոշորացման պայմաններում միջին ուղեղային զարկերակի ուղղությամբ գանգոսկրի վրա զգուշությամբ բացվել է մոտ 2մմ տրամագծով ակոս՝ տուրբինային բոր մեքենայի օգնությամբ: Այս ընթացքում ուղեղային հյուսվածքի ջերմային վնասումից խուսափելու համար բոր մեքենայի գլխիկը անընդմեջ սառեցվել է ֆիզլուծույթով:

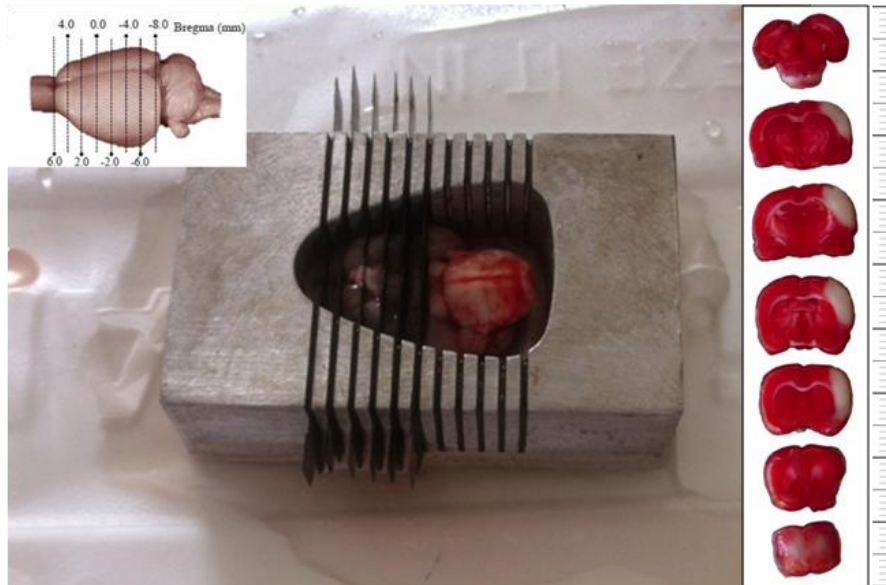
Ավելի մեծ խոշորացման պայմաններում (14,0*3,3) 8-0 չլուծվող միահյուս թելով (AD Surgical, Unify ®) ՄՈՒՋ-ին դրվել է կրկնակի կապ՝ հատելով գլխուղեղի թաղանթը: Հարկ է նշել, որ ի տարբերություն A. Tamura et al. (1981)-ի մեթոդի, որի դեպքում կապը դրվում է միջին ուղեղային զարկերակի ավելի դիստալ հատվածում, քան առանձնացող առաջին ճյուղն է, մեր հետազոտություններում կապը դրվել է ուղեղի միջին զարկերակի (համեմատաբար պրոքսիմալ հատվածում) հիմքի մոտ՝ ըստ Հ.Վ. Թոփչյանի մոդիֆիկացված մեթոդի՝ ուղեղի իշեմիկ վնասման ծավալը մեծացնելու նպատակով:

ՄՈՒՋ-ի կապումից հետո վիրահատական դաշտում հնարավորինս վերականգնվել է մկանների և փափուկ հյուսվածքների տեղակայումը: Փակված վերքի մակերեսը մշակվել է պենիցիլինով, իսկ առնետը տեղափոխվել է վերահսկվող ջերմաստիճանային պայմաններով սենյակ՝ 25-27 °C:

Հետազոտությունների համար օգտագործվել են ոչ ցեղական, սպիտակ արու առնետներ (190-210գ): Փորձին նախորդող օրը կենդանիները զրկվել են սննդից, իսկ ջրից ազատ օգտվելու հնարավորությունը պահպանվել է: Վիրահատական միջամտությունները կատարվել են ընդհանուր անզգայացման պայմաններում՝ 5%-անոց քլորալիդիդրատի ներորովայնային ներարկմամբ (0,6մլ/100գ): Փորձի ամբողջ ընթացքում տաքացնող լամպի օգնությամբ պահպանվել է մարմնի կայուն ջերմաստիճանը (37,0±0,5 °C):

2.6. Գլխուղեղի մեռուկացված հյուսվածքի ծավալի որոշման մեթոդը

ՄՈՒՋ-ի կապման լոկալ իշեմիայի մոդելում կաթվածի հետևանքով ձևավորված առնետների գլխուղեղի մեռուկացված հյուսվածքի ծավալը որոշվել է 2,3,5 եոֆենիլ-տետրազոլինի քլորիդով ներկմամբ (Chen J. et al., 2012):



Նկար 2.6. Գլխուղեղի հատույթների ստացման և ներկման ընթացքը:

2,3,5 եռֆենիլտետրազոլինի քլորիդը կենսունակ հյուսվածքում միտոքոնդրիալ դեհիդրոգենազներով փոխարկվում է վառ կարմիր գունավորում ունեցող ֆորմազանային միացության և առաջացնում ներբջջային կուտակումներ: Այսպիսով՝ կենսունակ հյուսվածքը գունավորվում է կարմիր գույնով, իսկ մեռուկացած հյուսվածքը մնում է սպիտակ: Այս մեթոդը նախատեսված է մակրոսկոպիկ դիտարկման համար և թույլ է տալիս կաթվածից հետո (4 ժամից մինչև 7 օր միջակայքում) մեծ ճշտությամբ որոշել մեռուկային հյուսվածքի ծավալը, հատկապես արդյունավետ է համարվում այս մեթոդի կիրառումը կաթվածից 24 - 48 ժամ հետո (Joshi C.N. et al., 2004):

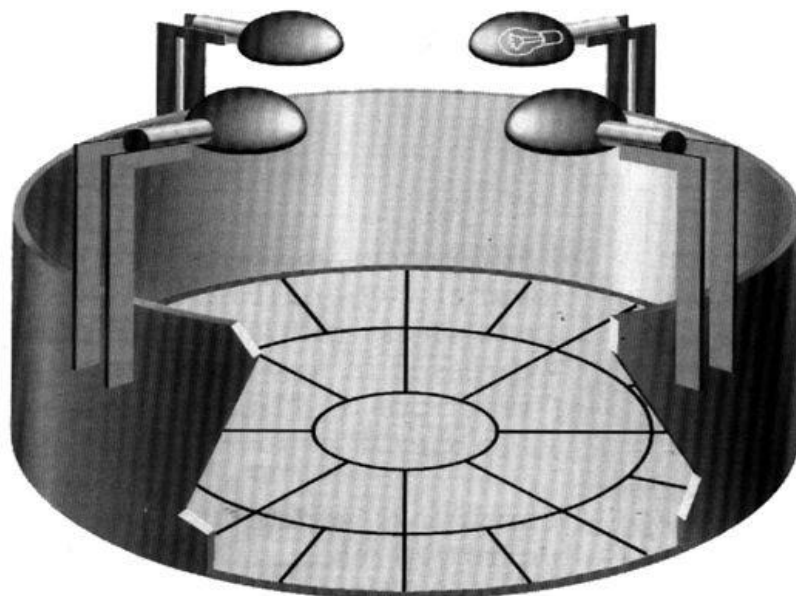
Կատարված հետազոտություններում ՄՈՒՁ-ի կապումից 24 ժամ անց յուրաքանչյուր առնետ անզգայացման պայմաններում գլխատվել է, և գլխուղեղը անմիջապես հեռացվել է գանգատուփից: Այնուհետև, հատուկ նախատեսված կաղապարի օգնությամբ, ցածր ջերմաստիճանային պայմաններում (սառցե ավազանի վրա) գլխուղեղից ստացվել են 2մմ հաստությամբ թվով 7 ուղղահայաց հատույթներ: Գլխուղեղի հատույթները զգուշորեն ընկղմվել են 2,3,5 եռֆենիլտետրազոլինի քլորիդի (Fluka Analytical, Austria) 1%-անոց բուֆերացված (Phosphate-Buffered saline, pH 7,4) լուծույթի մեջ և 30 րոպե պահվել մութ պայմաններում՝ 37°C-ում: Ներկված հատույթները՝ ճակատայինից ծոծրակային համապատասխան հաջորդականությամբ, շարվել են միագույն պլաստմասե հարթակի վրա այնպես, որ ձախ կիսագունդը ունենա

ծախսակողմյան տեղակայում (նկար 2.6.): Թղթե անձեռոցիկով հատույթների մակերեսից հեռացվել են լուծույթի կաթիլները, շարքին զուգահեռ տեղադրվել է տեսանելի բաժանումներով քանոն և 30սմ բարձրությունից հարթակը նկարվել է թվային ֆոտոխցիկով (Nikon Coolpics 5200):

Գլխուղեղի ընդհանուր ծավալը և մեռուկացված հյուսվածքի ծավալը որոշվել են Image J (NIH, Bethesda, MD) համակարգչային ծրագրով և դրա Measure Stack հավելվածով, որոնք հնարավորություն են տալիս 2D մուտքագրված պատկերից կիսաավտոմատ եղանակով չափագրել եռաչափ մարմնի ծավալը: Տվյալները արտահայտվել են մմ³-ով (Ren M. et al., 2003; Park H.J. et al., 2013):

2.7. Առնետների բաժանումը ըստ շարժողական ակտիվության

Հաշվի առնելով շարժողական տարբեր ակտիվությամբ օժտված կենդանիների ոչ միատեսակ պատասխանը տագնապածին գործոնների հանդեպ՝ բոլոր վարքագծային ուսումնասիրություններում մասնակցող առնետները կաթվածի մոդելավորումից մի քանի օր առաջ բաժանվել են ըստ իրենց շարժողական ակտիվության: Բաժանումը կատարվել է «Բաց դաշտ» թեստի միջոցով (Бессалова Е.Ю., 2011; Seredenin S.B. et al., 1994; Gould T.D. et al., 2009; Balkaya M., Enders M., 2010):



Նկար 2.7. «Բաց դաշտ» սարքավորման գծապատկերը

«Բաց դաշտ» սարքավորումը՝ գետնից 50սմ բարձրության վրա տեղակայված, 200սմ տրամագծով, շրջանաձև հարթակ է, որը շրջապատված է 50սմ բարձրությամբ պատով: Սարքի սպիտակ մակերևույթը սև գծերով բաժանված է 16 եզրային և 9 կենտրոնական հատվածների: Հարթակը հավասարաչափ լուսավորվում է մակերեսից 100սմ բարձրության վրա ամրացված չորս լամպերով (նկար 2.7):

Յուրաքանչյուր առնետ բաց դաշտ տեղադրելուց առաջ մեկ րոպե տևողությամբ տեղադրվել է մութ և փակ խցում, որից հետո մոտեցվել բաց դաշտին և, պոչից բռնելով, տեղադրվել է եզրային հատվածներից մեկի վրա (բոլոր փորձերում կենդանիները տեղադրվել են նույն հարթակի վրա): Յուրաքանչյուր առնետից հետո դաշտը մաքրվել է 5%-անոց սպիրտային լուծույթով:

300 վայրկյանների ընթացքում գրանցվել է առնետի կատարած հատումների քանակը՝ ըստ որի որոշվել է՝

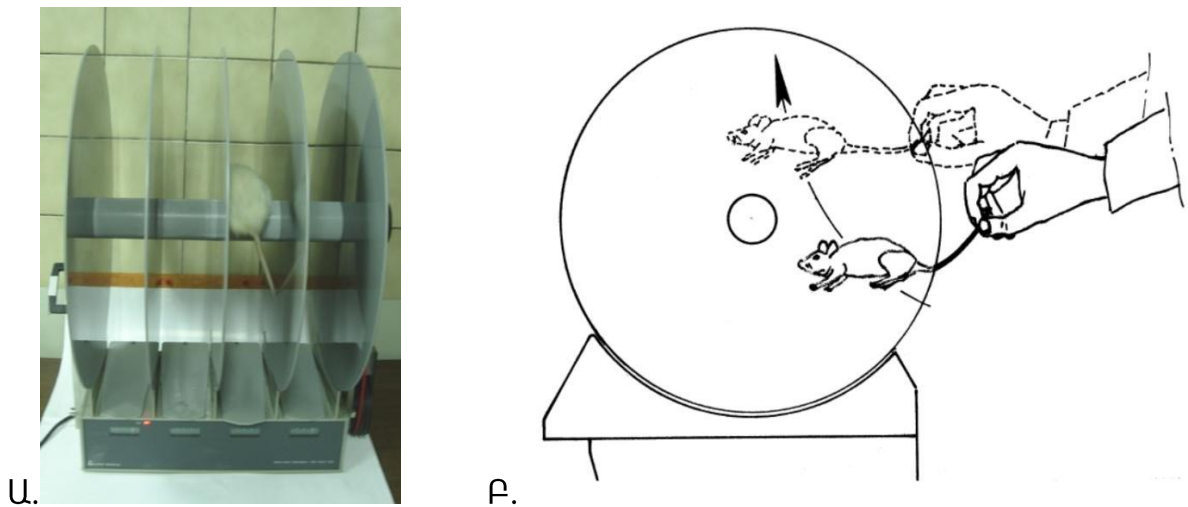
- կենտրոնական ակտիվությունը՝ կենտրոնական բաժանարար գծերի հատումների թիվը,
- ծայրամասային ակտիվությունը՝ եզրային բաժանարար գծերի հատումների թիվը,
- ուղղահայաց ակտիվությունը՝ ուղղահայաց դիքերի թիվը,
- հուզականությունը՝ դեֆեկացիաների թիվը:

Առնետների ընդհանուր շարժողական ակտիվությունը հաշվարկվել է որպես կենտրոնական, ծայրամասային և ուղղահայաց ակտիվությունների գումար: 15-ից փոքր ընդհանուր շարժողական ակտիվություն ցուցաբերած առնետներ չեն ընդգրկվել վարքագծային հետազոտություններում: Մնացած առնետները բաժանվել են ըստ ընդհանուր շարժողական ակտիվության և կազմվել են երեք միանման խմբեր՝ հետագա հետազոտությունների համար:

2.8. Առնետների շարժողական կոորդինացիայի ուսումնասիրման մեթոդը

Առնետների շարժողական կոորդինացիան գնահատվել է «Պտտվող ձող» թեստում (Jones B.J., Roberts D.J., 1968; Balkaya M., Enders M., 2010) ՄՈՒՁ-ի կապումից հետո՝ 3-րդ և 6-րդ օրերին: Փորձերը կատարվել են առնետների համար նախատեսված Rota-Rod Treadmills 7700 սարքավորման կիրառմամբ (Ugo Basile, Italy): Այն կազմված է

իր առանցքի շուրջ պտտվող հորիզոնական ձողից ($d=7սմ$), որը անթափանց սկավառակներով բաժանված է չորս հավասար մասերի (նկար 2.8.Ա): Այս բաժանումը հնարավոր է դարձնում միաժամանակ չորս կենդանիների ուսումնասիրումը, որոնց պոչից բռնելով՝ տեղադրում են անփոփոխ արագությամբ պտտվող (10 պտույտ րոպեում) ձողի վրա՝ պտտման ուղղությանը հակառակ (նկար 2.8.Բ): Սարքավորումը գրանցում է այն ժամանակը, որի ընթացքում առնետը շարժվում է պտույտին հակառակ ուղղությամբ (Balkaya M., Enders M., 2010):

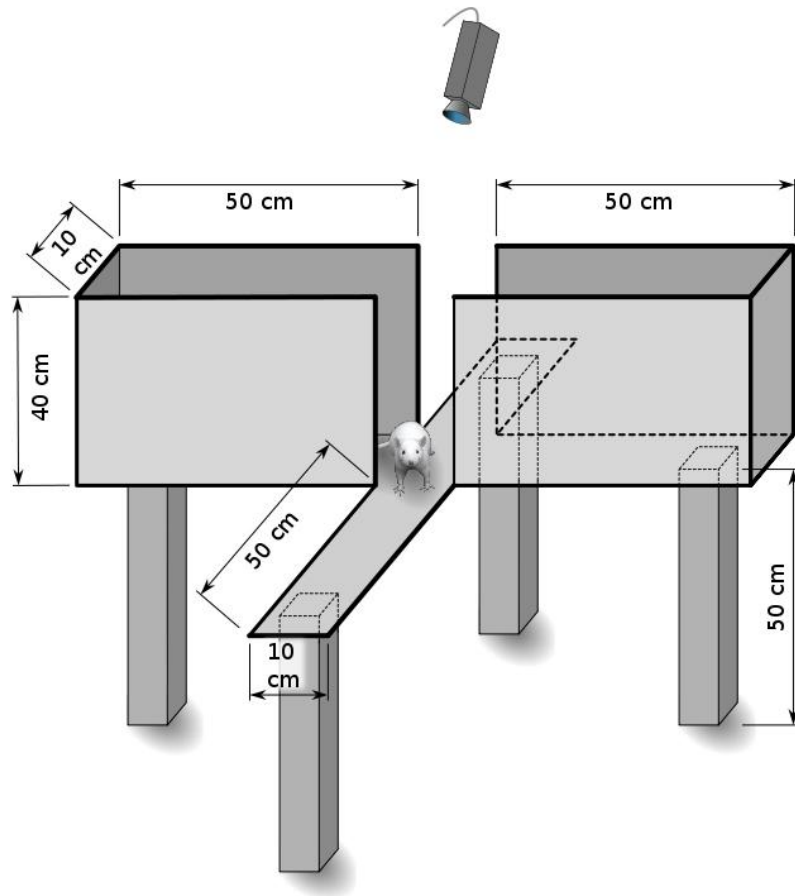


Նկար 2.8. Առնետների շարժողական կոորդինացիայի գնահատման Rota-Rod Treadmills 7700 սարքավորումը (Ա.) և փորձի ընթացքի գծանկարը (Բ.)

ՄՈՒՁ-ի կապումից առաջ կենդանիները անցել են եռօրյա վարժեցման փուլ, որի ընթացքում՝ 30 րոպե՝ մեկ, երեքից չորս անգամ առնետները ընտելացվել են թեստի պայմաններին և ամբողջ գործընթացին: ՄՈՒՁ-ի կապումից հետո՝ 3-րդ և 6-րդ օրը, ուսումնասիրվել է վարժված առնետների շարժողական կոորդինացիան՝ համապատասխանաբար տրիֆլուզալի, ասպիրինի, իսկ հսկիչ խմբում՝ ֆիզլոնոլոյթի ազդեցության ներքո: Որպես տվյալ առնետի շարժողական կոորդինացիան բնութագրող մեծություն՝ հաշվարկներում ներկայացվել է 30 րոպե՝ մեկ կատարած երեք չափումների միջին թվաբանականը (Bouet V. et al., 2007; Gibson C.L. et al., 2005):

2.9. Առնետների վարքի ուսումնասիրությունը «Բարձրացված խաչաձև լաբիրինթ» թեստում

Տրիֆլուզալի և ասպիրինի ազդեցությունը իշեմիայով մակաձված տագնապի զարգացման գործընթացի վրա ուսումնասիրվել է «Բարձրացված խաչաձև լաբիրինթ» (ԲԽԼ) թեստով: Այս թեստը, որը նախատեսված է առնետների մոտ ինչպես տագնապով պայմանավորված վարքագծային փոփոխությունների, այնպես էլ շարժողական ակտիվության ուսումնասիրության համար (Pellow S. et al., 1985; Walf A.A., Frye C.A., 2007), լայնորեն կիրառվում է իշեմիկ փոփոխությունների պայմաններում նկատվող վարքային տեղաշարժերի գնահատման նպատակով (Balkaya M., Enders M., 2010; Winter B. et al., 2005; Баласанян М.Г., 2003):



Նկար 2.9. «Բարձրացված խաչաձև լաբիրինթ» սարքավորման գծանկարը

Բարձրացված խաչաձև լաբիրինթոսում կենդանիների վարքը, ի պատասխան հուզական սթրեսային ազդակի (անձանոթ, բաց և բարձր տարածք), ձևավորվում է մի

կողմից տարածքը ուսումնասիրելու և մյուս կողմից նշված ազդակը շրջանցելու ձգտումների փոխհարաբերությամբ, ինչը և պայմանավորում է մութ և փակ տարածքներում գտնվելու բնականոն նախընտրությունը:

Սարքը կազմված է կենտրոնական հարթությունից և խաչաձև դասավորություն ունեցող 4 հավասար թևերից (10/50 սմ), որոնցից երկու հակադիր թևերը բաց են, երկուսը՝ փակ՝ 40 սմ բարձրությամբ պատերով (նկար 2.9): Հարկ է նշել, որ մեր կողմից օգտագործված սարքավորման բաց թևերը ունեն 0,5սմ բարձրությամբ եզրեր, ինչը փոքրացնում է կենդանու վայր ընկնելու հավանականությունը՝ մեծացնելով բաց թևերը հետազոտելու ձգտումը: Լաբիրինթը ներկված է սև գույնով և հատակից բարձրացված է 50սմ-ով: Ուսումնասիրության համար առնետները փակ զամբյուղով վաղօրոք տեղափոխվել են ուսումնասիրության իրականացման համար նախատեսված սենյակ և տեղադրվել վիվարումի վանդակի մեջ:

Նոր պայմաններին ընտելացումից հետո յուրաքանչյուր առնետ փակ զամբյուղով մոտեցվել է լաբիրինթին և, պոչից բռնելով, տեղադրվել կենտրոնական հարթակում՝ դեմքով դեպի հետազոտողից հեռու գտնվող բաց թևը: Առնետի շարժը 300 վայրկյանների ընթացքում գրանցվել է լաբիրինթի վերևում ամրացված թվային տեսախցիկի օգնությամբ, իսկ հետազոտողը փորձի ընթացքին հետևել է հարևան սենյակում տեղակայված համակարգչի էկրանից: Յուրաքանչյուր առնետից հետո լաբիրինթը մաքրվել է 5%-անոց սպիրտային լուծույթով: Տեսագրված վարքի վերլուծությունը կատարվել է Any Maze (Stoelting) ծրագրի օգնությամբ: Այս ծրագրի միջոցով իրականացվել է առնետների վարքի մի շարք բնութագրիչների ավտոմատացված չափագրում, որոշվել է լաբիրինթի տարբեր հատվածներում (բաց և փակ թևեր, կենտրոնական հարթակ) անցկացրած ժամանակը, անցած ճանապարհը, ինչպես նաև այդ հատվածներ մուտքերի քանակը: Ավելի մանրամասն գնահատելու համար վերլուծվել է նաև առնետների դրսևորած վարքը բաց թևերի դիստալ և փակ թևերի պրոքսիմալ հատվածներում:

ՄՈՒԶ-ի կապումից մեկ ժամ անց և հետագայում օրը մեկ անգամ առնետները կերակրափողային զոնդի միջոցով ստացել են համապատասխան քանակի ասպիրին կամ տրիֆլուզալ՝ լուծված ֆիզլուծույթում, իսկ հսկիչ խմբի կենդանիները՝ նատրիումի քլորիդի իզոտոնիկ լուծույթ: Դիտարկումները կատարվել են ՄՈՒԶ-ի կապումից հետո՝

3-րդ և 6-րդ օրերին: Ուսումնասիրությունները իրականացվել են նույն սենյակում, անփոփոխ ընթացակարգով, նվազագույնի են հասցվել ձայնային ազդակները, ապահովվել 250 lux-ը չզերազանցող հավասարաչափ լուսավորում: Թեստի ճշտության վրա տարածական հիշողության ազդեցությունը նվազեցնելու նպատակով 6-րդ օրը լաբիրինթի դիրքը սենյակում փոփոխվել է:

2.10. Տվյալների վիճակագրական վերլուծություն

Գրանցված արդյունքները արտահայտվել են յուրաքանչյուր խմբում ցուցանիշների միջին արժեքով և դրանից ստանդարտ շեղմամբ ($M \pm SD$):

Առանձին խմբերից ստացված տվյալների բաշխումը ստուգվել է «Կոլմոգորով-Սմիրնով» թեստի կիրառմամբ: Այն դեպքում, երբ ուսումնասիրվող երեք խմբերից ստացված տվյալներն ունեցել են նորմալ բաշխում, դրանց միջև տարբերության հավաստիությունը գնահատվել է միաչափ դիսպերսիոն վերլուծության եղանակով (ANOVA), որից հետո խմբերի զույգ առ զույգ համեմատությունը իրականացվել է «Դաննեթի» կամ «Բոնֆերոնիի» թեստերի օգնությամբ: Երբ համեմատվող ընտրանքներից մեկի նորմալ բաշխման հիպոթեզը հերքվել է, խմբերի միջինների համեմատման համար կիրառվել են ոչ պարամետրիկ թեստեր՝ «Մանն-Ուիթնիի», «Կռուսկալ-Ուոլիսի»: Համեմատվող խմբերի տվյալների տարբերությունները կարևորության աստիճանի ընդունված մակարդակում (95) համարվել են հավաստի, եթե $p < 0,05$:

Միջամտությունից առաջ և հետո նույն կենդանիներից ստացված տվյալների համեմատումը, այդ տվյալների տարբերությունների բաշխման նորմալությունը «Կոլմոգորով-Սմիրնով» թեստով ստուգելուց հետո, իրականացվել է համակցված չափումների համար նախատեսված համապատասխան թեստերով. պարամետրիկ՝ Ստյուդենտի t – թեստ կրկնակի չափումների համար, ոչ պարամետրիկ՝ «Ուիլկոքսոնի» թեստ:

* * *

Փորձերի համար օգտագործվել են ընդհանուր թվով 134 ոչ ցեղական, սպիտակ արու առնետներ, որոնց քաշը եղել է 160-220 գրամի սահմաններում: Կենդանիները պահվել են լաբորատոր վիվարիումի պայմաններում՝ վերահսկվող սենյակային

ջերմաստիճան և խոնավություն, 12/12՝ լույս-մութ ռեժիմ, ջրի և սննդի անսահմանափակ առկայություն: Կենտրոնական վիվարիումից ամբիոնական վիվարիում տեղափոխվելուց հետո առնետները անցել են մեկ շաբաթյա ադապտացիոն շրջան, որից հետո նոր սկսվել են հետազոտությունները: Վիրահատական միջամտություններից առաջ՝ նախօրեին, կենդանիները զրկվել են սննդից, իսկ ջրից օգտվելու հնարավորությունը պահպանվել է: Առնետների խնամքը և բոլոր միջամտությունները իրականացվել են ըստ The PHS Guide for the Care and Use of laboratory Animals (2011) ուղեցույցի և ԵՊԲՀ-ի էթիկայի հանձնաժողովի պահանջների:

Հետազոտության ընթացքում կիրառվել են միայն բարձր մաքրությամբ նյութեր: Օգտագործվել է «USP» ստանդարտ նմուշի ասպիրին և «Grupo Uriach, Spain» արտադրության տրիֆլուզալ: Ուսումնասիրելով նմանատիպ փորձարարական հետազոտություններում որպես հակաագրեգանտ ասպիրինի կամ տրիֆլուզալի կիրառման դեղաչափերը՝ երկու դեպքում էլ ընտրվել է 30 մգ/կգ դեղաչափը:

ԳԼՈՒԽ 3.

ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ԱՐԴՅՈՒՆՔՆԵՐԸ ԵՎ ԴՐԱՆՑ ՔՆՆԱՐԿՈՒՄԸ

3.1 Տրիֆլուզալի ազդեցությունը գլխուղեղի արյունամատակարարման վրա

3.1.1 Գլխուղեղի արյունամատակարարման խանգարման պայմաններում տրիֆլուզալի ազդեցությունը ուղեղային արյան շրջանառության վրա

Իշեմիկ կաթվածի երկրորդային կանխարգելման, ինչպես նաև բուժման գործընթացում հակաագրեգանտները ունեն ապացուցված արդյունավետություն և առանցքային դեր (Alberts M.J., 2011): Կաթվածով կամ անցողիկ իշեմիկ գրոհով հիվանդների մոտ երկրորդային անոթային պատահարների կանխարգելման նպատակով միջազգային տարբեր առողջապահական կազմակերպությունների կողմից հիմնականում առաջարկվում է ասպիրինի, կլոպիդոգրելի կամ ասպիրին և դիպիրիդամոլ համակցման կիրառումը (Kernan W.N., Ovbiagele B., 2014): Հակաագրեգանտային թերապիան կաթվածի, սրտամկանի ինֆարկտի կամ մահվան հարաբերական վտանգը նվազեցնում է մոտ 22%-ով: Ասպիրինի՝ երկրորդային կանխարգելման նպատակով ամենալայն կիրառում ստացած հակաագրեգանտի դեպքում հարաբերական ռիսկի նվազումը կազմում է ընդամենը 15-20% (Antithrombotic Trialists' Collaboration, 2002): Ավելին՝ երկրորդային կաթվածի դեպքերի ավելի քան 1/2-ը գրանցվում է արդեն իսկ հակաագրեգանտային թերապիա ստացող հիվանդների մոտ (John S., Katzan I, 2015):

Այսպիսով՝ բավականին հաճախ, չնայած երկրորդային կանխարգելմանն ուղղված հակաագրեգանտային թերապիային, շարունակվում են գրանցվել թրոմբոտիկ պատահարներ, ինչը նույնիսկ ձևակերպվում է որպես հակաագրեգանտային թերապիայի ձախողում: Նշված խնդիրը մեծ հետաքրքրություն է ներկայացնում: Որպես այս երևույթի բացատրություն՝ հիմնականում մատնանշվում է կաթվածի բարդ ծագումնաբանությունը, առանձին հակաագրեգանտների նկատմամբ հնարավոր դիմակայունությունը, աթերոսկլերոտիկ ախտահարումների դեպքում թրոմբագոյացման հավանա-

կանության բարձրացումը, թրոմբոցիտների ագրեգացիոն հատկության անբավարար ընկճումը (Hankey G.J., Eikelboom J.W. 2006; John S., Katzan I., 2015):

Հակաագրեգանտային բուժման հնարավոր անհաջողությունների ուսումնա-սիրման ենթատեքստում կարևոր է հաշվի առնել նաև հակաագրեգանտների ուղղակի ազդեցությունը ուղեղային արյան շրջանառության վրա: Հայտնի փաստ է, որ հետկաթվածային շրջանում գլխուղեղում նվազած արյունահոսքը զուգորդվում է կրկնակի կաթվածի (Meyer J.S. et al., 1984; Kuge et al. 2001; Shimosegawa et al., 2005) և դեմենցիայի զարգացման բարձր վտանգով (Mochizuki Y. et al., 1998, Mori S et al., 1994): Այդ իսկ պատճառով հետկաթվածային շրջանում հնարավորինս խուսափում են այնպիսի միջոցառումներից, որոնք կարող են բացասաբար անդրադառնալ գլխուղեղի արյունամատակարարման կամ արյան շրջանառության վրա, և արդյունավետ բուժման գրավական է հանդիսանում ուղեղային հյուսվածքում միկրոշրջանառության վերականգնումը (Zhang L. et al., 2012; Terasaki et al., 2014): Ավելին, հայտնի է, որ շատ դեղերի նոտորոպ և նյարդապաշտպան հատկությունները հիմնավորվում են նաև ուղեղային արյան շրջանառության վրա ունեցած բարենպաստ ազդեցությամբ (Sutherland et al., 2011): Եվ հակառակը, փորձարարական մակարդակում բարձր նյարդապաշտպան արդյունավետություն ցուցաբերած որոշ միացությունների ձախողումը կլինիկայում, մի շարք այլ հիմնավորումներից զատ, պատճառաբանվում է նաև նրանով, որ դրանց ազդեցությունը չի ուղեկցվում գլխուղեղի արյունամատակարարման բարելավմամբ (Feuerstein G.Z. et al., 2008; O'Collins V.E. et al., 2006):

Մի շարք հետազոտություններ արձանագրել են ասպիրինի ոչ բարենպաստ ազդեցությունը ՌԻԱՇ-ի վրա: Գրանցվել է ասպիրինի ազդեցությամբ առնետների գլխուղեղի տարբեր կառույցներում արյունահոսքի անկում թե՛ նորմալ և թե՛ խանգարված արյունամատակարարման պայմաններում (Bendar M.M. and Gross C.E., 1999; Johkura K. et al., 2012; Sakurai H. et al., 2013): Ասպիրինի ազդեցությամբ ՈւԱՇ-ի վատթարացման մեխանիզմները ամբողջությամբ պարզաբանված չեն: Հեղինակների մեկնաբանմամբ՝ այս ազդեցության հիմքում ընկած է ասպիրինի, թեկուզև հակաագրեգանտ դեղաչափով, բացասական ազդեցությունը էնդոթելիալ NO-ի և Pgi₂-ի սինթեզի և ձերբազատման վրա, ինչը կարող է բերել անոթային տոնուսը կարգավորող գործոնների միջև հավասարակշռության խախտմանը՝ նվազեցնելով ուղեղային արյու-

նահուսքը: Բացի այդ՝ արձանագրվել է, որ իշեմիայի պայմաններում ասպիրինը ընկճում է գլխուղեղում ընթացող ադապտիվ և դեղերով խթանված անգիոգենեզը, կոլատերալների ձևավորումը (Dulesner A. et al, 2012): Այս ամենը կարող է սահմանափակել ուղեղ-անոթային պատահարների կանխարգելման գործում ասպիրինի կիրառման արդյունավետությունը:

Ասպիրինի նշված թերությունները մեղմելու և հակաազդեգանտ թերապիայի արդյունավետությունը բարձրացնելու նպատակով հաճախ առաջարկվում են տարբեր համակցումներ, ինչպես նաև ակտիվ հետազոտությունների առանցքում են մնում այլ, համեմատաբար նոր հակաազդեգանտները (Alberts M.J. 2011; Capodanno D. et al., 2013):

Այս առումով կարևորվում է տրիֆլուզալի և ասպիրինի համեմատությունը ըստ ՈւԱՇ-ի վրա ունեցած ազդեցության, ինչը հիմք հանդիսացավ գնահատելու գլխուղեղի արյունամատակարարման խանգարման պայմաններում տրիֆլուզալի ներգործությամբ առնետների գլխուղեղի տեղային արյան շրջանառության փոփոխությունները և համեմատելու ասպիրինի համապատասխան ազդեցության հետ:

Գլխուղեղի արյունամատակարարման խանգարումն առաջացել է լայն կիրառում ստացած միակողմանի ընդհանուր քնային զարկերակի (ԸՔԶ) կապումով, որը գլխուղեղի իշեմիկ խանգարումների մոդելավորման և ուղեղ-անոթային ադապտացիոն գործընթացների ուսումնասիրման ճանաչված մեթոդներից է (Laas R. and Igloffstein J., 1983; Mendelow A.D. et al., 1984; Ma Y., 2016):

Ապացուցված է, որ ինչպես և ախտաբանական վիճակներում (Peterson E.C. et al. 2011), այնպես էլ քներակներից մեկի կապման պարագայում հակադիրը ռեֆլեկտոր լայնացման է ենթարկվում, և դրանում արյունահոսքը ուժեղանում է (Александрин В.В. и соавт., 2006): Չնայած ակտիվանում են նաև ուղեղային հյուսվածքում արյան շրջանառությունը կարգավորող համակարգերը՝ պահպանելով տվյալ կիսագնդում արյան շրջանառությունը կրիտիկականից բարձր, սակայն վերջինս մնում է ելակետայինից ցածր մակարդակում (Omae T. et al., 2000): Այսպես՝ փորձարարական կենդանիների (առնետներ, կատուներ) մոտ միակողմանի քներակի կապումը ուղեկցվում է արյունահոսքի հավաստի նվազմամբ թե՛ իսպիլատերալ, թե՛ կոնտրալատերալ

կիսագնդերում (Ley G.D. et al., 1985), որն առավել արտահայտված է առաջին 24 ժամվա ընթացքում (Mendelow A.D. et al., 1984):

Ինչպես ցույց տվեցին կատարված փորձերը, ձախ ԸՔՁ-ի կապումը ուղեկցվում է առնետների գլխուղեղի ձախ կիսագնդի կեղևային միկրոշրջանառության վատթարացմամբ: Այսպես՝ ԸՔՁ-ի կապումից անմիջապես հետո (n=19) իսպիլատերալ կիսագնդի գազաթային հատվածում գրանցվել է գլխուղեղի տեղային արյունահոսքի նվազում, որը կայուն արժեքներ է ընդունել 20-30 րոպաների հետո և միջինում կազմել է նախնական արյունահոսքի $61,63 \pm 9,77\%$ -ը ($p < 0,01$)՝ նվազելով շուրջ 38,36%-ով:

Աղյուսակ 3.1.1.

Ընդհանուր քնային զարկերակի (ԸՔՁ) կապման պայմաններում գլխուղեղի իսպիլատերալ կիսագնդում տեղային արյան շրջանառության (ԳՏԱՇ) փոփոխությունը ֆիզիոլոգիայի ներմուծումից հետո ($M \pm SD$, n=6).

ԳՏԱՇ-ի փոփոխությունը		
ԸՔՁ-ի կապումից հետո		$60,82 \pm 10,08\%^*$
Ներարկումից հետո	5ր.	$57,31 \pm 9,87\%$
	10ր.	$52,91 \pm 8,85\%^{**}$
	20ր.	$54,90 \pm 6,97\%^{**}$
	30ր.	$56,08 \pm 5,80\%$
	45ր.	$57,25 \pm 4,98\%$

* $p < 0,05$ ' համեմատելային արյունահոսքի

** $p < 0,05$ ' համեմատել ԸՔՁ-ի կապումով արյունահոսքի

Փորձարարական առաջին խմբում (n=6) ԸՔՁ-ի կապումից 30 րոպե անց կատարվել է 30 մգ/կգ դեղաչափով ասպիրինի ն/ո ներմուծում, ինչը խորացրել է գլխուղեղի տեղային արյունահոսքի խափանումը: Այսպես՝ նշված խմբում ձախ ԸՔՁ-ի կապումից հետո առնետների գլխուղեղի կեղևային շերտում արյունահոսքի արագությունը նվազել է և կազմել սկզբնական արյունահոսքի $61,74 \pm 9,78\%$ -ը ($p < 0,01$): Այս պայմաններում

ասպիրինի ներարկումից հետո 30 րոպե շարունակվել է արյունահոսքի հավաստի վատթարացումը՝ 30-րդ րոպեին կազմելով սկզբնական արյունահոսքի $51,62 \pm 9,14\%$ -ը, որից հետո՝ մինչև դիտարկման ավարտը, արյունահոսքի էական փոփոխություններ հիմնականում չեն գրանցվել: Տեղային արյունահոսքը ասպիրինի ներմուծումից հետո՝ 45-րդ րոպեին, կազմել է նախնական արյունահոսքի $52,13 \pm 9,18\%$ -ը: Այս տվյալները վկայում են, որ ասպիրինը նվազեցնում է առնետների ԳՏԱՇ-ը $15,67 \pm 4,20\%$ -ով ($p < 0,01$)՝ համեմատ ԸՔՁ-ի կապումից հետո գրանցված արյունահոսքի (աղյուսակ 3.1.2):

Աղյուսակ 3.1.2.

Ընդհանուր քնային զարկերակի (ԸՔՁ) կապման պայմաններում գլխուղեղի իպսիլատերալ կիսագնդում տեղային արյան շրջանառության (ԳՏԱՇ) փոփոխությունը ասպիրինի ներմուծումից հետո ($M \pm SD$, $n=6$).

ԳՏԱՇ-ի փոփոխությունը		
ԸՔՁ-ի կապումից հետո		$61,74 \pm 9,78\%^*$
Ներարկումից հետո	5ր.	$56,05 \pm 12,14\%^{**}$
	10ր.	$55,12 \pm 6,03\%^{**}$
	20ր.	$51,80 \pm 8,26\%^{**}$
	30ր.	$51,62 \pm 9,14\%^{**}$
	45ր.	$52,13 \pm 9,18\%^{**}$

* $p < 0,05$ ՝ համեմատելային արյունահոսքի

** $p < 0,05$ ՝ համեմատել ԸՔՁ-ի կապումով արյունահոսքի

Նմանատիպ պատկեր է արձանագրվել նաև Bednar M.M. et al. (1999) խմբի կողմից իրականացված հետազոտության արդյունքում: Այս աշխատության հեղինակները ուսումնասիրել են 20 մգ/կգ դեղաչափով ասպիրինի միանգամյա ներերակային ներմուծման ազդեցությունը առնետների ուղեղային արյան հոսքի վրա: Էլեկտրոդային մեթոդով իրականացված հետազոտության տվյալների արդյունքում պարզվել է, որ

անգամ նորմայի պայմաններում ասպիրինի ազդեցությամբ նկատվում է ուղեղային արյունահոսքի հավաստի նվազում մոտ 20%-ով: Ասպիրինի կիրառմամբ գլխուղեղի մեծ կիսագնդերում արյունահոսքի որոշակի նվազում է գրանցվել նաև կլինիկական հետազոտություններում (Johkura K. et al., 2012; Sakurai H. et al., 2013):

Աղյուսակ 3.1.3.

Ընդհանուր քնային զարկերակի (ԸՔՁ) կապման պայմաններում գլխուղեղի իպսիլատերալ կիսագնդում տեղային արյան շրջանառության (ԳՏԱՇ) փոփոխությունը տրիֆլուզալի ներմուծումից հետո (M±SD, n=7).

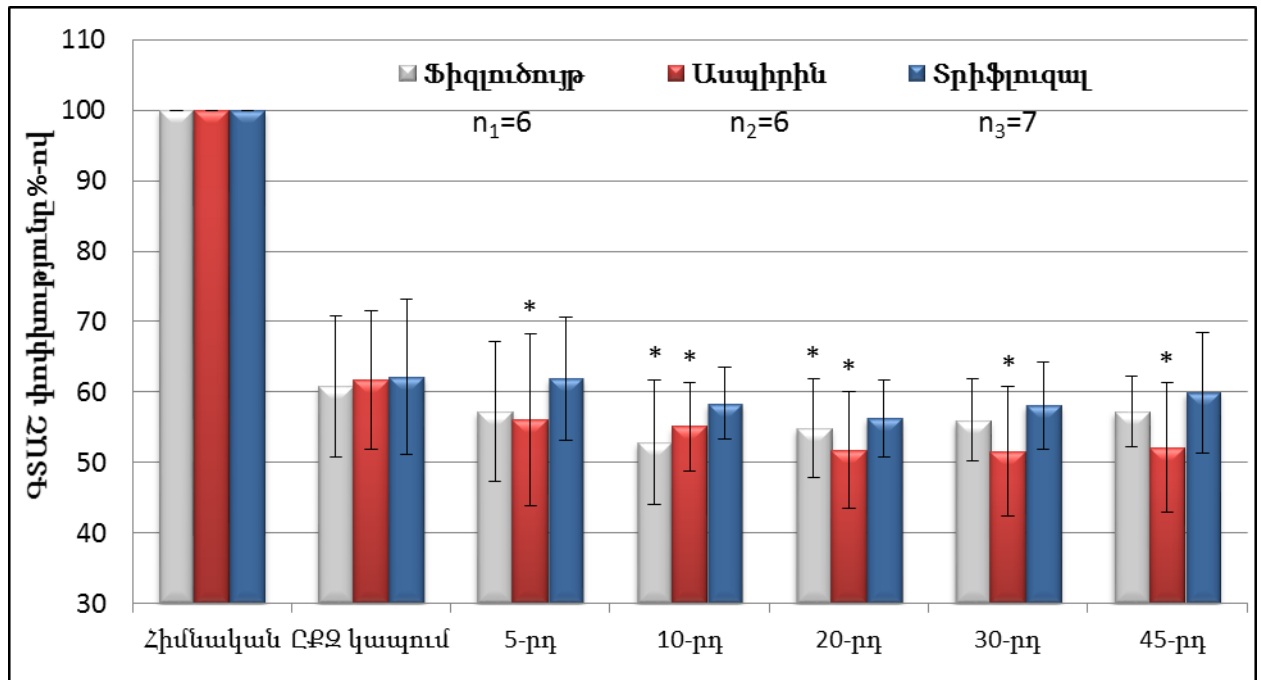
ԳՏԱՇ-ի փոփոխությունը		
ԸՔՁ-ի կապումից հետո		62,24±11,01%*
Ներարկումից հետո	5ր.	61,96±8,71%
	10ր.	58,42±5,03%
	20ր.	56,32±5,42%
	30ր.	58,13±6,17%
	45ր.	59,97±8,55%

* $p < 0,05$ ' համեմատելային արյունահոսքի

** $p < 0,05$ ' համեմատել ԸՔՁ-ի կապումով արյունահոսքի

Փորձերի հաջորդ շարքում ուսումնասիրվել է գլխուղեղի արյան շրջանառության խանգարման պայմաններում նույն դեղաչափով տրիֆլուզալի ներմուծման ազդեցությունը, որի արդյունքները վկայեցին, որ կենդանիների մոտ գլխուղեղի տեղային արյունահոսքի հավելյալ վատթարացում պրեպարատի ներմուծումից գրեթե չի նկատվում: Այս խմբում առնետների (n=7) ձախ ԸՔՁ-ի կապման արդյունքում կեղևային շերտում նվազած արյունահոսքը կազմել է սկզբնական արյունահոսքի 62,24±11,01%-ը: Տրիֆլուզալի 30մգ/կգ դեղաչափով ներորովայնային ներարկումից հետո՝ 20 րոպեի ընթացքում, նկատվել է արյունահոսքի որոշակի անկում՝ նվազագույնը կազմելով սկզբնականի 56,32±5,42%-ը, որից հետո արյունահոսքը սկսել է բարձրանալ և 45-րդ րոպեին

միջինում կազմել է սկզբնական արյունահոսքի $59,97 \pm 8,55\%$ -ը՝ գրեթե չտարբերվելով ԸԲԶ-ի կապումից հետո ընդունած արժեքից (աղյուսակ 3.1.3):



Նկար 3.1.1. Տրիֆլուզալի և ասպիրինի ազդեցությունը գլխուղեղի տեղային արյան շրջանառության (ԳՏԱՇ) վրա արտահայտված %-ով ($M \pm SD$, $*p < 0,05$ ' համեմատ ԸԲԶ-ի կապումից հետո արյունահոսքի)

Նույն պայմաններում ֆիզլուծույթի ներարկման արդյունքում գրանցվում են առնետների ($n=6$) գլխուղեղի տեղային արյունահոսքի նմանատիպ փոփոխություններ (աղյուսակ 3.1.1): Սակայն ուշադրության է արժանի այն փաստը, որ ներարկումից հետո՝ առաջին 10 րոպեի ընթացքում, թե՛ ասպիրինը, թե՛ ֆիզլուծույթը բերում են գլխուղեղի տեղային արյունահոսքի իջեցման գրեթե միևնույն չափով, մինչդեռ տրիֆլուզալի ներարկումը չի ուղեկցվում նմանատիպ փոփոխությամբ: Ավելին, եթե ասպիրինը շարունակում է իջեցնել արյունահոսքը՝ պահպանելով այն ցածր մակարդակի վրա ավելի քան 45 րոպեի ընթացքում, ապա տրիֆլուզալի դեպքում, 20-րդ րոպեից սկսած, նկատվում է արյունահոսքի բարձրացում, և նույնիսկ 45-րդ րոպեին տրիֆլուզալ ստացած առնետների մոտ գրանցված արյունահոսքը գերազանցում է ֆիզլուծույթ ստացած կենդանիների մոտ գրանցված ցուցանիշը (նկար 3.1.1):

Այսպիսով՝ ստացված տվյալները մատնանշում են, որ տրիֆլուզալը, ի համեմատ ասպիրինի, չի խորացնում ուղեղի արյան շրջանառության իշեմիկ խանգարումը: Նշված փաստարկը հավանաբար պայմանավորված է տրիֆլուզալի ազդեցության մեխանիզմների առանձնահատկություններով, մասնավորապես էնդոթելիալ NO սինթեզի խթանմամբ (Sánchez de Miguel L. et al., 2000) և թրոմբոցիտար ՑՕԳ-ի նկատմամբ ավելի մեծ խնամակցությամբ (De La Cruz JP et al., 1992): Բացի այդ՝ գրանցված փաստի մեկնաբանման և պարզաբանման համար կարելի է հիմնվել նաև տրիֆլուզալի թրոմբոցիտներում ֆոսֆոդիէսթերազի ակտիվությունը ընկճելու հատկության վրա (McNeely W. et al., 1998):

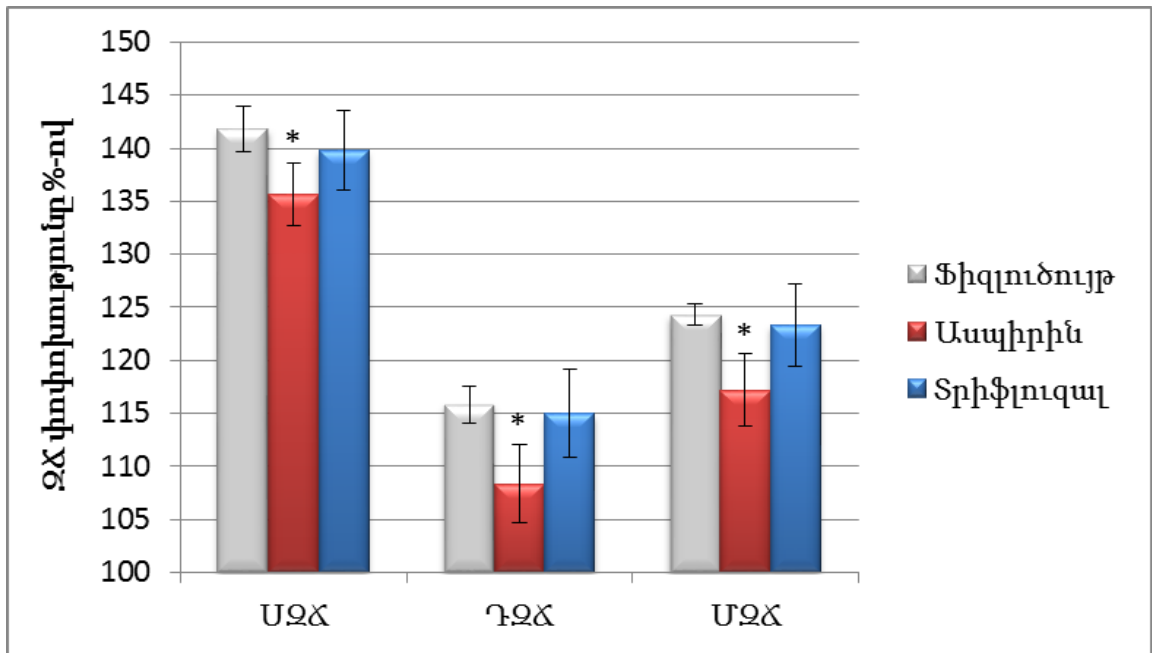
Ստացված տվյալները կարող են ապացուցողական հիմք հանդիսանալ՝ ճանաչելու տրիֆլուզալը որպես այլընտրանքային միջոց՝ ուղեղային արյան շրջանառության խանգարումների հակաազդեգանտային բուժման նպատակով ասպիրինի նվազ արդյունավետության դեպքում:

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

Տրիֆլուզալի ուղեղ-անոթային ակտիվության ամբողջական ուսումնասիրման նպատակով կարևորվեց նաև զարկերակային ճնշման վրա վերջինիս ունեցած ազդեցության ուսումնասիրումը:

Ինչպես հայտնի է, զարկերակային և, հետևաբար, պերֆուզիոն ճնշման տատանումների որոշակի տիրույթում, ի հաշիվ ինքնակարգավորման մեխանիզմների, գլխուղեղում արյունահոսքը պահպանվում է հարաբերականորեն հաստատուն (Berne R.M. et al., 1981): Սակայն այդ տիրույթի վերին և ստորին սահմաններից դուրս ինքնակարգավորման մեխանիզմները խախտվում են, և գլխուղեղի արյունահոսքի կախումը միջին զարկերակային ճնշումից ստանում է գծային բնույթ (Osol G. et al. 2002; Cipolla M.J. and Osol G., 1998): Այսպիսով՝ կախված գլխուղեղի արյան շրջանառության կոմպենսատոր մեխանիզմների ելակետային վիճակից՝ ԶԾ-ի փոփոխությունը կարող է արտահայտված ազդեցություն ունենալ ուղեղային արյան շրջանառության վրա (Phillips S.J. and Whisnatan J.P., 1992):

Հաշվի առնելով վերոնշյալը, ինչպես նաև ասպիրինի զարկերակային ճնշման վրա ունեցած ազդեցության վերաբերյալ կատարված բազմաթիվ հետազոտությունները (Hermida R.C. et al., 2005; Bonten T.N. et al., 2015)՝ ուսումնասիրվել է տրիֆլուզալի (30մգ/կգ, ն/ո) ներմուծման անմիջական ազդեցությունը առնետների համակարգային զարկերակային ճնշման և սրտի կծկման հաճախականության վրա՝ համեմատելով ասպիրինի նմանատիպ ազդեցության հետ:



Նկար 3.1.2. Տրիֆլուզալի և ասպիրինի ազդեցությունը զարկերակային ճնշման միջին արժեքի վրա, արտահայտված մմ ս.ս.-ով
($M \pm SD$, $\Sigma n=18$, * $p < 0,05$ համեմատ ֆիզլուծույթ ստացած խմբի)

Հափումները կատարվել են վալիդացված և լայն կիրառում ստացած «Tail-cuff» կամ «Պոչ-մանժետ» ոչ ինվազիվ մեթոդով, որը թույլ է տալիս իրականացնել զարկերակային ճնշման բաղադրիչների (սիստոլիկ, դիաստոլիկ, միջին) բազմակի և հաջորդական ավտոմատացված չափումներ՝ առանց անզգայացման (Balkaya M., Enders M., 2010): Զարկերակային ճնշման վրա տրիֆլուզալի և ասպիրինի ազդեցությունը գրանցելու համար չափվել է յուրաքանչյուր առնետի մեկնարկային, ինչպես նաև ֆիզլուծույթի, ասպիրինի և տրիֆլուզալի ներարկումից հետո ԶՃ-ը հաջորդող 90 րոպեների

ընթացքում: Մշտադիտարկման տևողությունը, պատրաստուկների ներմուծման ուղին և դեղաչափավորումը ընտրվել է ըստ տեղային ՈԻԱՇ-ի որոշման ընթացակարգի:

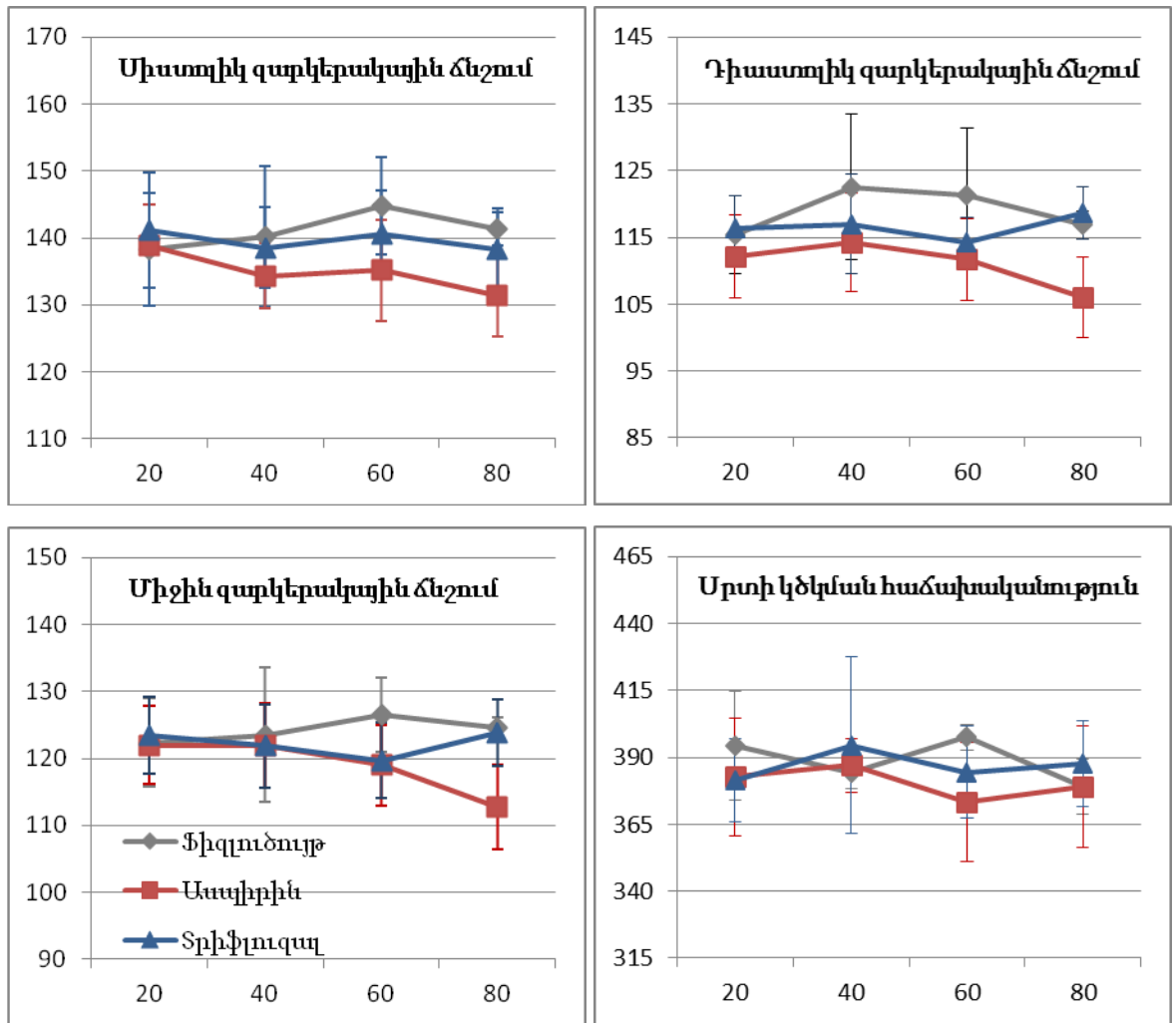
Իրականացված չափագրումների արդյունքում արձանագրվեց, որ տրիֆլուզալի և ֆիզլուծոյթի ն/ո ներարկումը՝ դիտարկված ամբողջ ժամանակահատվածի համար, չի ուղեկցվել ՋՃ-ի բաղադրիչների վիճակագրորեն հավաստի փոփոխություններով: Իսկ ինչ վերաբերում է ասպիրինին, վերջինիս ն/ո ներարկման դեպքում գրանցվել է նշված ցուցանիշների որոշակի անկում (նկար 3.1.3):

Այսպես՝ ասպիրինի ն/ո ներարկումից հետո գրանցվել է առնետների ($n=6$) ՋՃ-ի բաղադրիչների դիտարկվող ամբողջ ժամանակահատվածի միջին արժեքների հավաստի նվազում՝ ի համեմատ գրանցված ելային արժեքների ($p<0,05$): Ավելին՝ ԴՋՃ-ի և ՄՋՃ-ի պարագայում հավաստի տարբերություն է արձանագրվել նաև ֆիզլուծոյթի ն/ո ներարկումից հետո 90 րոպեների ընթացքում գրանցված միջին արժեքների համեմատությամբ: ՄՋՃ-ը ելային՝ $141,97\pm 1,39$ մմ/սս, արժեքից նվազել է մինչև $135,66\pm 2,94$ մմ/սս, ԴՋՃ-ը ելային՝ $117,08\pm 5,14$ մմ/սս, արժեքից նվազել է մինչև $108,33\pm 3,66$ մմ/սս, իսկ ՄՋՃ-ը ելային՝ $125,38\pm 3,62$ մմ/սս, արժեքից նվազել և կազմել է $117,16\pm 3,4$ մմ/սս (նկար 3.1.2.):

Տրիֆլուզալի ներորովայնային ներարկման արդյունքում գրանցվել է առնետների զարկերակային ճնշման բաղադրիչների աննշան, ոչ հավաստի փոփոխություն ($p>0,05$): ՄՋՃ-ը սկզբնական՝ $141,96\pm 1,63$ մմ/սս, արժեքից նվազել է մինչև $139,8\pm 3,76$ մմ/սս, ԴՋՃ-ը սկզբնական՝ $116,55\pm 6,25$ մմ/սս, արժեքից նվազել է մինչև $115\pm 4,09$ մմ/սս, իսկ ՄՋՃ-ը նվազել է $124,86\pm 4,43$ մմ/սս-ից մինչև $123,33\pm 3,88$ մմ/սս (նկար 3.1.2.):

Համապատասխան ծավալով ֆիզլուծոյթի ներորովայնային ներարկումից հետո առնետների ($n=6$) ՋՃ-ի բաղադրիչների փոփոխություններ չեն գրանցվել՝ սիստոլիկ, դիաստոլիկ և միջին ճնշումները մնացել են գրեթե անփոփոխ ($p>0,05$):

Ներկայացված արդյունքները վկայում են, որ, ի տարբերություն ասպիրինի, տրիֆլուզալի կիրառումը չի ուղեկցվում առնետների ՋՃ-ի հավաստի փոփոխություններով:



Նկար 3.1.3. Տրիֆլուզալի, սասփրինի և ֆիզլուծույթի ազդեցությամբ զարկերակային ճնշման փոփոխությունների դինամիկան, արտահայտված մմ ս.ս.-ով ($\Sigma n=18, M \pm SD$)

Հակաազդեգանտ դեղաչափով սասփրինի՝ զարկերակային ճնշման վրա ցուցաբերած ազդեցությունը, ինչը արձանագրվել է նաև մի շարք կլինիկական հետազոտություններում (Hermida R.C. et al., 2009), իշեմիկ կաթվածի բուժման և կանխարգելման համար միանշանակ չէ, և կարելի է դիտարկել երկու տարբեր տեսանկյուններից: Առաջինը՝ որպես որոշակի դրական ազդեցություն, երբ կիրառվում է կաթվածից հետո՝ համեմատաբար ուշ ժամկետներում, քանի որ այս փուլում կաթվածի երկրորդային կանխարգելման նպատակով բուժման ստանդարտ ուղեցույցներում կարևորվում է հակահիպերտենզիվ թերապիան (McManus M. and Liebeskind D.S., 2016): Երկրորդը՝ որպես բացասական ազդեցություն, երբ կիրառվում է իշեմիկ կաթվածին հաջորդող 24-72 ժամվա ընթացքում, քանի որ գլխուղեղի իշեմիկ

Օկաթվածից անմիջապես հետո ուղեղային արյան շրջանառության կարգավորման մեխանիզմների խանգարման պայմաններում արյունահոսքը ուղղակի կախում է ստանում միջին զարկերակային ճնշումից: Այդ պատճառով՝ հետկաթվածային վաղ շրջանում ՋՃ-ի իջեցումը ցանկալի չէ. այն կարող է երկարաձգել և/կամ խորացնել իշեմիկ ախտահարումը (Hong K.S. 2017):

Այս առումով՝ ստացված տվյալները հիմնավորում են տրիֆլուզալի կիրառման անվտանգությունը կաթվածի ժամանակ՝ հաշվի առնելով վերջինիս կիրառման պայմաններում ուղեղային արյան շրջանառության և զարկերակային ճնշման վրա անբարենպաստ ազդեցության բացակայությունը՝ ի տարբերություն այլ հակաագրեգանտների (Bendar M.M. and Gross C.E., 1999; Johkura K. et al., 2012; Sakurai H. et al., 2013):

3.1.3. Գլխուղեղի կեղևի մազանոթային ցանցի բնութագիրը ուղեղի արյան շրջանառության խանգարման պայմաններում՝ տրիֆլուզալի և ասպիրինի ազդեցությամբ

Ինչպես հայտնի է, թե՛ նորմալ, թե՛ ախտաբանական վիճակներում մազանոթային ցանցի բնութագիրը, հատկապես էնդոթելի ֆունկցիոնալ վիճակը, որոշիչ գործոն է ուղեղային հյուսվածքի նյութափոխանակության և արյունամատակարարման կարգավորման գործում (Østergaard L. et al. 2013; Peterson E.C. et al. 2011; Jespersen S.N. and Østergaard L., 2012):

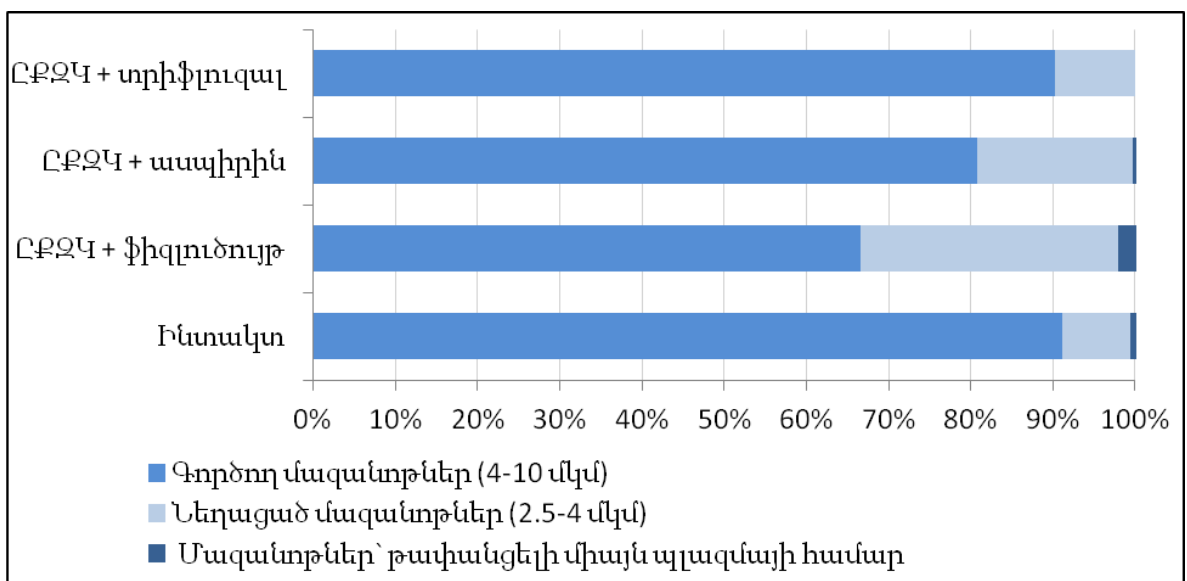
Այս առումով՝ ուղեղային արյան շրջանառության (ՈԻԱՇ) խանգարումների դեղաբանական շտկման արդյունավետության գնահատման հարցում մեծ նշանակություն է տրվում մազանոթային հունի փոփոխությունների դիտարկմանը:

Հիմք ընդունելով նախորդող հետազոտությունների արդյունքները, որոնք վկայում են տրիֆլուզալի՝ ՋՃ-ի և ՈԻԱՇ-ի հանդեպ ցուցաբերած որոշ առավելությունների մասին՝ համեմատ ասպիրինի, և հաշվի առնելով տրիֆլուզալի հակա-ագրեգանտային ազդեցության մեխանիզմում էնդոթելիալ գործոնների մասնակցությունը (González-Correa JA and De La Cruz JP., 2006), ինչպես նաև դրա ֆարմակոկինետիկ առանձնահատկությունները, ներառյալ ԱՈԻՊ-ով թափանցող մետաբոլիտի առաջացու-

մը, գնահատվել է ԸՔԶ-ի կապամամբ հարուցված իշեմիայի պայմաններում տրիֆլուզալի և ասպիրինի ազդեցությունը գլխուղեղի կեղևի մազանոթային ցանցի վրա:

Այս հետազոտության համար նախապես երեք խմբերի բաժանված առնետներին ձախ ընդհանուր քնային զարկերակի կապումից 30 րոպե անց ներորովայնային ներմուծման եղանակով տրվել է համապատասխանաբար ասպիրին (n=4), տրիֆլուզալ (n=4) կամ ֆիզլուծույթ (n=4), որից մեկ ժամ հետո կենդանիները գլխատվել են: Ուղեղային հյուսվածքի հետագա մշակումը և մազանոթային ցանցի որոշումը կատարվել է ըստ կայցիում ադենոզինեոֆոսֆատային մեթոդի (Чилингарян А.Н., 1977): Դիտարկված 153 դաշտերում միկրոցիրկուլյատոր հունի գնահատման համար որոշվել է մազանոթների միջին տրամագիծը, ինչպես նաև բաշխումը ըստ տրամագծի՝ գործող (4-10մկմ), նեղացած (2,5-4մկմ), թափանցելի միայն պլազմայի համար (<2,5մկմ):

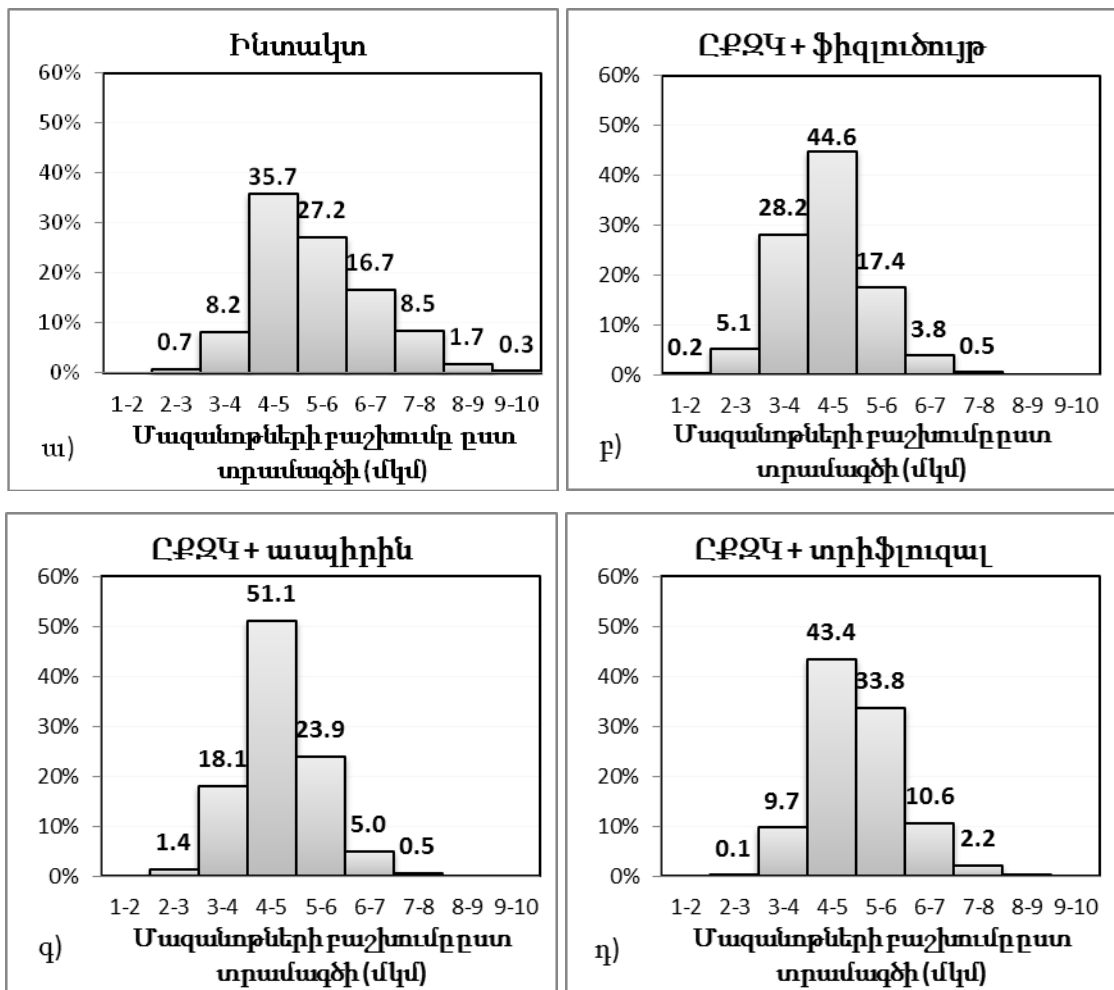
Իրականացված հետազոտության արդյունքում արձանագրվեց, որ ԸՔԶ-ի կապման պայմաններում թե՛ ասպիրինի և թե՛ տրիֆլուզալի կիրառումը փոխում են գլխուղեղի կեղևային շերտի մազանոթային ցանցի հիմնական բնութագրերը:



Նկար 3.1.4. Գործող, նեղացած և միայն պլազմայի համար թափանցելի մազանոթների տոկոսային հարաբերությունը համապատասխան խմբերում

Այսպես՝ ինտակտ խմբում, ինչպես վկայում են ստացված արդյունքները, առնետների գլխուղեղի կեղևային շերտում հիմնական մաս են կազմում գործող մազանոթները (91,16%), որոնց միջին տրամագիծը տատանվում է $5,55 \pm 1,06$ մկմ

միջակայքում (նկ. 3.1.4): Ավելի փոքրաթիվ են նեղացած մազանոթները (8,16%), իսկ պայմանականորեն չգործող մազանոթները (անցանելի միայն պլազմայի համար) հանդիպում են խիստ հազվադեպ (0,68%):



Նկար 3.1.5. Գլխուղեղի կեղևային շերտի մազանոթների բաշխումը ըստ տրամագծի՝ արտահայտված տոկոսներով՝ ինտակտ խմբում (ա), ընդհանուր քնային զարկերակի կապումից հետո (բ), նույն պայմաններում ներորովայնային 30 մգ/կգ ասպիրինի (գ) կամ տրիֆլուզալի (դ) ներմուծումից հետո

Հսկիչ խմբի կենդանիների ուղեղային հյուսվածքից ստացված կտրվածքների ուսումնասիրության արդյունքում արձանագրվեց, որ ԸՔԶ-ի կապումը բերում է գլխուղեղի իպսիլատերալ կիսագնդի կեղևի մազանոթային ցանցի արտահայտված փոփոխությունների: Այսպես՝ ուսումնասիրվող մոդելում արյան շրջանառության խախտումը ուղեկցվում է ինչպես բոլոր, այնպես էլ միայն գործող մազանոթների միջին տրամագծի հավաստի նվազեցմամբ՝ համապատասխանաբար 17,2%-ով ($5,38 \pm 1,15$ -ից մինչև

4,39±0,87 մկմ) և 12,6%-ով (5,55±1,06-ից մինչև 4,85±0,65 մկմ)՝ ինտակտ խմբի համեմատ (աղյուսակ 3.1.4):

Իշեմիկ փոփոխությունների մասին են խոսում նաև գործող մազանոթների քանակի կրճատումը (91,16%-ից մինչև 66,50%), նեղացած մազանոթների (8,16%-ից մինչև 31,33%) և 2,5 մկմ-ից փոքր տրամագիծ ունեցող մազանոթների (0,68%-ից մինչև 2,17%) քանակի ավելացումը ինտակտ խմբի համեմատ (նկ. 3.1.4): Համանման փոփոխություններ են գրանցվել նաև ըստ տրամագծի մազանոթների բաշխումը դիտարկելիս. կտրուկ կրճատվել են 6-7 և 7-8 մկմ տրամագիծ ունեցող մազանոթների թիվը՝ համապատասխանաբար կազմելով ընդհանուր թվի 3,8% և 0,5%,-ը, իսկ ավելի մեծ մազանոթներ դիտարկված դաշտերում չեն հայտնաբերվել (նկ. 3.1.5, բ):

Աղյուսակ 3.1.4.

Ընդհանուր քնային զարկերակի կապման (ԸՔՁԿ) պայմաններում ասպիրինի և տրիֆլուզալի ազդեցությունը գլխուղեղի կեղևային շերտի մազանոթների տրամագծի վրա: Մազանոթների տրամագծերը (d) արտահայտված են միկրոմետրերով (M±SD)

Մազանոթներ	Ինտակտ n ₁ =2194	ԸՔՁԿ n ₂ =2708	ԸՔՁԿ+ասպիրին n ₃ =2044	ԸՔՁԿ+տրիֆլուզալ n ₄ =2694
Գործող	5,55±1,06	4,85±0,65 ¹	4,9±0,64 ¹	5,16±0,77 ^{1,2,3}
Նեղացած	3,73±0,19	3,5±0,36	3,62±0,31	3,71±0,24 ^{2,3}
d < 2,5 մկմ	2,41±0,01	2,29 ±0,16	2,35±0,13	0
Բոլոր	5,38±1,15	4,39±0,87 ¹	4,64±0,78 ^{1,2}	5,02±0,85 ^{1,2,3}

n₁, n₂, n₃, n₄՝ չափված անոթների ընդհանուր թիվը

¹ p < 0,05՝ համեմատ ինտակտ խմբի, ² p < 0,05՝ համեմատ ԸՔՁԿ խմբի,

³ p < 0,05՝ համեմատ ԸՔՁԿ+ասպիրին խմբի

Նկարագրված փոփոխությունները, որոնք գրանցվել են նաև մի շարք այլ հետազոտողների կողմից (Taguchi Y. et al. 2004; Баласанян М.Г. и соавт. 2015), համահունչ են ընդունված մոտեցմանը, ըստ որի մազանոթները, չունենալով հարթ մկանային շերտ, զուրկ են ինքնուրույն կծկման կամ թուլացման հնարավորութ-

յուններից, և դրանց տրամագծի կարգավորումը հանդիսանում է պասիվ պրոցես՝ կախված մի շարք գործոններից, ինչպիսիք են՝ ավելի խոշոր անոթների տոնուսի փոփոխությունները, իշեմիայով պայմանավորված մազանոթների էնդոթելիալ բջիջների և հարակից աստրոցիտների այտուցը, թրոմբոզով պայմանավորված հետմազանոթային երակների խցանումը և երակային կանգը (Sutherland B.A. et al., 2011): Բացի պասիվ կարգավորման մեխանիզմներից՝ առաջարկվում է նաև կարգավորման ակտիվ մեխանիզմների մասնակցությունը՝ մասնավորապես մատնանշելով կծկողունակ պերիցիտների դերը տրամագծի կարգավորման գործընթացում (Hall C.N. et al., 2014), մինչդեռ կա նաև տեսակետ, որ, ի տարբերություն այլ հյուսվածքների, գլխուղեղի մազանոթների պերիցիտները զուրկ են կծկման ունակությունից (Hill RA et al., 2015):

ԸՔԶ-ի կապման պայմաններում ասպիրինի ազդեցությունը իպսիլատերալ կիսագնդի կեղևի մազանոթային ցանցի վրա ուսումնասիրելիս արձանագրվեց, որ վերջինս որոշ ցուցանիշներով մեղմում է իշեմիայով հարուցված փոփոխությունները: Այսպես՝ ասպիրին ստացած առնետների մոտ, համեմատ հսկիչ խմբի, հավաստիորեն շատացել էր գործող մազանոթների (80,67%), քչացել նեղացած (18.94%), նաև 2,5 մկմ-ից փոքր տրամագիծ ունեցող մազանոթների թիվը (0,52%), իսկ դրանցից և ոչ մեկի միջին տրամագիծը հավաստի փոփոխության չի ենթարկվել (նկ. 3.1.4): Ընդհանուր միջին զարկերակային տրամագիծը հավաստիորեն մեծացել է՝ կազմելով $4,65 \pm 0,78$ մկմ: Ինչ վերաբերում է ըստ տրամագծի մազանոթների բաշխմանը, պատկերը, համեմատ հսկիչ խմբի, մեծ փոփոխության չի ենթարկվել, մասնավորապես, համեմատաբար խոշոր (6-7 և 7-8 մկմ) տրամագիծ ունեցող մազանոթների թիվը մնացել է նույնը (նկ. 3.1.5, գ):

Նույն պայմաններում տրիֆլուզալի ազդեցությունը ուսումնասիրելիս պարզվեց, որ դրա կիրառման պայմաններում իշեմիայով մակածված միկրոշրջանառության խանգարումները մասամբ կանխվում են: ԸՔԶ-ի կապումից հետո տրիֆլուզալ ստացած առնետների մոտ գրանցվել է բոլոր մազանոթների միջին տրամագծի մեծացում մինչև $5,02 \pm 0,85$ մկմ, ինչը հավաստիորեն տարբերվում է հսկիչ և ասպիրին ստացած խմբերում գրանցված արժեքներից: Նույն պատկերն է ստացվել նաև գործող և նեղացած մազանոթների միջին տրամագծի դեպքում, դիտվել է գրանցված արժեքների հավաստի տարբերություն թե՛ հսկիչ, թե՛ ասպիրին ստացած խմբերի համեմատ: Բացի

այդ՝ դիտարկվել է գործող մազանոթների քանակի ավելացում (մինչև 90,14%), նեղացած մազանոթների քանակի նվազում (9,86%), իսկ 2,5 մկմ-ից փոքր տրամագիծ ունեցող մազանոթներ չեն հայտնաբերվել (նկ. 3.1.4): Հատկանշական է, որ դիտարկված կտրվածքներում նեղացած մազանոթների միջին տրամագիծը չէր տարբերվում, իսկ գործող և նեղացած մազանոթների հարաբերությունը գրեթե համընկնում էր ինտակտ խմբում գրանցված արժեքների հետ: Բարելավվել է նաև ըստ տրամագծի մազանոթների բաշխման պատկերը, գրանցվել է 6-7 և 7-8 մկմ տրամագիծ ունեցող անոթների թվի աճ՝ համապատասխանաբար կազմելով 10,6% և 2,2% (նկ. 3.1.5, դ):

Այսպիսով՝ կատարված հետազոտությունը թույլ տվեց բացահայտել տրիֆլուզալի՝ ուղեղային հյուսվածքի միկրոշրջանառությունը խթանելու հատկությունը, ինչը կարող է ծառայել որպես վերջինիս նյարդապաշտպան ազդեցության ևս մեկ ապացուցողական հիմք: Ուշագրավ է, որ տրիֆլուզալը ուղեղի մազանոթային ցանցի գործունեությունը բարելավելու հատկությամբ գերազանցում է ասպիրինին: Այս երկու ածանցյալների արդյունավետության տարբերությունները հավանաբար պայմանավորված են տրիֆլուզալի ազդեցության մեխանիզմների առանձնահատկություններով՝ ներառյալ էնդոթելիալ NO սինթազի խթանումը, թրոմբոցիտար ՑՕԳ-ի նկատմամբ ավելի մեծ խնամակցությունը, ինչպես նաև արյուն-ուղեղային պատնեշով թափանցող ակտիվ մետաբոլիտի (3-հիդրօքսի-4-եռֆտորմեթիլ բենզոլյական թթու) առկայությունը (Valle M. et al., 2005): Տրիֆլուզալի կողմից էնդոթելիալ դիսֆունկցիայի կարգավորման ավելի մեծ արդյունավետությունը կարելի է բացատրել՝ ելնելով վերջինիս իշեմիկ կասկադի կարևոր մարկերների առաջացման վրա ունեցած ազդեցության վերաբերյալ գրականության առկա տվյալներով:

Պետք է հիշել, որ նախակաթվածային քրոնիկ փոփոխություններով պայմանավորված՝ նեյրովասկուլյար դիսֆունկցիայի և համապատասխանաբար ՈւԱՇ-ի անբավարար կարգավորման մեջ առանցքային դեր ունեն էնդոթելիալ NO սինթազների ակտիվության նվազումը և պերօքսիհիտրիտների կուտակումը (Iadecola C. and Davisson R.L. 2008; Moskowitz M.A. et al., 2010; Srivastava K. et al., 2012): Իշեմիայի պայմաններում պրո-օքսիդանտային ակտիվության բարձրացմամբ պայմանավորված՝ նկատվում է գերօքսիդ անիոնի, թթվածնի ռեակտիվ ձևերի գերսինթեզ, որոնք, փոխազդելով NO-ի հետ, վերածվում են պերօքսիհիտրիտների (Dawson V.L., 1995):

Ձևավորված NO-ի անբավարարության արդյունքում՝ խախտվում է անոթների տոնուսի կարգավորումը, իսկ առաջացած պերօքսիհիտրիտները (ONOO^-) խանգարում են հարթ մկանների կծկողունակությանը և ապակտիվացնում են հյուսվածքային պլազմինոգենի ակտիվատորին (Iadecola C. and Davisson R.L., 2008; Pacher P. et al. 2007): Բացի այդ՝ NO-ի անբավարարությունը, թթվածնի ռեակտիվ ձևերի և ONOO^- անվերահսկելի աճը խորացնում են անոթային հյուսվածքի վնասումը, նաև խթանում թրոմբոցիտների ագրեգացիան, լեյկոցիտների ադիզիան վնասված էնդոթելին (Schulz E. et al. 2008; Shah K. et al. 2009): Այս գործընթացներին համընթաց՝ հյուսվածքաբանական և ֆունկցիոնալ փոփոխության են ենթարկվում նաև մազանոթները (Srivastava K. et al., 2012): Թթվածնի ռեակտիվ ձևերի գերքանակությունը բերում է մազանոթներում պերիցիտների կծկման (Yemisci M. et al., 2009), էնդոթելիալ բջիջների և հարակից աստրոցիտների այտուցի, որոնք հանդիսանում են հավելյալ խթան մազանոթների տրամագծի փոքրացման և խոչընդոտ էրիթրոցիտների շարժի համար՝ խանգարելով բուն գազափոխանակային գործընթացը (Cipolla M.J., 2009): Հատկանշական է, որ առաջացած թթվածնային քաղցր ինքնին ընկճում է էնդոթելիալ NO սինթազի (eNOS) ակտիվությունը և NO-ի սինթեզը՝ ստեղծելով արատավոր շրջան և խորացնելով նեյրոդեգեներացիան (Attwell D., 2010):

Ի հավելումն՝ պետք է հաշվի առնել նաև տրիֆլուզալի ավելի արտահայտված ազդեցությունը իշեմիայով պայմանավորված նեյրոդեգեներատիվ գործընթացներին մասնակցող միջնորդանյութերի և գործոնների՝ NF- κ B, TNF α , iNOS, nNOS ակտիվության վրա:

3.2. Իշեմիկ օջախի ծավալի փոփոխությունները տրիֆլուզալի և ասպիրինի ազդեցությամբ գլխուղեղի տեղային իշեմիայի պայմաններում

Գլխուղեղի տեղային իշեմիկ ախտահարման պայմաններում թե՛ կլինիկայում և թե՛ փորձարարական հետազոտություններում մեծ կարևորություն է տրվում մեռուկի չափսերի և տեղակայման որոշմանը: Կլինիկայում այս ցուցանիշների որոշումը առանցքային դեր ունի կաթվածի գնահատման, ինչպես նաև կարճաժամկետ և երկարաժամկետ կանխատեսումների համար՝ համապատասխան բուժման ընտրության նպատակով (Munsch F. et al., 2016; Merino J.A. et al., 2007; Rivers C.S. et al., 2006): Իսկ փորձարարական հետազոտություններում մեռուկային հյուսվածքի ծավալի փոփոխությունը հանդիսանում է ուսումնասիրվող միացության կամ իրականացվող միջամտության արդյունավետության գնահատման՝ մասնավորապես փորձարկվող դեղի նյարդապաշտպան ազդեցության առանցքային ցուցանիշներից մեկը (Davis M et al., 1995; Kleim J.A. et al., 2003; Wolf S.L. et al., 2006):

Կաթվածի փորձարարական հետազոտություններում մեռուկացած հյուսվածքի որոշման համար հիմնականում առաջարկվում է գլխուղեղի հատույթների ներկում Հեմատօքսիլին-Էոզինի (ՀԷ), 2,3,5 եռֆենիլտետրազոլինի քլորիդի կամ բյուրեղային մանուշակագույնի լուծույթներով (Zhang F. and Chen J. 2012; Sommer C., 2010), որոնց կիրառումը գրեթե համարժեք է միմյանց (Tureyen K. et al., 2004; Isayama K. et al., 1991): ՀԷ-ով և cristal violet –ով մեռուկի ծավալի որոշման մեթոդները բավականին ժամանակատար են, բացի այդ՝ պահանջում են ուղեղային հյուսվածքի երկարատև ֆիքսում ֆորմալինի լուծույթում, պարաֆինային բլոկների պատրաստում և կրետոստատով գլխուղեղի հատույթների ստացում: 2,3,5 եռֆենիլտետրազոլինի քլորիդով ներկման մեթոդը համեմատաբար պարզ և արագ գործընթաց է, որում հիմնականում օգտագործվում են գլխուղեղի՝ թարմ, 1-2մմ հաստությամբ կտրվածքներ (Zhang F. and Chen J., 2012): 2,3,5 եռֆենիլտետրազոլինի քլորիդը կենսունակ հյուսվածքում միտոքոնդրիալ ֆերմենտներով փոխարկվում է վառ կարմիր գունավորում ունեցող միացության և ներկում այն, իսկ մեռուկացած հյուսվածքը մնում է սպիտակ: Այսպիսով՝ մեթոդը թույլ է տալիս մակրոսկոպիկ դիտարկմամբ, առանց մանրադիտակի կիրառման, տարբերակել մեռուկացված հյուսվածքը և ֆոտոնկարահանումից հետո տարբեր

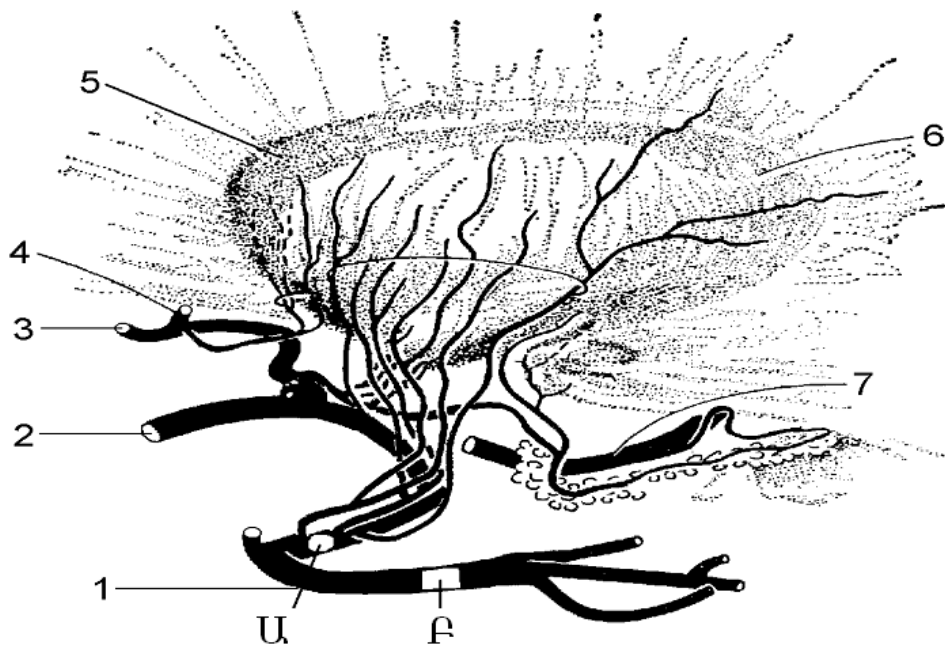
համակարգչային ծրագրերի օգտագործմամբ հաշվարկել վերջինիս մակերեսը, ինչպես նաև՝ ծավալը: Այս մեթոդը կիրառելուց անհրաժեշտ է հաշվի առնել այն փաստը, որ ուղեղային հյուսվածքում միտոքոնդրիումներով աղքատ սպիտակ նյութը տետրազոլինի քլորիդով չի ներկվում, ինչը որոշ դեպքերում կարող է խոչընդոտել մեռուկային հյուսվածքի սահմանների ճշգրիտ որոշմանը (Joshi C.N. et al., 2004):

Հաշվի առնելով վերոնշյալը՝ գլխուղեղի տեղային իշեմիայի պայմաններում կարևորվեց նախ և առաջ գնահատել տրիֆլուզալի ազդեցությունը իշեմիկ մեռուկի ձևավորման վրա և համեմատել ասպիրինի համանման ազդեցության հետ:

Որպես փորձարարական կաթվածի մոդել ընտրվել է միջին ուղեղային զարկերակի (ՄՈԻՁ) ուղղակի կապման մեթոդը: Առհասարակ առկա են փորձա-րարական կաթվածի բազմաթիվ մոդելներ, որոնք վերարտադրում են կլինիկայում հանդիպող կաթվածի տարբեր ենթատեսակներ և ախտաբանական գործընթացներ (Liu S. et al., 2009; Prinz V. and Endres M., 2010): Գլխուղեղի գլոբալ իշեմիայի մոդելները թույլ են տալիս վերարտադրել սրտի կանգի կամ սուր համակարգային թերճնշման պայմաններում ձևավորվող ախտաբանական վիճակը, իսկ տեղային իշեմիայի մոդելները վերարտադրում են իշեմիկ կաթվածով պայմանավորված ախտաբանական վիճակը, որը և հանդիսանում է կլինիկայում ամենից հաճախ հանդիպողը: Գլխուղեղի տեղային իշեմիան՝ փորձարարական իշեմիկ կաթվածը, մակաձվում է որևէ ուղեղային զարկերակի խցանմամբ: Ավելի հաճախ տարբեր դիրքերում խցանվում է միջին ուղեղային զարկերակը, քանի որ կլինիկայում հիմնական մաս են կազմում հենց ՄՈԻՁ-ի ավազանում դիտվող իշեմիկ կաթվածները: Այս պայմաններում զարկերակի խցանման շուրջ ձևավորվում է մեռուկ (pannecrosis), որում ընդգրկվում են բոլոր տեսակի բջիջները՝ նեյրոններ, աստրոցիտներ, օլիգոդենտրոցիտներ, էնդոթելիալ բջիջներ: Բացի այդ՝ ի տարբերություն գլխուղեղի գլոբալ իշեմիայի՝ տեղային իշեմիկ ախտահարմանը բնորոշ է, այսպես կոչված, կիսաստվերի (penumbra) առկայությունը: Այն բնութագրվում է որպես մեռուկացված հատվածը սահմանազատող հյուսվածք, որում առկա են թթվածնաքաղցի հետևանքով զարգացող մի շարք նյութափոխանակային խանգարումներ, սակայն պահպանված է կառուցվածքային ամբողջականությունը և բջիջների կենսունակությունը: Կիսաստվերում հյուսվածքի ճակատագիրը կախված է թթվածնաքաղցի հետագա խորացումից, էնդոգեն կարգավորիչ մեխանիզմների վիճակից,

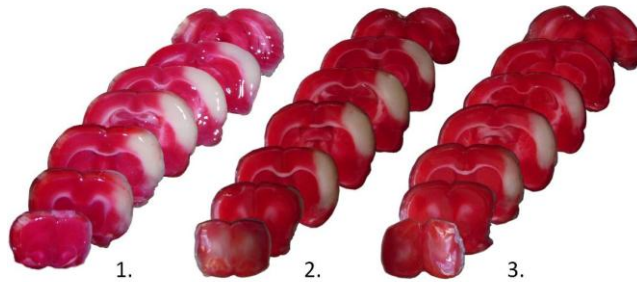
ինչպես նաև կիրառվող միջամտության արդյունավետությունից: Վերջիններիս փոխհարաբերակցությունից կախված՝ կիսաստվերում հյուսվածքը կարող է վերականգնվել կամ ենթարկվել մեռուկացման: Փաստորեն, հենց կիսաստվերն է հանդիսանում ցանկացած միջամտության վերջնական թիրախը (Lo E.H. 2008; Liu S. et al., 2010):

Գլխուղեղի տեղային իշեմիայի մի շարք մոդելներից մեր ընտրությունը կանգ է առել առնետների՝ ձախ միջին ուղեղային զարկերակի կապման Tamura et al. (1981) կողմից առաջարկված և Topchyan et al. (1996) կողմից մոդիֆիկացված մեթոդի վրա, որը հանդիսանում է ՄՈՒԶ-ի անդարձելի կապման մոդել: Ի տարբերություն նախնական մոդելի, որում ՄՈՒԶ-ը խցանվում է միջին ուղեղային զարկերակից առանձնացող առաջին ճյուղից ավելի դիստալ հատվածում, մեր հետազոտություններում, ըստ Հ.Վ. Թոփչյանի մոդիֆիկացված մեթոդի, կապը դրվել է ՄՈՒԶ-ի հիմքի մոտ՝ ուղեղի իշեմիկ վնասման ծավալը մեծացնելու նպատակով (նկար 3.2.1):

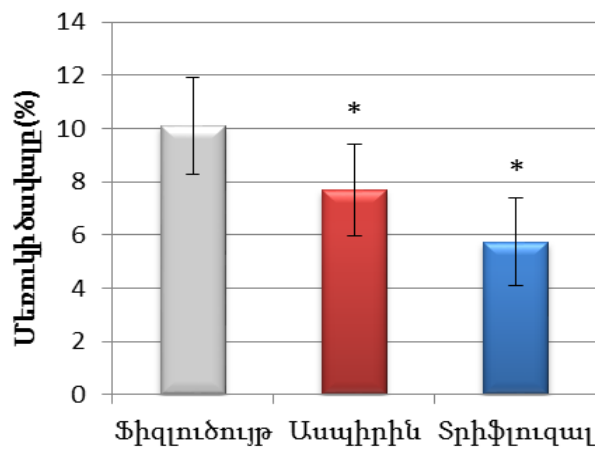


Նկար 3.2.1. 1. Միջին ուղեղային զարկերակ, 2. ներքին քնային զարկերակ, 3. առաջային ուղեղային զարկերակ, 4. առաջային կապող զարկերակ, 6. կճեպ (putamen), 7. հետին ուղեղային զարկերակ, Ա. ՄՈՒԶ-ի կապման հատվածը Հ.Վ. Թոփչյանի կողմից մոդիֆիկացված մեթոդում, Բ. ՄՈՒԶ-ի կապման հատվածը նախնական մեթոդում (Tamura et al. 1981)

ՄՈՒՏ հետազոտությամբ ցույց է տրված, որ այս մեթոդը հնարավորություն է տալիս ստանալ հիմնականում ճակատագրաբանական կեղևային շերտը ամբողջ խորությամբ ընդգրկող և վերարտադրվող վնասումներ (Баласанян М.Г., 2003)՝ միաժամանակ ապահովելով երկարաժամկետ հետևաբաժանյալ կյանքի տևողություն (Liu S. et al., 2009):



Ա.



Բ.

Նկար 3.2.2. ՄՈՒՋ-ի կապման պայմաններում մեռուկացած հյուսվածքի ծավալը ($\Sigma n=19$): **Ա)** ֆիզուլուս (1), ասպիրին (2), տրիֆուզալ (3) ստացած առնետների գլխուղեղների կտրվածքները՝ ներկված եռֆենիլտետրապոլիումի քլորիդի լուծույթով: Չներկված հատվածը համընկնում է մեռուկացված հյուսվածքի հետ: **Բ)** Մեռուկային հյուսվածքի ծավալի փոփոխությունը նշված խմբերում ($M \pm SD$, $*p < 0,05$ ՝ համեմատ Ֆիզուլուս ստացած խմբի)

ՄՈՒՋ-ի կապման մոդելում գնահատվել է իշեմիզացված կենդանիների ուղեղի մեռուկացված օջախի ծավալը տրիֆուզալի և ասպիրինի ազդեցությամբ: Նման համեմատական ուսումնասիրության համար, բացի տրիֆուզալի ֆարմակոդինամիկ և ֆարմակոկինետիկ առանձնահատկություններից, հիմք են հանդիսացել նաև մի շարք

հետազոտողների կողմից արձանագրված այն փաստը, որ լուկալ իշեմիայի պայմաններում տրիֆլուզալի կիրառմամբ ավելի սակավաթիվ են առաջացող միկրոթրոմբոզները, քան ասպիրինի ազդեցությամբ (Heye N. et al., 1996): Բացի այդ՝ հետաքրքրական է, որ ասպիրինի կիրառմամբ՝ գլխուղեղի՝ տեղային իշեմիայով պայմանավորված մեռուկի ծավալի կրճատմանը վերաբերող հետազոտություններում հանդիպում են իրարամերժ արդյունքներ (Whitehead Sh.N. et al., 2007; Oyama N. Et al., 2011):

ՄՈւՋ-ի կապումից մեկ ժամ հետո զոնդի օգնությամբ 3 խմբերի առնետներին համապատասխանաբար տրվել է տրիֆլուզալ (30մգ/կգ), ասպիրին (30մգ/կգ), իսկ ստուգիչ խմբին՝ ֆիզլուծույթ: Մեռուկացված հյուսվածքը գնահատվել է գլխուղեղի տեղային իշեմիայի մոդելավորումից 24 ժամ անց՝ ելնելով եռֆենիլ-տետրազոլիումի քլորիդով ներկման մեթոդի առանձնահատկություններից (Zhang F. and Chen J., 2012):

Ըստ իրականացված հետազոտության՝ ձախ ՄՈւՋ-ի կապումը բերում է կեղևային շերտը ամբողջ խորությամբ ընդգրկող և հստակ սահմանազատված մեռուկի առաջացման՝ ընդ որում իպսիլատերալ կիսագնդում առանց որևէ ախտահարման (նկար 3.2.2):

Ստուգիչ խմբից (n=6) ստացված տվյալների վերլուծությամբ արձանագրվել է, որ ՄՈւՋ-ի կապումից 24 ժամ անց իշեմիկ մեռուկի ծավալը կազմել է $145,1 \pm 32,2$ մմ³, որը միջինում կազմել է գլխուղեղի ընդհանուր ծավալի $10,37 \pm 1,7\%$ -ը (աղյուսակ 3.2.1):

Աղյուսակ 3.2.1.

ՄՈւՋ-ի կապման պայմաններում մեռուկային հյուսվածքի ծավալի փոփոխությունը ասպիրին և տրիֆլուզալ ստացած խմբերում, (M±SD)

	Ֆիզլուծույթ (n ₁ =6)	Ասպիրին (n ₂ =6)	Տրիֆլուզալ (n ₃ =7)
Մեռուկի ծավալը (մմ ³)	145,1±32,2	104,9±22,6	76,7±22,3
Գլխուղեղի ընդհանուր ծավալը (մմ ³)	1436,4±209,8	1369,8±108,3	1339,5±78,9

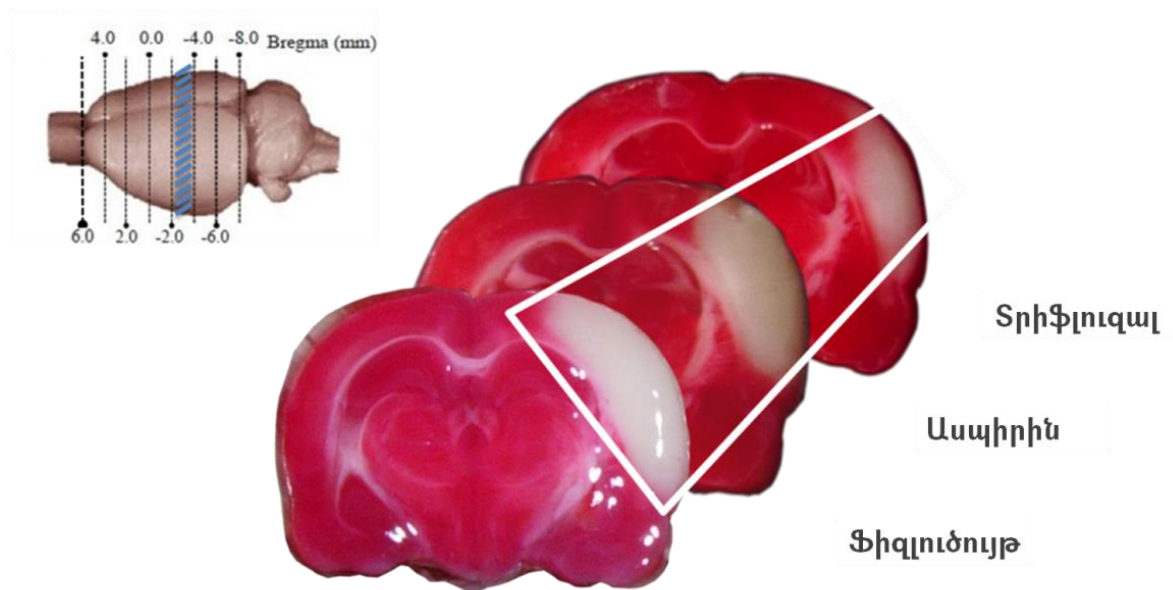
n₁, n₂, n₃՝ առնետների քանակը

Նույն ժամանակահատվածի ավարտին ասպիրին ստացած կենդանիների (n=6) մոտ իշեմիկ մեռուկի ծավալը կազմել է $104,9 \pm 22,6$ մմ³ կամ գլխուղեղի ընդհանուր ծավալի $7,69 \pm 1,73\%$ -ը:

Ավելի ցայտուն արդյունքներ ստացվեցին տրիֆլուզալի կիրառմամբ: Պարզվեց, որ այս խմբում կենդանիների գլխուղեղի ընդամենը $76,8 \pm 22,3$ մմ³ կամ $5,73 \pm 1,46\%$ -ն է ենթարկվել մեռուկացման (աղյուսակ 3.2.1):

Արձանագրված արդյունքների միջխմբային համեմատումը վկայում է, որ և՛ ասպիրինը, և՛ տրիֆլուզալը հավաստիորեն սահմանափակում են մեռուկացված հյուսվածքի տարածումը ($p < 0.05$): Հատկանշական է, որ համեմատ ստուգիչ խմբի՝ ասպիրինը կանխում է հյուսվածքի մեռուկացումը $25,19\%$ -ով, իսկ տրիֆլուզալը՝ $44,26\%$ -ով, ինչը մատնանշում է, որ տրիֆլուզալի՝ մեռուկային հյուսվածքի ծավալը սահմանափակելու հնարավորությունը $1,8$ անգամ գերազանցում է ասպիրինի համանման ազդեցությանը (նկար 3.2.3):

Այսպիսով՝ մեր կողմից իրականացված հետազոտության արդյունքները համալրում են նախկինում ստացված տվյալները և վկայում են, որ տրիֆլուզալի նյարդապաշտպան ազդեցությունը ի հայտ է գալիս նեյրոդեգեներացիայի վաղ փուլում՝ կիրառումից արդեն իսկ 24 ժամ հետո:



Նկար 3.2.3 Առնետների գլխուղեղների եռֆենիլտրեպրազոլիումի քլորիդով ներկված համեմատական կտրվածքներ

Մեր հետազոտության արդյունքները համահունչ են նախկինում իրականացված միակ նմանատիպ հետազոտության արդյունքների հետ (Whitehead Sh.N. et al., 2007): Այս աշխատության հեղինակները, կիրառելով գլխուղեղի տեղային իշեմիայի մեկ այլ մոդել, որը բնորոշվում է ավելի փոքր իշեմիկ վնասման ծավալով, ուսումնասիրել են իշեմիկ մեռուկի ձևավորման վրա 30 մգ/կգ դեղաչափով տրիֆլուզալի և նույն դեղաչափով ասպիրինի ազդեցությունը: Բացի այդ՝ ի տարբերություն մեր ուսումնասիրությունների՝ մեռուկի որոշումը կատարվել է իշեմիայի մակաձումից 3 օր անց՝ իմունոհիստոքիմիական մեթոդով:

3.3. Գլխուղեղի լուկալ իշեմիկ խանգարումներով պայմանավորված վարքագծային հետևանքները տրիֆլուզալի ազդեցությամբ

Հիմնվելով տրիֆլուզալի և ասպիրինի՝ մեռուկացված հյուսվածքի ծավալը սահմանափակելու մեր կողմից ստացված հստակ ապացույցների վրա՝ ուսումնասիրվեց հետազոտվող դեղերի ազդեցությամբ հետիշեմիկ վարքագծային փոփոխությունները կանխելու հնարավոր ունակությունը:

Կաթվածի դեղաբանական շտկման փորձարարական հետազոտություններում ուսումնասիրվող միացության արդյունավետության գնահատման համար գրանցվող հյուսվածքաբանական փոփոխությունները հանդիսանում են կարևոր ելքային ցուցանիշներ և ապացուցում ուսումնասիրվող նյութի բարենպաստ ազդեցությունը: Ընդ որում, որպես ցուցանիշ՝ հատկապես բնութագրական է կաթվածի մոդելում ձևավորված մեռուկացված հյուսվածքի ծավալը, որի հավաստի փոքրացումը մատնանշում է դեղի նյարդապաշտպան հատկությունը (Sommer C., 2010): Չնայած այս մոտեցումը հիմնավորված է, սակայն փորձարարական մակարդակից կլինիկականի անցման ձախողումները ցույց տվեցին, որ հյուսվածքաբանական հետազոտությունները ուղղակի բավարար չեն գնահատելու ուսումնասիրվող միացության ներուժը, և կարևորեցին ֆունկցիոնալ փոփոխությունների գնահատման անհրաժեշտությունը (DeVries A.C. et al., 2001): Վերջինիս կարևորությունը ակնհայտ է, քանի որ գլխուղեղի արյան շրջանառության սուր խանգարման համոլղման վերջնական նպատակը հիվանդի ֆիզիկական առողջության և կյանքի որակի վերականգնումն է. հետևաբար, կիրառվող

դեղի արդյունավետության գնահատման համար չափազանց կարևորվում է վերջնարդյունքը տեսանելի դարձնող վարքագծային բնութագրերի վերլուծությունը (Edwardson M.A. et al., 2017): Այս ամենի հիման վրա՝ գլխուղեղի իշեմիկ ախտահարմանը նվիրված արդի հետազոտություններում խիստ կարևորվում է, տվյալ ախտաբանական վիճակով պայմանավորված, վարքագծային փոփոխությունների համուղման արդյունավետության գնահատումը (Fisher M. et al., 2009; Schaar k. et al. 2010):

Այս ամենը հիմք հանդիսացավ՝ ուսումնասիրելու տրիֆլուզալի և ասպիրինի ազդեցությունը առնետների մոտ գլխուղեղի տեղային իշեմիայի հետևանքով զարգացող տազնապաբնույթ փոփոխությունների, ինչպես նաև շարժողական ակտիվության և կորդինացիայի խանգարման վրա:

Հաշվի առնելով առնետների էնոցիոնալ սթրեսային ազդակի հանդեպ ցուցաբերած պատասխանի կախվածությունը ընդհանուր շարժողական ակտիվության մեկնարկային մակարդակից (Середенин С.Б. и соавт., 2001; Seredenin S.D., 1994)՝ վարքը գնահատող փորձերից առաջ կենդանիները «Բաց դաշտ» թեստի միջոցով նախապես բաժանվել են ըստ ընդհանուր շարժողական ակտիվության (ԸՇԱ), որը կենտրոնական, ծայրամասային և ուղղահայաց ակտիվությունների գումարն է: Փորձարկումների համար ընտրվել են 15 միավորից բարձր ընդհանուր շարժողական ակտիվության ցուցանիշով կենդանիները:

Ավելի ցածր շարժողական ակտիվությամբ կենդանիները չեն ներառվել հետագա հետազոտություններում, քանի որ նման առնետների մոտ, իշեմիայով պայմանավորված, վարքագծային փոփոխությունները ակնհայտ չեն, և վերջիններիս վարքը բնութագրող ցուցանիշները առանձնապես չեն տարբերվում մեկնարկային արժեքներից: 15 միավորից բարձր շարժողական ակտիվությամբ առնետները իրենց հերթին բաժանվել են 15-30, 30-55 և 55-ից բարձր շարժողական ակտիվության միավոր ունեցողների: Արդյունքում՝ վերը նշված բաժանմանը համապատասխան՝ պատահական ընտրված 62 առնետների պոպուլյացիայից ընտրվել են թվով 9, 21 և 24 առնետներ: Ընտրված առնետներից կազմավորվել են 3 փորձարարական խմբեր, յուրաքանչյուրում՝ 18-ական առնետ, որոնք պարունակում էին շարժողական ակտիվության՝ սահմանված աստիճանականության հավասար թվով կենդանիներ:

Աղյուսակ 3.3.1.

Առնետների բաշխումը՝ ըստ ընդհանուր շարժողական ակտիվության (ԸՇԱ)

«Բաց դաշտ» թեստում (M±SD)

Բաշխումը՝ ըստ ԸՇԱ ցուցանիշի		ԸՇԱ < 15 n ₁ =8	ԸՇԱ 15-30 n ₂ =9	ԸՇԱ 30-55 n ₃ =21	ԸՇԱ >55 n ₄ =24
«Բաց դաշտ» թեստի ցուցանիշներ	Ծայրամասային ակտիվություն	7,00±3,65	17,67±4,52	37,71±5,53	58,96±11,58
	Կենտրոնական ակտիվություն	0,42±0,78	0,44±1,01	1,09±1,73	2,64±3,7
	Ուղղահայաց ակտիվություն	1,57±1,27	3,00±1,12	5,52±3,58	7,60±4,07
	Ընդհանուր շարժողական ակտիվություն	9,28±3,09	21,89±4,07	44,8±5,74	70.30±11.8
	Հուզականություն	2,57±1,71	2,22±1,64	2,04±2,33	2,30±2,0

n₁, n₂, n₃, n₄՝ առնետների քանակը

ՄՈւԶ-ի կապումից մեկ ժամ հետո զոնդի օգնությամբ 3 խմբերի առնետներին համապատասխանաբար տրվել է տրիֆլուզալ (30մգ/կգ), ասպիրին (30մգ/կգ), իսկ ստուգիչ խմբին՝ ֆիզլուծույթ: Հաջորդող 3 օրերի ընթացքում առնետները օրական մեկ անգամ նույն դեղաչափով շարունակել են ստանալ համապատասխան պատրաստուկները: Հարկ է նշել, որ հետվիրահատական շրջանում՝ առաջին 24 ժամվա ընթացքում, յուրաքանչյուր խմբում գրանցվել է մեկական լետալ ելք:

Առնետների գլխուղեղի՝ տեղային իշեմիայով պայմանավորված վարքագծային փոփոխությունների հետազոտությունները իրականացվել են ՄՈՒԶ-ի կապումից հետո՝ 3-րդ և 6-րդ օրերին՝ հիմնվելով նախկինում կատարված հետազոտությունների վրա (Топчян А.В. 1998; Гусев Е. и Скворцова В., 2001)՝ համաձայն որոնց՝ տեղային իշեմիայի ընտրված մոդելում մեռուկացված օջախի ամբողջական ձևավորումը գրանցվում է իշեմիայի մակաձումից հետո՝ 3-6 օրերի ընթացքում:

3.3.1 Տրիֆլուզալի ազդեցությունը հետիշեմիկ տագնապի զարգացման վրա

Տագնապը, ինչպես նաև դեպրեսիան գլխուղեղի իշեմիկ ախտահարմանը խիստ բնորոշ հետևանքներից են (Hackett M.L. et al., 2014): Երկուսն էլ ազդում են ոչ միայն հիվանդի ինքնազգացողության վրա՝ իջեցնելով կյանքի որակը, այլ նաև խափանում են վերականգնողական գործընթացները (Ahn D.H. et al., 2015; Tang W.K. et al., 2013):

Հետկաթվածային շրջանում հիվանդների մինչև 40%-ի մոտ զարգանում է տագնապ, ավելին այս հիվանդների 1/2-ի մոտ ախտորոշվում է գեներալիզացված տագնապային խանգարում (Castillo C.S. et al., 1993): Թեև այս տեղաշարժերի ծագումնաբանությունը դեռևս մնում է չբացահայտված և պահանջում է ավելի լայնածավալ ուսումնասիրություններ, որոշ հետազոտություններ ցույց են տալիս, որ նշված վարքագծային, նաև նյարդաբանական փոփոխությունների բնույթը և արտահայտվածությունը կախված են իշեմիկ ախտահարման տեղակայումից և ծավալից: Այսպես՝ արտահայտված տագնապի կամ տագնապի և դեպրեսիայի զուգակցված զարգացում է հիմնականում նկատվում այն դեպքում, երբ գլխուղեղի իշեմիկ ախտահարումը ընդգրկում է ձախակողմյան կեղևային շերտը, իսկ աջակողմյան ենթակեղևային ախտահարմանը առավել բնորոշ է դեպրեսիայի զարգացումը (Rajashakaran P. et al. 2013; Castillo et al., 1993): Սակայն նշված օրինաչափությունը միշտ չէ, որ պահպանվում է (Wei N et al., 2015):

Այս ամենի հիման վրա՝ գլխուղեղի լուրջ իշեմիայի դեղաբանական շտկման արդյունավետության գնահատման մեջ մեծ տեղ է տրվում հետազոտվող միացությունների կողմից հետիշեմիկ տագնապի զարգացումը կանխելու հատկությանը:

Գլխուղեղի՝ իշեմիկ ախտահարմամբ մակածված տագնապի զարգացման գործընթացի վրա տրիֆլուզալի ազդեցության ուսումնասիրման համար ընտրվել է լայն կիրառում ստացած «Բարձրացված խաչաձև լաբիրինթ» թեստը: Այս թեստը նախատեսված է առնետների և մկների մոտ տագնապով պայմանավորված վարքագծային փոփոխությունների գնահատման համար (Pellow S. et al., 1985; Lister R.G. 1987; Walf A.A., Frye C.A., 2007): Ի տարբերություն առաջարկվող այլ մեթոդների, որոնք հիմնված են վնասող (էլեկտրահարում, բարձր ձայնային ազդակ, սննդից և ջրից զրկում) կամ վախ հրահրող ազդակներով (գիշատիչ կենդանու հոտի առկայություն) ձևավորվող

պատասխանի վրա՝ այս մոդելում կրճողների վարքը պայմանավորված է փակ մութ տարածքների նկատմամբ առնետների ցուցաբերած բնականոն նախընտրության և բաց բարձր տարածքներից խուսափման միտումների հարաբերակցության վրա (Barnett S.A., 1975): Փաստորեն, առնետների վարքը բարձրացված խաչածն լաբիրինթում պայմանավորված է անձանոթ միջավայրում առաջ եկող երկու հակառակվող ձգտումներով. մի կողմից նոր ու անձանոթ միջավայրի ուսումնասիրման ձգտում, մյուս կողմից հնարավոր վտանգից խուսափում: Ընդ որում՝ ուսումնասիրում-զգուշացում կոնֆլիկտը ավելի վառ արտահայտված է բաց տարածքներում, ինչը ԲԽԼ-ում արտացոլվում է առնետների փակ թևերի բնականոն ընտրությամբ (Powlak C.R. et al., 2012):

ԲԽԼ թեստը ունի կիրառման բավականին լայն ոլորտ՝ ներառյալ տազնապով ուղեկցվող խանգարումների համուղղման համար նախատեսված նոր միացությունների ակտիվության նախնական գնահատումը, թմրամիջոցների և հորմոնների տազնապամարիչ կամ տազնապածին հատկությունների ուսումնասիրումը: Ավելին՝ ԲԽԼ-ն կարող է օգտագործվել տազնապով պայմանավորված վարքագծային փոփոխությունների հիմքում ընկած մեխանիզմների և գլխուղեղի համապատասխան ներգրավված կառույցների ուսումնասիրման նպատակով (Walf A.A., Frye C.A., 2007): Այս մեթոդը լայնորեն կիրառվում է առնետների մոտ գլխուղեղի տեղային իշեմիայի պայմաններում նկատվող վարքագծային տեղաշարժերի, ինչպես նաև շարժողական ակտիվության փոփոխությունների գնահատման համար (Balkaya M., Enders M., 2010; Winter B. et al., 2005; Баласанян М.Г., 2003):

Նախկինում կատարված հետազոտությունները հաստատել են, որ ՄՈՒԶ-ի կապման մեթոդով մակածված գլխուղեղի տեղային իշեմիան ուղեկցվում է տազնապի զարգացմամբ, ինչը արտահայտվում է ԲԽԼ-ում կենդանիների վարքը բնութագրող ցուցանիշների արտահայտված փոփոխությամբ՝ բաց թևեր մուտքերի և դրանցում առնետների անցկացրած ժամանակի խիստ կրճատմամբ (Баласанян М.Г., 2003): Ընդ որում՝ հետիշեմիկ շրջանում վարքը բնութագրող նշված թեստում հեղինակները զուգահեռ գրանցել են նաև առնետների շարժողական ակտիվության անկում:

Վերը բերվածի հիման վրա գնահատվել է տրիֆլուզալի ազդեցությունը գլխուղեղի տեղային իշեմիայով պայմանավորված տազնապաբնույթ փոփոխությունների զարգաց-

ման և շարժողական ակտիվության տեղաշարժերի վրա՝ համեմատելով ասպիրինի համանման ազդեցությունների հետ:

Ինչպես վկայում են իրականացված փորձերի արդյունքները, թե՛ տրիֆլուզալի և թե՛ ասպիրինի եռօրյա ներմուծումը հավաստիորեն մեղմել է հետիշեմիկ վարքագծային փոփոխությունները: Նշված տեղաշարժերի մասին դատողությունները կատարվել են՝ հիմնվելով ուսումնասիրվող դեղերի ազդեցությամբ լաբիրինթի տարբեր հատվածներում (բաց և փակ թևեր, կենտրոնական հարթակ) առնետների անցկացրած ժամանակի, այդ հատվածներ մուտքերի քանակի, շարժման հետագծի և միջին արագության վերլուծության հիման վրա: Ընդ որում՝ նշված բնութագրերից բաց թևեր մուտքերի թվի տոկոսը և այդ թևերում առնետների անցկացրած ժամանակը կարևորվում են տագնապի գնահատման համար, իսկ առնետների շարժողական ակտիվությունը բնորոշվում է ըստ անցած ճանապարհի, շարժման միջին արագության և ընդհանուր մուտքերի քանակի:

Բացի այդ՝ տարբեր խմբերի կենդանիների վարքային տարբերությունների ավելի մանրամասն գնահատման համար վերլուծվել է նաև առնետների դրսևորած ակտիվությունը բաց թևերի դիստալ և փակ թևերի պրոքսիմալ հատվածներում:

Այսպես՝ ՄՈՒ-2-ի կապումից հետո՝ 3 օրերի ընթացքում, տրիֆլուզալ ստացած կենդանիների ($n=17$) վարքի վերլուծությունը ցույց տվեց, որ ստուգիչ խմբի համեմատ ($n=15$) առնետների մոտ արձանագրվում է լաբիրինթի բաց թևեր (3,23 անգամ), ինչպես նաև փակ թևեր (3,76 անգամ) իրականացրած մուտքերի թվի արտահայտված աճ ($p<0.05$), սակայն բաց թևեր մուտքերի տոկոսը (OE/TE) տրիֆլուզալի կիրառմամբ գրեթե փոփոխության չի ենթարկվում (աղյուսակ 3.3.2.):

Տրիֆլուզալ ստացած կենդանիների մոտ միաժամանակ նկատվել է լաբիրինթի բաց թևերում անցկացրած ժամանակի (OT) հավաստի երկարաձգում ($p<0.05$), բացի այդ՝ հավաստի երկարաձգում է գրանցվել կենտրոնական հարթակում անցկացրած ժամանակի (CT) դեպքում (6,8 անգամ) ($p<0.05$):

Համեմատ ֆիզիոլոյթ ստացած առնետների՝ տրիֆլուզալ ստացած կենդանիների մոտ հավաստի փոփոխություն է նկատվել նաև շարժողական ակտիվությունը բնութագրող ցուցանիշներում. գրանցվել է ընդհանուր անցած ճանապարհի (TD) (3,3 անգամ),

շարժման միջին արագության (3,97 անգամ) և ընդհանուր մուտքերի թվի (3,47 անգամ) հավաստի մեծացում ($p < 0,05$):

Աղյուսակ 3.3.2.

Միջին ուղեղային զարկերակի կապումից հետո՝ 3-րդ օրը, ՔԽԼ-ում առնետների վարքը բնութագրող ցուցանիշները (թվաբանական միջին±վստահության միջակայք)

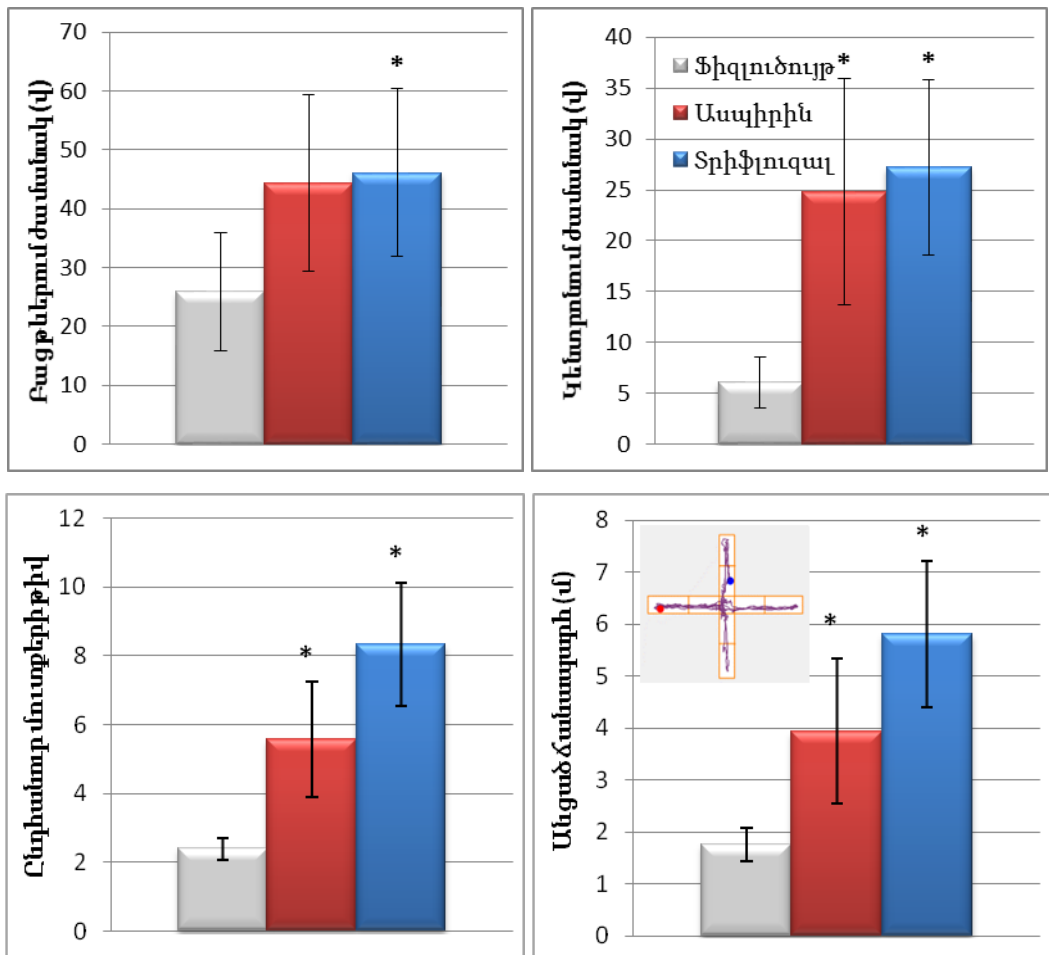
Գլխուղեղի տեղային իշեմիայի մոդելավորումից 3 օր հետո			
	Ֆիզլուծույթ	Ասպիրին	Տրիֆլուզալ
OT(sec)	26,57±9,96	44,35±14,92	46,13±14,18*
OE	1,13±0,17	2,6±0,69 *	3,66±0,84*
OD(m)	0,40±0,24	0,86±0,42	1,10±0,34*
CLT(sec)	266,93±11,73	230,81±22,24*	225,26±15,18*
CLE	1,26±0,23	2,91±1,06*	4,75±1,36*
OE/TE(%)	47,77±4,35 %	49,97±4,71 %	47,12±7,98 %
TE	2,40±0,32	5,58±1,67*	8,33±1,77**
CT(sec)	4,01±2,22	24,79±11,07*	27,20±8,56*
TD(m)	1,76±0,31	3,94±1,39*	5,81±1,41*
Close proximal time	5,34±4,31	34,98±16,49*	49,13±19,54*
Close proxi Distance	0,35±0,12	1,30±0,50*	1,89±0,62*
Open distal Time	0,77±1,51	13,05±9,71	11,03±4,24*
Open Distal Distance	0,05±0,10	0,29±0,22	0,43±0,21*

* հավաստի տարբերություն միայն ֆիզլուծույթ ստացած խմբի համեմատ

** հավաստի տարբերություն և՛ ֆիզլուծույթ, և՛ ասպիրին ստացած խմբի համեմատ ($p < 0.05$)

Բացի այդ՝ արտահայտված փոփոխություններ են գրանցվել նաև բաց թևերի հեռակա և փակ թևերի մոտակա կետերում դրսևորած վարքը բնութագրող ցուցանիշների վերաբերյալ, հավաստիորեն երկարել են ինչպես փակ թևերի մոտակա կետերում ($p < 0,05$), այնպես էլ բաց թևերի հեռակա կետերում կենդանիների անցկացրած ժամանակը և անցած ճանապարհը ($p < 0,05$)(աղյուսակ 3.3.2):

Վերը նշված տրիֆլուզալի հատկությունները ասպիրինի նմանատիպ ազդեցության հետ համեմատելիս պարզվեց, որ ՄՈՒՁ-ի կապման պայմաններում ասպիրին ստացած առնետների (n=17) մոտ հետիշեմիկ 3-րդ օրը արձանագրվել է լաբիրինթի բաց թևեր (2.3 անգամ), ինչպես նաև փակ թևեր (2.3 անգամ) իրականացրած մուտքերի թվի հավաստի աճ ($p < 0.05$) ստուգիչ խմբի համեմատ: Սակայն հարկ է նշել, որ բաց թևեր մուտքերի տոկոսը ասպիրինի կիրառմամբ նույնպես փոփոխության չի ենթարկվում (աղյուսակ 3.3.2): Գրանցվել է նաև կենտրոնական հարթակում կենդանիների անցկացրած ժամանակի հավաստի երկարաձգում (6,1 անգամ՝ ստուգիչ խմբի համեմատ): Բացի այդ՝ նկատվել է լաբիրինթի բաց թևերում անցկացրած ժամանակի երկարաձգման միտում ($p > 0.05$):



Նկար 3.3.1 Ֆիզլուծույթ ($n_1=17$), ասպիրին ($n_2=17$) կամ տրիֆլուզալ ($n_3=17$) ստացած կենդանիների՝ միջին ուղեղային զարկերակի կապումից հետո՝ 3-րդ օրը, բարձրացված խաչաձև լաբիրինթում վարքի հիմնական բնութագրիչների համեմատումը ($M \pm 95\%CI$, * $p < 0.05$ համեմատ ֆիզլուծույթ ստացած խմբի)

Հավաստի փոփոխություն է նկատվել նաև շարժողական ակտիվությունը բնութագրող ցուցանիշներում: Համեմատ ֆիզլուծույթ ստացած առնետների՝ ասպիրին ստացած կենդանիների մոտ գրանցվել է ընդհանուր անցած ճանապարհի (2,23 անգամ), շարժման միջին արագության (2,67 անգամ) և ընդհանուր մուտքերի թվի (2.32 անգամ) հավաստի մեծացում ($p < 0,05$):

Ստացված տվյալները վկայում են, որ լոկալ իշեմիկ խանգարման պայմաններում և՛ ասպիրինը, և՛ տրիֆլուզալը բերում են բարձրացված խաչաձև լաբիրինթոսում կենդանիների վարքը բնութագրող ցուցանիշների փոփոխության (նկար 3.3.1): Ընդ որում՝ գրանցվող տեղաշարժերը մատնանշում են, որ իշեմիայով պայմանավորված շարժողական ակտիվության խանգարումները առավել արտահայտված են կանխվում: Այս մասին է վկայում ոչ միայն շարժողական ակտիվությունը բնութագրող ցուցանիշների աճը, այլ նաև այն փաստը, որ, չնայած բաց և փակ թևեր իրականացրած մուտքերի թվի մեծացմանը, բաց թևերի այցերի տոկոսը առանձնապես փոփոխության չի ենթարկվում:

Ստացված տվյալների ճիշտ մեկնաբանմանը օժանդակեցին ԲԽԼ-ում գրանցված վարքի լրացուցիչ ցուցանիշների՝ բաց թևերի հեռակա և փակ թևերի մոտակա կեսերում անցկացրած ժամանակի և տվյալ հատվածներում կենդանիների անցած ճանապարհի վերլուծությունը: Նշված ցուցանիշների աճը (աղյուսակ 3.3.2.), համադրելով առնետների՝ բաց թևերում անցկացրած ժամանակի երկարաձգման հետ (տրիֆլուզալի դեպքում հավաստի), մատնանշում է ոչ միայն շարժողական ակտիվության խանգարման, այլ նաև տագնապի զարգացման կանխումը տրիֆլուզալի, մասամբ նաև ասպիրինի կիրառմամբ:

Հետիշեմիկ շրջանի 6-րդ օրը վարքագծային փոփոխությունների ուսումնասիրումը ցույց տվեց, որ, ի տարբերություն ասպիրինի, որի ազդեցությունը իշեմիայի դիտարկվող ժամանակահատվածում առանձնապես չի տարբերվում ֆիզլուծույթի կիրառմամբ ստացված տվյալներից, տրիֆլուզալի բարենպաստ ազդեցությունը կենդանիների վարքի վրա պահպանվում է (նկար 3.3.2):

Այսպես՝ ֆիզլուծույթ ստացած կենդանիների ($n=13$) համեմատ՝ տրիֆլուզալ ստացած առնետների ($n=17$) մոտ ԲԽԼ-ում գրանցվել է լաբիրինթի բաց թևեր (1.82 անգամ), ինչպես նաև փակ թևեր (1.66 անգամ) մուտքերի թվի հավաստի մեծացում:

Ավելին՝ այս խմբի առնետները բաց թեր մուտքերի քանակով հավաստիորեն գերազանցել են նաև ասպիրին ստացած կենդանիներին (n=17) (աղյուսակ 3.3.3.): Տրիֆլուզալ ստացած կենդանիների մոտ բարենպաստ ազդեցությունը պահպանվել է նաև բուն շարժողական ակտիվությունը բնութագրող ցուցանիշների դեպքում. ընդհանուր մուտքերի թվի (1,74 անգամ), անցած ճանապարհի (1,88 անգամ) համար հավաստի մեծացում է նկատվել:

Աղյուսակ 3.3.3.

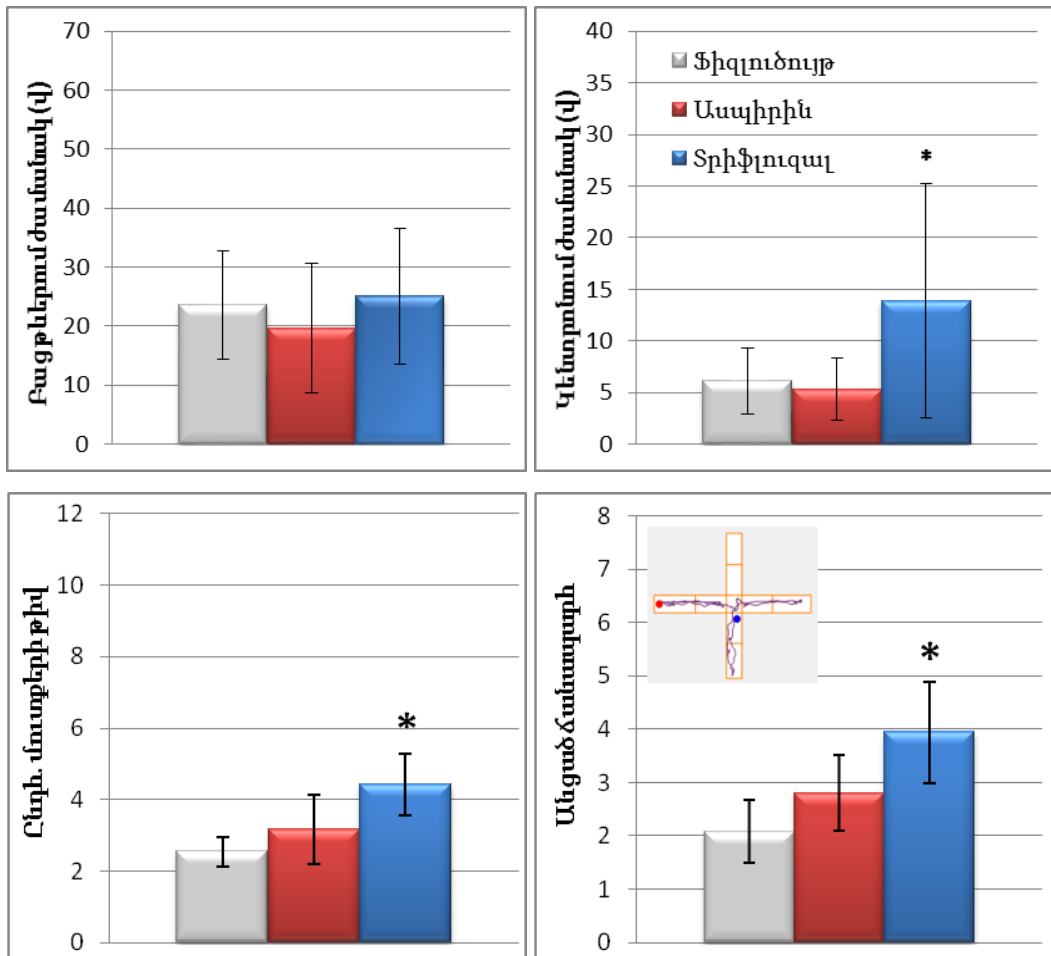
Միջին ուղեղային զարկերակի կապումից հետո՝ 6-րդ օրը, ԲԽԼ-ում առնետների վարքը բնութագրող ցուցանիշները (թվաբանական միջին±վստահության միջակայք)

Գլխուղեղի տեղային իշեմիայի մոդելավորումից 6 օր հետո			
	Ֆիզլուծույթ	Ասպիրին	Տրիֆլուզալ
OT(sec)	23,62±9,18	19,65±10,96	25,07±11,49
OE	1,23±0,24	1,41±0,29	2,25±0,54**
OD(m)	0,66±0,51	0,64±0,31	1,00±0,40
CLT(sec)	270,22±10,20	274,94±11,33	260,97±16,71
CLE	1,30±0,26	1,75±0,80	2,16±0,53*
OE/TE(%)	48,71±4,47	47,91±7,01	51,19±5,52
TE	2,53±0,42	3,16±0,95	4,41±0,85**
CT(sec)	4,78±3,30	5,33±2,99	13,91±11,34*
TD(m)	2,09±0,58	2,80±0,70	3,94±0,94*
Close proximal time	7,85±6,30	40,20±26,11*	35,95±17,46*
Close proxi Distance	0,50±0,20	0,85±0,32	1,16±0,30*
Open distal Time	13,50±13,05	7,38±5,60	8,49±5,63
Open Distal Distance	0,30±0,31	0,32±0,18	0,32±0,17

* հավաստի տարբերություն միայն Ֆիզլուծույթ ստացած խմբի համեմատ

** հավաստի տարբերություն և՛ Ֆիզլուծույթ, և՛ ասպիրին ստացած խմբի համեմատ (p<0.05)

Հարկ է նշել, որ ասպիրին ստացած կենդանիների վարքը բնութագրող ցուցանիշները հիմնականում չեն տարբերվել ֆիզլուծույթ ստացած կենդանիների ցուցանիշներից:



Նկար 3.3.2 Ֆիզլուծույթ ($n_1=17$), ասպիրին ($n_2=17$) կամ տրիֆլուզալ ($n_3=17$) ստացած կենդանիների՝ միջին ուղեղային զարկերակի կապումից հետո՝ 6-րդ օրը, բարձրացված խաչաձև լաբիրինթում վարքի հիմնական բնութագրիչների համեմատումը ($M \pm 95\%CI$, $*p < 0.05$ համեմատ ֆիզլուծույթ ստացած խմբի)

Այսպիսով՝ հետիշեմիկ նյարդավարքագծային փոփոխությունների վրա ասպիրինի և տրիֆլուզալի ազդեցության ուսումնասիրումը վկայեց, որ առնետների գլխուղեղի լոկալ իշեմիային հաջորդող շարժողական խանգարումների զարգացումը հավաստիորեն կանխվել է հատկապես տրիֆլուզալի կիրառմամբ: Այս պայմաններում տրիֆլուզալի առավելությունը կարող է բացատրվել իշեմիայով պայմանավորված նեյրոդեգեներատիվ գործընթացները սահմանափակելու նրա ավելի մեծ ներուժով (Acarin L. et al.

2002; Alvarez-Sabín J. et al., 2009), ինչի մասին են վկայում նաև մեր կողմից ստացված տվյալները, ըստ որոնց՝ տրիֆլուզալը արտահայտված կրճատում է իշեմիկ մեռուկի ծավալը: Իսկ, ինչպես հայտնի է, գլխուղեղի տեղային իշեմիայի կիրառված մոդելին խիստ բնորոշ է շարժողական դեֆիցիտի զարգացումը, քանի որ ձևավորվող իշեմիկ օջախը ներառում է նաև շարժիչ կեղևը (Carmichael S.T., 2005):

Հատկանշական է, որ տրիֆլուզալի եռօրյա ներմուծման նշված ազդեցությունը, ի տարբերություն ասպիրինի, պահպանվել է նաև հետիշեմիկ շրջանի 6-րդ օրը: Հաշվի առնելով տրիֆլուզալի ֆարմակոկինետիկ և ֆարմակոդինամիկ առանձնահատկությունները՝ կարելի է ենթադրել, որ այստեղ հավանաբար մեծ դեր ունի նաև տրիֆլուզալի ուղեղ-արյունային պատնեշով թափանցող և ավելի երկար ազդեցության տևողություն ունեցող ակտիվ մետաբոլիտի առկայությունը (Valle M. et al., 2005):

Ըստ հետազոտության տվյալների՝ ասպիրինը և հատկապես տրիֆլուզալը մեղմում են նաև այս պայմաններում զարգացող տագնապը: Ուսումնասիրվող միացությունների նշված ազդեցության մեխանիզմները բացատրելու համար հիմք կարող է հանդիսանալ ոչ միայն դրանց կիրառմամբ բուն հյուսվածքաբանական փոփոխությունների սահմանափակումը, այլ նաև հետիշեմիկ տագնապի զարգացման գործընթացում առանցքային դեր ունեցող (Баласанян М.Г. 2002; Nakashima M.N. et al., 2003) նեյրոնալ և ինդուկցվող NO-սինթազների ակտիվության արգելակումը (Acarin L. Et al., 2002): Հարկ է նշել, որ այս ազդեցությունը առավել արտահայտված է տրիֆլուզալի մոտ (González-Correa J.A. et al., 2004):

3.3.2 Գլխուղեղի տեղային իշեմիայով պայմանավորված մոտոր-կոորդինացիայի խանգարումների կանխումը տրիֆլուզալով

ԲԽԼ թեստում գրանցված Տրիֆլուզալի՝ ընդհանուր շարժողական ակտիվության հետիշեմիկ խանգարումը արտահայտված համուղղելու հատկությունը հիմք հանդիսացավ ուսումնասիրելու դրա ազդեցությունը նույն պայմաններում զարգացող առնետների մոտոր կոորդինացիայի խանգարման վրա:

Առնետների շարժողական կոորդինացիայի գնահատումը իրականացվել է «Պտտածող» թեստի օգնությամբ: Այս թեստը առնետների, ինչպես նաև մկների շար-

ժողական ֆունկցիայի և հավասարակշռության գնահատման լայն կիրառում ստացած մեթոդներից է (Jones B.J., Roberts D.J., 1968; Balkaya M., Enders M., 2010), որի հիմնական ցուցանիշն է այն ժամանակահատվածը, որի ընթացքում առնետը շարժվում է ձողի պտույտի հակառակ ուղղությամբ (Barlow C. et al., 1996):

Շարժողական և զգայական խանգարումները կաթվածով հիվանդների մոտ ամենից հաճախ հանդիպող և արտահայտված ախտանշաններից են (Carota A. et al., 2002): Կլինիկայում այս խանգարումների արտահայտվածության աստիճանը կաթվածի ելքի կանխատեսման հիմնական ցուցանիշները մեկն է (Edwardson M.A. et al., 2017):

Համանման խանգարումներ են զարգանում նաև կրծողների մոտ՝ գլխուղեղի տեղային իշեմիայի պարագայում (Tamura A. et al., 1981; Yamamoto M. et al., 1988): Այս խանգարումների բնույթը և արտահայտվածությունը կախված են կիրառվող մոդելից՝ իշեմիկ ախտահարման տեղակայումից և անոթի խցանման տևողությունից:

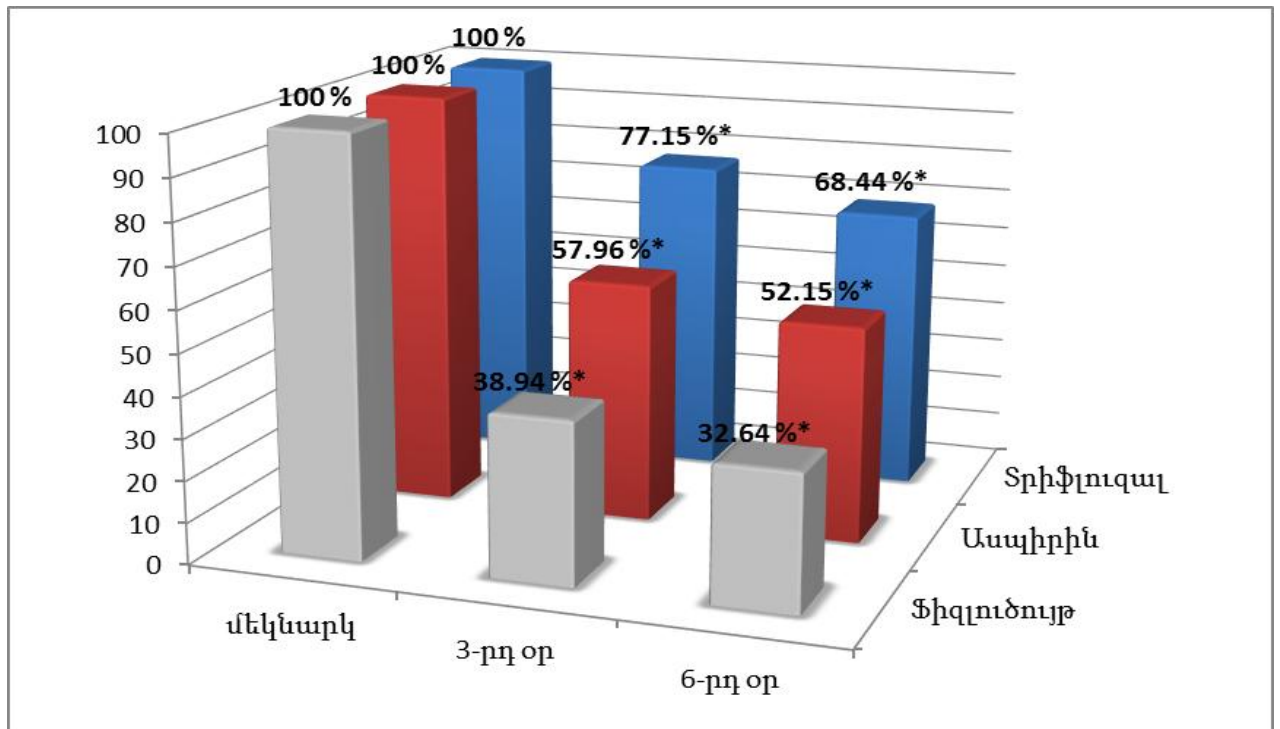
Ինչպես նշում են մի շարք հետազոտողներ, առնետների ՄՈՒԶ-ի անդարձելի խցանումից հետո զարգացող կոորդինացիոն խանգարումները, ի տարբերություն շարժողական ակտիվության նվազման, ոչ միայն պահպանվում են տևական ժամանակով (1-3 ամիս), այլ նաև միտում ունեն վատթարացման (Borlongan C.V. et al., 1995):

Ելնելով վերը նշվածից՝ ԲԽԼ թեստին զուգահեռ՝ ՄՈՒԶ-ի կապումից հետո՝ 3-րդ և 6-րդ օրերին, իրականացվել է համապատասխան երեք խմբերի առնետների շարժողական հավասարակշռության գնահատում: Յուրաքանչյուր առնետի համար ցուցանիշ է ընդունվել նշված օրերին 20 րոպե ընդմիջումներով իրականացված 3 չափումների թվաքանակական միջինը:

Հարկ է նշել, որ նախքան ՄՈՒԶ-ի կապումը՝ կենդանիները անցել են եռօրյա վարժեցման փուլ, որի ընթացքում ընտելացվել են թեստի պայմաններին և ամբողջ գործընթացին: Այս փուլը խիստ կարևորվում է, քանի որ հնարավորություն է տալիս տարբերակելու վերականգնողական գործընթացը և զուտ շարժողական ուսուցումը (Balkaya M., Enders M., 2010):

Իրականացված փորձերի վերլուծությունը վկայում է, որ ՄՈՒԶ-ի կապումով մակաձված գլխուղեղի տեղային իշեմիան բերում է առնետների շարժողական հավասարակշռության արտահայտված խանգարման (նկար 3.3.3): Այսպես՝ ՄՈՒԶ-ի կապումից 3 օր անց միայն ֆիզիոլոյթ ստացած առնետների՝ պտտածողի վրա մնալու տևողությամբ

յունը, նախակաթվածային ցուցանիշի համեմատ, կրճատվել է $61,05 \pm 8,08\%$ -ով $120,05 \pm 46,31$ -ից մինչև $49,39 \pm 29,39$ վայրկյան ($p < 0,05$): Իսկ հետիշեմիկ շրջանի 6-րդ օրը նկատվել է առնետների շարժողական հավասարակշռության խանգարման խորացման միտում, որը արտահայտվել է դիտարկված ցուցանիշի նվազմամբ մինչև $38,39 \pm 18,04$ վայրկյան կամ նախնականի համեմատ $67,35 \pm 11,59\%$ -ով (աղյ. 3.3.4):



Նկար 3.3.3 Հետիշեմիկ շրջանում առնետների շարժողական հավասարակշռության փոփոխությունները՝ համապատասխանաբար ֆիզլուծույթի, ասպիրինի և տրիֆլուզալի ներգործությամբ
($\Sigma n = 51$, * $p < 0,05$ ՝ համեմատ նախակաթվածային ցուցանիշի)

Հետազոտության հաջորդ փուլում իրականացվել է տրիֆլուզալի (30 մգ/կգ) ազդեցության գնահատումը հետիշեմիկ շրջանում շարժողական հավասարակշռության խանգարումների վրա: Համաձայն փորձարկումների արդյունքների՝ պրեպարատի կիրառմամբ կենդանիների մոտ կորոդինացիայի խանգարումը հավաստիորեն ավելի թույլ է արտահայտվում, քան ստուգիչ խմբում: Այսպես՝ ՄՈՒ-2-ի կապումից 3 օր անց այս խմբի առնետների շարժողական հավասարակշռությունը բնութագրող ցուցանիշը նախահիշեմիկ շրջանում գրանցվածի համեմատ կրճատվել է $25,23 \pm 8,12$ վայրկյանով

(աղյուսակ 3.3.4): Փաստորեն, տրիֆլուզալի կիրառման պայմաններում իշեմիզացված կենդանիների՝ պտտածողի վրա մնալու տևողությունը կրճատվել է ընդամենը $22,84 \pm 8,84\%$ -ով: Ստացված արդյունքի համաձայն՝ բուժում ստացած առնետները մոտ 3 անգամ ավելի երկար են շարժվել ձողի պտտմանը հակառակ ուղղությամբ:

Տրիֆլուզալի ազդեցությունը ասպիրինի նմանատիպ էֆեկտների հետ համեմատելիս պարզվեց, որ վերջինս ցուցաբերում է նույն ուղղվածության՝ սակայն ոչ հավաստի տեղաշարժեր: Այս խմբում ՄՈՒԶ-ի կապումից 3 օր անց կենդանիների՝ պտտածողի վրա մնալու տևողությունը սկզբնական $127,94 \pm 38,92$ վայրկյանից նվազել է $51,91 \pm 18,67$ վայրկյանով կամ $42,03 \pm 9,2\%$ -ով, ինչը զիջում է տրիֆլուզալի կանխարգելիչ ազդեցությանը գրեթե 2 անգամ (աղյուսակ 3.3.4):

Աղյուսակ 3.3.4

Տրիֆլուզալի և ասպիրինի ազդեցությունը հետիշեմիկ շրջանում առնետների մոտոր կոորդինացիայի խանգարումների վրա: Պտտածողի վրա անցկացրած ժամանակը արտահայտված է վայրկյաններով ($M \pm SD$)

	Նախաիշեմիկ	Հետիշեմիկ 3-րդ օր	Հետիշեմիկ 6-րդ օր
Ֆիզլուծույթ ($n_1=17$)	$120,05 \pm 46,31$	$49,39 \pm 29,39$ ¹	$38,39 \pm 18,04$ ¹
Ասպիրին ($n_2=17$)	$127,94 \pm 38,92$	$75,01 \pm 29,34$ ¹	$64,09 \pm 20,55$ ¹
Տրիֆլուզալ ($n_3=17$)	$125,00 \pm 55,45$	$99,74 \pm 52,43$ ^{1 2}	$82,03 \pm 34,94$ ^{1 2}

¹ $p < 0,05$ ՝ համեմատ նախակաթվածային ցուցանիշի,

² $p < 0,05$ ՝ համեմատ ստուգիչ խմբի ցուցանիշի,

n_1, n_2, n_3 – առնետների քանակը համապատասխան խմբերում

ՄՈՒԶ-ի կապումից հետո՝ 6-րդ օրը, տրիֆլուզալ ստացած կենդանիների խմբում, ինչպես և ստուգիչ խմբում, նկատվել է առնետների շարժողական հավասարակշռության խանգարման վատթարացում, սակայն բուժում չստացած կենդանիների համեմատ պտտածողի վրա անցկացրած ժամանակը ավելի քիչ արտահայտված է

նվազել: Ընդ որում՝ ստուգիչ խմբի համեմատ՝ հավաստի տարբերությունը պահպանվել է (նկար 3.3.3):

Ինչ վերաբերում է ասպիրին ստացած կենդանիների խմբին, ապա ՄՈՒԶ-ի կապումից հետո՝ 6-րդ օրը, այս խմբում ևս գրանցվել է կենդանիների՝ պտտածողի վրա մնալու ժամանակահատվածի հավելյալ կրճատում: Հարկ է նշել, որ այս ժամկետում նույնպես ասպիրին ստացած և ստուգիչ խմբերի միջև հավաստի տարբերություն չի գրանցվել:

Այսպիսով՝ կատարված հետազոտությունը վկայում է տրիֆլուզալի՝ իշեմիայով մակածված մոտոր կոորդինացիայի խանգարումները կանխելու ունակության մասին: Հետիշեմիկ շրջանի թե՛ 3-րդ, թե՛ 6-րդ օրերին պրեպարատի՝ ասպիրինի ազդեցությանը գերազանցելու փաստը համահունչ է ԲԽԼ թեստում ստացված պատկերին, համաձայն որի կենդանիների ընդհանուր շարժողական ակտիվության հետիշեմիկ խանգարումները ավելի արտահայտված կանխում է տրիֆլուզալը:

ԱՄՓՈՓՈՒՄ

Առաջատար առողջապահական կազմակերպությունների մշակած ուղեցույցների կիրառման արդյունքները կասկած չեն թողնում, որ իշեմիկ կաթվածի կամ ուղեղային արյան շրջանառության անցողիկ խանգարումների արդյունավետ բուժումը և նոր անոթային պատահարների կանխարգելումը առանց հակաազրեզանտների կիրառման անհնարին է (Kernan W.N. et al. 2014; Esenwa C. and Gutierrez J., 2015): Հակաազրեզանտների նշանակման առաջնահերթությունը հիմնավորվում է այն անհերքելի փաստով, որ այս ախտաբանական վիճակների համար հիմնական մեկնարկային գործոն է հանդիսանում ներզանգային կամ արտազանգային անոթների աթերոսկլերոտիկ ախտահարումների մակերեսին թրոմբոցիտների ազրեզացման և թրոմբազոցացման գործընթացը (Steinhubl S.R. and Moliterno D.J., 2005; Capodanno D. et al., 2013):

Չնայած հակաազրեզանտների լայն ընտրանու առկայությանը իրականացված լայնածավալ հետազոտությունների հիման վրա՝ հիմնականում առաջարկվում է ասպիրինի (ոսկե ստանդարտ), կլոպիդոգրելի, ինչպես նաև ասպիրին-կլոպիդոգրել կամ ասպիրին-դիպիրիդամոլ համակցումների կիրառումը (Alberts M.J., 2011; Kapil N et al., 2016): Այնուամենայնիվ, թրոմբոէմբոլիկ կաթվածով հիվանդների մոտ նոր անոթային պատահարների կանխարգելման հարցում վերջիններիս արդյունավետությունը սահմանափակ է: Ընդհանուր առմամբ՝ հակաազրեզանտների կիրառումը կրճատում է նոր անոթային պատահարների վտանգը մոտ 25%-ով (Antithrombotic Trialists' Collaboration, 2002): Ավելին՝ երկրորդային կաթվածի դեպքերի ավելի քան կեսը արձանագրվում է արդեն իսկ հակաազրեզանտային թերապիա ստացող հիվանդների մոտ (John S., Katzan I, 2015):

Այսպիսով՝ չնայած երկրորդային կանխարգելմանն ուղղված հակաազրեզանտային թերապիային՝ թրոմբոտիկ պատահարները բավականին հաճախ են գրանցվում: Այդ իսկ պատճառով շարունակվում են փորձարկվել հայտնի հակաազրեզանտների նոր համակցումներ, ինչպես նաև փնտրվում են նոր, ավելի արդյունավետ հակաազրեզանտներ, հատկապես այնպիսի միացություններ, որոնք թրոմբոցիտների ազրեզացիան կանխելու հետ մեկտեղ օժտված կլինեն նյարդապաշտպան հատկությ-

յամբ (Capodanno D. et al., 2013): Այս ուղղությամբ իրականացվող հետազոտությունների կարևորությունը հիմնավորվում է նաև կիրառվող հակաազրեզանտներին բնորոշ մի շարք սահմանափակումների առկայությամբ, ինչպիսիք են՝ արյունահոսությունները, ստամոքս-աղիքային ախտահարումները, ալերգիկ երևույթները, հակաազրեզանտային ազդեցության նկատմամբ կայունության զարգացումը:

Այս առումով ուշադրության է արժանացել համեմատաբար նոր հակաազրեզանտ տրիֆլուզալը՝ 2-ացետոքսի-4-եռֆտորմեթիլ բենզոյական թթուն, որը, հանդիսանալով ացետիլսալիցիլաթթվի եռֆտորմեթիլ ածանցյալ, ասպիրինից տարբերվում է մի շարք ֆարմակոկինետիկ և ֆարմակոդինամիկ առանձնահատկություններով (McNeely W. et al., 1998; Anninos H. et al., 2009): Որպես հակաազրեզանտային մեխանիզմ, բացի թրոմբոցիտար ՅՕԳ-1 ֆերմենտի անդարձելի պաշարումից՝ բացահայտված է նաև տրիֆլուզալի և դրա ակտիվ մետաբոլիտի (2-հիդրոքսի-4-եռֆտորմեթիլ բենզոյական թթու կամ ՀԵԲ) ազդեցությամբ թրոմբոցիտներում ֆոսֆոդիէսթերազ ֆերմենտի պաշարումը և էնդոթելում NO սինթազի (eNOS) ակտիվության խթանումը (McNeely W et al., 1998): Մրցունակ հակաազրեզանտային ազդեցությունից զատ՝ նախակլինիկական հետազոտություններում ապացուցվել է տրիֆլուզալի՝ ուղեղային հյուսվածքի վնասումը կասեցնելու հատկությունը (Gonzalez-Correa J.A. et al., 2006): Տրիֆլուզալը և նրա ակտիվ մետաբոլիտը, ցուցաբերելով ասպիրինից ավելի արտահայտված հակաազրեզանտային ազդեցություն, միաժամանակ ապահովում են սալիցիլատներին բնորոշ կողմնակի ազդեցությունների՝ հատկապես արյունահոսությունների ավելի ցածր հաճախականություն (Anninos H. et al., 2009; Alvarez Sabin J et al., 2014):

Վերը նշվածը հիմք հանդիսացավ փորձարարական պայմաններում գնահատելու տրիֆլուզալի կիրառման արդյունավետությունը գլխուղեղի՝ իշեմիայի հետևանքով զարգացող մի շարք տեղաշարժերի՝ այդ թվում ուղեղի տեղային արյան շրջանառության և կեղևի մազանոթային ցանցի փոփոխությունների համուղղման հարցում: Բացի այդ՝ ուսումնասիրվել է տրիֆլուզալի ազդեցությունը առնետների գլխուղեղի՝ տեղային իշեմիայի հետևանքով ձևավորվող իշեմիկ օջախի տարածման, ինչպես նաև՝ այդ պայմաններում զարգացող տազնապաբնույթ փոփոխությունների, շարժողական ակտիվության և հավասարակշռության խանգարումների վրա:

Ինչպես վկայում են իրականացված հետազոտությունները, ձախ ընդհանուր քնային զարկերակի (ԸԲԶ) կապման պայմաններում, ի տարբերություն ասպիրինի, տրիֆլուզալի ներմուծումը չի խորացնում այդ պայմաններում գրանցվող ուղեղային արյան շրջանառության խանգարումը: Այսպես՝ ԸԲԶ-ի կապումից անմիջապես հետո իպսիլատերալ կիսագնդի գագաթային հատվածում լազեր-դոպլերային հոսքաչափության մեթոդով գրանցվել է գլխուղեղի տեղային արյունահոսքի նվազում, որը կայուն արժեքներ է ընդունել 20-30 րոպե հետո՝ միջինում նվազելով $38,36 \pm 9,77\%$ -ով: Խափանված արյունամատակարարման պայմաններում՝ 30 մգ/կգ դեղաչափով ասպիրինի ն/ո ներմուծումից հետո՝ 30 րոպեների ընթացքում, գրանցվել է գլխուղեղի տեղային արյունահոսքի հավելյալ վատթարացում, որից հետո՝ մինչև դիտարկման ավարտը, արյունահոսքի փոփոխություններ հիմնականում չեն գրանցվել, և 45-րդ րոպեին այն կազմել է նախնական արժեքի $52,13 \pm 9,18\%$ -ը, ինչը վկայում է, որ, համեմատ ԸԲԶ-ի կապումից հետո գրանցված արյունահոսքի, նվազել է $15,67 \pm 4,20\%$ -ով: Հարկ է նշել, որ այս տվյալները համահունչ են այլ հեղինակների կողմից ստացված արդյունքների հետ (Bednar M.M. et al., 1999), ըստ որի, անգամ նորմայի պայմաններում, ասպիրինի ն/ո ներարկումը ուղեկցվում է առնետների ուղեղային արյունահոսքի հավաստի նվազմամբ մոտ 20%-ով: Ասպիրինի կիրառմամբ գլխուղեղի մեծ կիսագնդերում արյունահոսքի որոշակի նվազում է գրանցվել նաև կլինիկական հետազոտություններում (Johkura K. et al., 2012; Sakurai H. et al., 2013):

Ի տարբերություն ասպիրինի՝ ԸԲԶ-ի կապումից 30 րոպե անց նույն դեղաչափով տրիֆլուզալի ներմուծման պարագայում արյունահոսքի էական փոփոխություններ չեն գրանցվել. առաջին 20 րոպեի ընթացքում նկատվել է կենդանիների ուղեղային արյունահոսքի որոշակի անկում՝ կազմելով սկզբնականի $56,32 \pm 5,42\%$ -ը, որից հետո արյունահոսքը սկսել է բարձրանալ և 45-րդ րոպեին միջինում կազմել է սկզբնական արյունահոսքի $59,97 \pm 8,55\%$ -ը՝ գրեթե չտարբերվելով ԸԲԶ-ի կապումից հետո գրանցված արժեքից: Նույն պայմաններում ֆիզլուծույթի ներարկման արդյունքում, ինչպես և տրիֆլուզալի ներարկման պայմաններում, արյունահոսքի արժեքների էական փոփոխություններ չեն դիտվում:

Կալցիում ադենոզինեոֆոսֆատային մեթոդի կիրառմամբ ԸԲԶ-ի կապման պայմաններում գլխուղեղի կեղևի մազանոթային ցանցում նկատվող փոփոխու-

թյունների վրա տրիֆլուզալի, ինչպես նաև ասպիրինի ազդեցության ուսումնասիրումը բացահայտեց տրիֆլուզալի՝ ուղեղի միկրոշրջանառու հունը բարելավելու հատկությունը: Այսպես՝ ինչպես վկայում են կատարված փորձերի արդյունքները, ուսումնասիրվող մոդելում արյան շրջանառության խափանումը ուղեկցվում է ինչպես բուլոր, այնպես էլ միայն գործող մազանոթների միջին տրամագծի հավաստի նվազեցմամբ, ինչպես նաև արտահայտված անբարենպաստ տեղաշարժ է նկատվում գործող, նեղացած և միայն արյան պլազմայի համար թափանցելի մազանոթների քանակական հարաբերությունը դիտարկելիս: ԸՔԶ-ի կապումից 30 րոպե անց 30 մգ/կգ դեղաչափով տրիֆլուզալի ն/ո ներմուծման ազդեցությունը ուսումնասիրելիս պարզվեց, որ միկրոշրջանառության հետիջեմիկ խանգարումները մասամբ կանխվում են: Հետիջեմիկ շրջանում տրիֆլուզալ ստացած առնետների ուղեղի ընդհանուր, գործող և նեղացած մազանոթների միջին տրամագծերը, ինչպես նաև քանակական հարաբերությունը, հավաստիորեն տարբերվել են նույն պայմաններում թև՝ ֆիզիոլոգիայի, թև՝ ասպիրին ստացած կենդանիների դեպքում գրանցված արժեքներից: Նույնիսկ ավելին՝ նեղացած մազանոթների միջին տրամագիծը չի տարբերվել, իսկ գործող և նեղացած մազանոթների հարաբերությունը գրեթե համընկել է ինտակտ խմբում գրանցված արժեքների հետ: Բացի այդ՝ տրիֆլուզալի ազդեցությամբ արձանագրվել է նաև ըստ տրամագծի մազանոթների քանակական հարաբերության տեղաշարժի մասնակի կանխում: Տրիֆլուզալի համեմատ՝ ԸՔԶ-ի կապումից 30 րոպե անց նույն դեղաչափով ասպիրինի ներմուծումը միայն որոշ ցուցանիշներով է մեղմում իջեմիայով հարուցված փոփոխությունները:

Վերը նկարագրված տրիֆլուզալի ուղեղ-անոթային էֆեկտների հետ մեկտեղ ուսումնասիրվել է նաև տրիֆլուզալի ազդեցությունը առնետների զարկերակային ճնշման վրա: Նման հետազոտությունների համար վալիդացված «Tail-cuff» կամ «Պոչմանժետ» ոչ ինվազիվ մեթոդով իրականացված չափագրումները ցույց տվեցին, որ 30 մգ/կգ դեղաչափով տրիֆլուզալի ն/ո ներարկումը առնետների զարկերակային ճնշումը բնութագրող բաղադրիչների (սիստոլիկ, դիաստոլիկ և միջին զարկերակային ճնշում) հավաստի փոփոխություններով չի ուղեկցվում: Նույն պատկերն է գրանցվել նաև համապատասխան ծավալով ֆիզիոլոգիայի ներմուծման պարագայում, մինչդեռ

ասպիրինի (30մգ/կգ, ն/ո) դեպքում արձանագրվել է զարկերակային ճնշման բաղադրիչների ոչ արտահայտված, սակայն հավաստի նվազում:

Հաշվի առնելով, որ գլխուղեղի կաթվածի բուժման և կանխարգելման համար կիրառվող միացությունների արդյունավետության, մասնավորապես նյարդապաշտպան ազդեցության, գնահատման առանցքային ցուցանիշներից մեկն է մեռուկային հյուսվածքի ծավալը կրճատելու և վերջինիս տարածումը կանխելու ունակությունը, գնահատվել է տրիֆլուզալի ազդեցությամբ մեռուկային օջախի ծավալի փոփոխությունը և համեմատվել ասպիրինի համանման ազդեցության հետ: Որպես փորձարարական կաթվածի մոդել՝ ընտրվել է միջին ուղեղային զարկերակի (ՄՈԻՁ) ուղղակի կապման մեթոդը, իսկ բնորոշ մեռուկը որոշվել է կապումից 24 ժամ անց 2,3,5 եռֆենիլտետրազոլինի քլորիդով ներկմամբ: Արձանագրված արդյունքների միջխմբային համեմատումը վկայում է, որ ՄՈԻՁ-ի կապումից մեկ ժամ հետո թե՛ ասպիրինի (30մգ/կգ) և թե՛ տրիֆլուզալի (30մգ/կգ) per os ներմուծումը առնետներին հավաստիորեն սահմանափակում է մեռուկացված հյուսվածքի տարածումը: Հատկանշական է, որ համեմատ ֆիզիոլոգիայի՝ ասպիրինը կանխում է հյուսվածքի մեռուկացումը 25,19%-ով, իսկ տրիֆլուզալը՝ 44,26% -ով, ինչը մատնանշում է, որ տրիֆլուզալի՝ մեռուկային հյուսվածքի ծավալը սահմանափակելու հնարավորությունը 1,8 անգամ գերազանցում է ասպիրինի համանման ազդեցությանը: Ասպիրինի և տրիֆլուզալի նկարագրված ազդեցության համեմատության վերաբերյալ նույն ուղղվածության տվյալներ են ստացվել նաև իշեմիայի այլ մոդելների դեպքում (Whitehead Sh.N. et al., 2007): Հավանաբար, տրիֆլուզալի և ասպիրինի այս տարբերության հիմքում ընկած են տրիֆլուզալի ավելի արտահայտված հակաօքսիդանտային և հակաբորբոքային ազդեցությունները (Gonzalez-Correa J.A. et al., 2004; Alvarez-Sabin J. et al., 2009):

Տրիֆլուզալի նյարդապաշտպան ազդեցության մեխանիզմների վերլուծությունը՝ ստացված արդյունքների և գրականության մեջ առկա տվյալների հիման վրա, հիմք է հանդիսանում՝ եզրակացնելու, որ պրեպարատի նշված ազդեցությունը իրականացվում է վերջինիս՝ ճարպերի գերօքսիդացումը ընկճելու, էնդոգեն հակաօքսիդանտային համակարգը խթանելու (J.A. Gonza'lez-Correa et al., 2004), ինդուցվող NO սինթազը արգելակելու և ուղեղային NO գերսինթեզը ընկճելու (Acarin L. Et al., 2002), ինչպես

նաև մի շարք բորբոքման միջնորդանյութերի և ապոպտոտիկ գործոնների ակտիվացումը կանխելու (Acarin L. Et al., 2001; Whitehead S. et al., 2010) հասկություններով:

Հիմնվելով տրիֆլուզալի՝ մեռուկացված հյուսվածքի ծավալը սահմանափակելու ունակությունը ապացուցող տվյալների վրա՝ ուսումնասիրվել է վերջինիս կիրառման պայմաններում կենդանիների հետիշեմիկ վարքագծային փոփոխությունների զարգացումը:

Հաշվի առնելով առնետների էնոցիոնալ սթրեսային ազդակի հանդեպ ցուցաբերած պատասխանի կախվածությունը ընդհանուր շարժողական ակտիվության մեկնարկային մակարդակից՝ վարքը գնահատող փորձերից առաջ կենդանիները «Բաց դաշտ» թեստի միջոցով նախապես բաժանվել էին ըստ ընդհանուր շարժողական ակտիվության, որից հետո փորձերի համար ընտրվել են միջին և բարձր ակտիվություն ցուցաբերածները:

Գլխուղեղի իշեմիկ ախտահարմանը բնորոշ տագնապաբնույթ փոփոխությունների և ընդհանուր շարժողական ակտիվության տեղաշարժերի զարգացման ուսումնասիրումը «Բարձրացված խաչաձև լաբիրինթ» թեստում փաստեց, որ տրիֆլուզալը ավելի արտահայտված է մեղմում առնետների հետիշեմիկ վարքագծային փոփոխությունները ՄՈՒՋ-ի կապումից թե՛ 3-րդ և թե՛ 6-րդ օրերին:

Այսպես՝ տրիֆլուզալ ստացած կենդանիները շարժողական ակտիվությունը բնութագրող ցուցանիշներով՝ ընդհանուր անցած ճանապարհ, շարժման միջին արագություն, ընդհանուր մուտքերի թիվ, ՄՈՒՋ-ի կապումից 3 օր հետո հավաստիորեն գերազանցել են բուժում չստացած առնետներին: Ուշադրության է արժանի նաև այն փաստը, որ տրիֆլուզալ ստացող առնետների մոտ գրանցվել է բաց թևեր մուտքերի թվի արտահայտված աճ, ինչպես նաև բաց թևերում և կենտրոնում անցկացրած ժամանակի հավաստի երկարաձգում: Բացի այդ՝ տրիֆլուզալի ազդեցությամբ բարենպաստ փոփոխություններ են գրանցվել բաց թևերի հեռակա և փակ թևերի մոտակա կեսերում կենդանիների վարքը բնութագրող ցուցանիշներում: Համանման, սակայն ավելի թույլ արտահայտված փոփոխություններ են գրանցվել նաև ՄՈՒՋ-ի կապումից հետո 3 օր ասպիրին ստացած կենդանիների մոտ: Հետիշեմիկ շրջանի 6-րդ օրը վարքագծային փոփոխությունների ուսումնասիրումը ցույց տվեց, որ, ի տարբերություն ասպիրինի, որի ազդեցությունը իշեմիայի դիտարկվող ժամանակահատվածում առանձնապես չի տար-

բերվում ֆիզլուծույթի կիրառմամբ ստացված տվյալներից, տրիֆլուզալի բարենպաստ ազդեցությունը կենդանիների վարքի վրա պահպանվում է:

Հետիշեմիկ վարքագծային փոփոխությունները կանխելու տրիֆլուզալի առավելությունը ասպիրինի համեմատ կարող է բացատրվել իշեմիայով պայմանավորված նեյրոդեգեներատիվ գործընթացները սահմանափակելու նրա ավելի արտահայտված ազդեցությամբ (Acarin L. et al., 2002; Alvarez-Sabín J. et al., 2009): Ուսումնասիրվող միացությունների տազնապը կանխելու մեխանիզմների հիմքում կարող է ընկած լինել նաև դրանց կողմից հետիշեմիկ տազնապի զարգացման գործընթացում առանցքային դեր ունեցող (Баласанян М.Г., 2003; Nakashima M.N. et al., 2003) նեյրոնալ և ինդուկցվող NO-սինթազների ակտիվության արգելակումը (Acarin L. Et al., 2002), ինչը առավել արտահայտված է տրիֆլուզալի մոտ (Gonzalez-Correa J.A. et al., 2004):

Տրիֆլուզալի ազդեցության բացահայտված առավելությունը ասպիրինի համեմատ հաստատվեց նաև իշեմիայի պայմաններում «Պտտածող» թեստի օգնությամբ՝ առնետների շարժողական հավասարակշռության խանգարումների ուսումնասիրության ընթացքում: Կատարված ուսումնասիրությունները հաստատեցին, որ ՄՈՒԶ-ի կապումից գլխուղեղի իշեմիայի կիրառված մոդելում առնետների մոտ զարգանում են շարժողական հավասարակշռության արտահայտված խանգարումներ: Այսպես՝ ՄՈՒԶ-ի կապումից 3 օր անց միայն ֆիզլուծույթ ստացած առնետների՝ պտտածողի վրա մնալու տևողությունը նախակաթվածային ցուցանիշի համեմատ կրճատվել է $61,05 \pm 8,08\%$ -ով: Տրիֆլուզալի կիրառումը ՄՈՒԶ-ի կապումից հետո՝ 3 օրերի ընթացքում, հավաստիորեն կանխում է կենդանիների շարժողական հավասարակշռության խանգարումը՝ 3 անգամ մեծացնելով առնետների՝ ձողի պտտման հակառակ ուղղությամբ շարժվելու տևողությունը: Ի տարբերություն տրիֆլուզալի՝ ասպիրինի կիրառումը ցուցաբերել է նույն ուղղվածության, սակայն ոչ հավաստի տեղաշարժեր՝ զիջելով տրիֆլուզալի կանխարգելիչ ազդեցությանը գրեթե 2 անգամ:

Հետիշեմիկ շրջանի 6-րդ օրը երեք խմբերում էլ նկատվել է առնետների շարժողական հավասարակշռության խանգարման հետագա վատթարացում: Ուշադրության է արժանի այն փաստը, որ 6-րդ օրը նույնպես տրիֆլուզալ ստացած կենդանիները դիտարկվող ցուցանիշով հավաստիորեն գերազանցել են միայն ֆիզլուծույթ ստացած (ստուգիչ) առնետներին:

Այսպիսով՝ ուղեղային արյան շրջանառության խանգարումների պայմաններում տրիֆլուզալի ազդեցության ուսումնասիրությունները բացահայտեցին պատրաստուկի կողմից ուղեղի խաթարված մազանոթային ցանցը բնութագրող ցուցանիշները շտկելու ունակությունը, լոկալ իշեմիկ խանգարումներով պայմանավորված նեկրոտիկ օջախի տարածումը կանխելու և նույն պայմաններում մակածված կենդանիների վարքագծային փոփոխությունները մեղմելու հնարավորությունը, որոնք, ի տարբերություն ասպիրինի, չեն ուղեկցվում ուղեղի կեղևի տեղային արյունահոսքի վատթարացմամբ:

ԵԶՐԱԿԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ

1. Ընդհանուր քնային զարկերակի կապամաբ հարուցված գլխուղեղի արյունամատակարարման սուր խանգարման պայմաններում՝ տրիֆլուզալը, ի տարբերություն նույն դեղաչափով ասպիրինի, չի խորացնում ուղեղային արյան շրջանառության խաթարումը:
2. Գլխուղեղի սուր իշեմիկ ախտահարման պայմաններում՝ տրիֆլուզալի ներմուծումը կանխում է իպսիլատերալ կիսագնդի կեղևում իշեմիային բնորոշ մազանոթային ցանցի ախտաբանական փոփոխությունները՝ նեղացած մազանոթների քանակի մեծացումը, ինչպես նաև գործող մազանոթների քանակի և տրամագծի նվազումը:
3. Առնետների միջին ուղեղային զարկերակի կապման պայմաններում՝ տրիֆլուզալը սահմանափակում է ձևավորվող իշեմիկ օջախի տարածումը և փոքրացնում վերջինիս ծավալը, գերազանցելով ասպիրինի համանման ազդեցությանը:
4. Տրիֆլուզալը զգալիորեն մեղմում է գլխուղեղի տեղային իշեմիկ խանգարման պայմաններում առնետների մոտ նկատվող տազնապաբնույթ շեղումները և ընդհանուր շարժողական ակտիվության փոփոխությունները:
5. Ի տարբերություն ասպիրինի, տրիֆլուզալը հավաստիորեն մեղմում է միջին ուղեղային զարկերակի կապումից հետո դիտվող առնետների շարժողական հավասարակշռության խանգարումները:
6. Գլխուղեղի իշեմիկ ախտահարման պայմաններում՝ տրիֆլուզալի ուղեղ-անոթային և վարքագծային փոփոխությունները կանխելու ունակությունը, հիմք է հանդիսանում կլինիկական հետազոտություններում գնահատելու վերջինիս արդյունավետությունը փսիխոմոտոր խանգարումների համուղղման տեսանկյունից:

ՕԳՏԱԳՈՐԾՎԱԾ ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ

1. Acarin L, Gonzalez B, Castellano B. Decrease of proinflammatory molecules correlates with neuroprotective effect of the fluorinated salicylate triflusal after postnatal excitotoxic damage // *Stroke*. 2002; 33: 2499-2505.
2. Acarin L, Gonzalez B, Castellano B. Triflusal posttreatment inhibits glial nuclear factor kB, downregulates the glial response, and is neuroprotective in an excitotoxic injury in postnatal brain // *Stroke*. 2001; 32: 2394-2402.
3. Acikel S, Yildirim A, Aydinalp A, et al. Incidence of aspirin resistance and its relationship with cardiovascular risk factors and graft function in renal transplant recipients // *Transplant Proc*. 2008; 40: 3485-3488.
4. Ahn D-H, Lee Y-J, Jeong J-H, Kim Y-R, Park J-B. The Effect of Post-Stroke Depression on Rehabilitation Outcome and the Impact of Caregiver Type as a Factor of Post-Stroke Depression // *Annals of Rehabilitation Medicine*. 2015;39(1):74-80.
5. Alberts MJ, Bergman DL, Molner E, et al. Antiplatelet effect of aspirin in patients with cerebrovascular disease // *Stroke* 2004;35(1): 175Y178.
6. Alberts MJ. Antithrombotic therapy for secondary stroke prevention // *Continuum (Minneapolis Minn)*. 2011 Dec;17 (6):1255-66.
7. Alvarez Sabin J, Quintana M, Santamarina E, Maisterra O. Triflusal and aspirin in the secondary prevention of atherothrombotic ischemic stroke: a very long-term follow-up. // *Cerebrovasc Dis* 2014;37:181-187
8. Alvarez-Sabín J. et al. Triflusal and aspirin have different effects on inflammatory biomarkers measured in patients with acute ischemic stroke // *Cerebrovascular Diseases*. 2009; 28(4): 371-377.
9. Anninos H. et al. Triflusal: an old drug in modern antiplatelet therapy. Review of its action, use, safety and effectiveness // *Hellenic J Cardiol*. 2009; 50(3): 199-207.

10. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients // *BMJ* 2002; 324(7329), p. 71-86.
11. Aramendi JI, Mestres CA, Martinez-Leon J, et al. Triflusal versus oral anticoagulation for primary prevention of thromboembolism after bioprosthetic valve replacement (trac): prospective, randomized, cooperative trial // *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005; 27: 854-860
12. Attwell D, Buchan AM, Charpak S, Lauritzen M, Macvicar BA, Newman EA. Glial and neuronal control of brain blood flow // *Nature* 2010; 468: 232-243.
13. Awtry EH, Loscalzo J. Aspirin // *Circulation* 2000;101:1206-18.
14. Ayata C., Dunn A.K., Gursoy-Özdemir, Huang Zh., Boas D.A., Moskowitz M.A. Laser-speckle flowmetry for the study of cerebrovascular physiology in normal and ischemic mouse cortex // *Journal of cerebral blood flow and metabolism.* 2004: 24(7); 744-755.
15. Balkaya M., Endres M., Behavioral Testing in Mouse Models of Stroke // Ulrich Dirnagl (ed.), *Rodent Models of Stroke, Neuromethods.* 2010: vol. 47. Chapter 13: 179-196.
16. Barnett S.A., *The Rat-A Study in Behavior* // Univ. Chicago Press, Chicago, 1975.
17. Barlow C, Hirotsune S., Paylor R., Liyanage M., Eckhaus M., Collins F., Shiloh Y., Crawley J.N., Ried T., Tagle D., Wynshaw-Boris A. Atm-deficient mice: a paradigm of ataxia telangiectasia // *Cell*, 1996, 86:159-171.
18. Bayón Y, Alonso A, Sánchez Crespo M. 4-trifluoromethyl derivatives of salicylate, triflusal and its main metabolite 2-hydroxy-4-trifluoromethylbenzoic acid, are potent inhibitors of nuclear factor κ B activation // *Br J Pharmacol* 1999;126:1359-1366.
19. Bednar MM, Gross CE, Howard DB, Russell SR, Thomas GR. Nitric oxide reverses aspirin antagonism of t-PA thrombolysis in a rabbit model of thromboembolic stroke // *Exp Neurol.* 1997;146:513-517.
20. Bednar MM, Quilley J, Thomas GR, Raymond-Russell SJ, Fuller SP, Booth C, Howard D, Gross CE. The effect of oral antiplatelet agents on tissue plasminogen activator-

- mediated thrombolysis in a rabbit model of thromboembolic stroke // *Neurosurgery*. 1996;39:352–359.
21. Bednar MM, Gross CE, Howard DB, Russell SR, Ellenberger C. The effect of vasodilators on aspirin-induced antagonism of t-PA thrombolysis // *Neurol Res*. 2001 Oct; 23(7), p. 745-50.
 22. Bendar MM, Gross CE. Aspirin reduces experimental cerebral blood flow in vivo // *Neurological Research*. 1999: 21(5); 488-490.
 23. Berne R.M., Winn H.R., Rubio R. The local regulation of cerebral blood flow // *Prog Cardiovasc Dis*. 1981 Nov-Dec;24(3):243-60.
 24. Bhatt D. L. et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events // *New England Journal of Medicine*. 2006: 354(16); 1706-1717.
 25. Bonten T.N., Snoep J.D., Assendelft W.J., Zwaginga J.J. Time-dependent effects of aspirin on blood pressure and morning platelet reactivity: a randomized cross-over trial // *Hypertension*. 2015 Apr;65(4):743-50.
 26. Borlongan C.V., Cahill D.W., Sanberg P.R. Locomotor and passive avoidance deficits following occlusion of the middle cerebral artery // *Physiology and behavior*, 1995; 58(5): 909-917.
 27. Bouet V., Freret T., Toutain J., Divoux D., Boulouard M., Schumann-Bard P. Sensorimotor and cognitive deficits after transient middle cerebral artery occlusion in the mouse // *Exp Neurol*. 2007; 203:555–567.
 28. CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE) // *Lancet*. 1996;348:1329–1339.
 29. Capodanno D., Ferreiro J.L., Angiolillo D.J. Antiplatelet therapy: new pharmacological agents and changing paradigms // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2013. 11(1);316-329.
 30. Carmichael S. T. Rodent Models of Focal Stroke: Size, Mechanism, and Purpose. // *NeuroRx*. 2005 Jul; 2(3): 396–409.

31. Carota A., Fabienne S. and Bogosslavsky J. Emotions, behaviours and mood changes in stroke // *Current Opinion in Neurology*. 2002; 15:57-69.
32. Castillo C.S., Starkstein SE, Fedoroff JP, Price TR, Robinson RG (1993) Generalized anxiety disorder after stroke // *J Nerv Ment Dis* 181:100–106
33. Castillo J. et al. Neuroprotective effects of aspirin in patients with acute cerebral infarction // *Neuroscience letters*. 2003; 339(3); 248-250.
34. Cipolla M.J., Osol G. Vascular smooth muscle actin cytoskeleton in cerebral artery forced dilatation // *Stroke*. 1998; 29: 1223–1228.
35. Cipolla M.J. The cerebral circulation // *Integrated systems physiology: From molecule to function*. 2009; 1(1): 1-59.
36. Costa J., Ferro JM., Matias-Guiu J., Alvarez-Sabin J., Torres F. Triflusal for preventing serious vascular events in people at high risk // *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; 3: CD004296.
37. Cox D., Maree AO., Dooley M., Conroy R., Byrne MF., Fitzgerald DJ. Effect of enteric coating on antiplatelet activity of low-dose aspirin in healthy volunteers // *Stroke*. 2006;37(8): 2153-2158.
38. Coyle P., Panzenbeck M.J., Collateral development after carotid artery occlusion in Fischer 344 rats // *Stroke*. 1990 Feb;21(2):316-21.
39. De Cristóbal J. et al. Neuroprotective effect of aspirin by inhibition of glutamate release after permanent focal cerebral ischaemia in rats // *Journal of neurochemistry*. 2001; 79(2):456-459.
40. Cruz-Fernandez J.M., Lopez-Bescos L., Garcia-Dorado D., et al: Randomized comparative trial of triflusal and aspirin following acute myocardial infarction // *Eur Heart J*. 2002; 21:457–465.
41. Culebras A., Rotta-Escalante R., Vila J., et al; TAPIRSS Investigators: Triflusal vs aspirin for prevention of cerebral infarction // *Neurology* 2004; 62: 1073–1080.
42. Dalen J.E., Aspirin to prevent heart attack and stroke: what's the Right Dose? // *Am J Med*. 2006 Mar;119 (3):198-202

43. Daugherty A., Rateri D., Hong L., Balakrishnan A. Measuring blood pressure in mice using volume pressure recording, a Tail-cuuf method // JOVE Journal of Visualized Experiments www.jove.com. 2009; vol. 27.
44. Davis M. et al. Experimental stroke and neuroprotection in the aging rat brain // Stroke. 1995; 26(6):1072-1078.
45. Dawson V. L. Nitric oxide: role in neurotoxicity // Clinical and experimental pharmacology and physiology. 1995; 22(4):305-308.
46. De La Cruz J.P., Villalobos M.A., Garcia P.J., Smith-Agreda J.M., Sanchez de la Cuesta F. Effects of triflusal and its main metabolite HTB on platelet interaction with subendothelium in healthy volunteers // Eur J Clin Pharmacol 1995;47:497-502.
47. De La Cruz J.P., Mata J.M., Sanchez de la Cuesta F. Triflusal vs aspirin on the inhibition of human platelet and vascular cyclooxygenase // Gen Pharmacol. 1992; 23: 297-300.
48. DeVries A.C., Nelson R.J., Traystman R.J., Hurn P.D. (2001) Cognitive and behavioral assessment in experimental stroke research: will it prove useful? Neurosci Biobehav Rev 25:325-342
49. Diener H.C., Cunha L., Forbes C., et al. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke // J Neurol Sci 1996;143(1Y2):1Y13.
50. Diener H.C., The PRoFESS trial: future impact on secondary stroke prevention // Expert Rev Neurother. 2007;7(9):1085-1091.
51. Diener H.C., Sacco R.L., Yusuf S., et al. Effects of aspirin plus extended-release dipyridamole versus clopidogrel and telmisartan on disability and cognitive function after recurrent stroke in patients with ischaemic stroke in the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PRoFESS) trial: a double-blind, active and placebo-controlled study // Lancet neurology. 2008;7(10):875-884.
52. Divani A.A., Zantek N.D., Borhani-Haghighi A., Rao GHR. Antiplatelet therapy: aspirin resistance and all that jazz // Clin Appl Thromb Hemost. 2013;19(1):5-18.

53. Drepper M.D., Clopidogrel and proton pump inhibitors-where do we stand in 2012 // World J Gastroenterol. 2012;18(18):2161.
54. Dulesner A., Gatzke N., Glaser J., Hillmeister P., Li M., Lee E., Lehmann K., Urban D., Meyborg H., Stawowy P., Busjahn A., Nagorka S., Persson A. and Buschmann I. Acetylsalicylic acid, but not clopidogrel, inhibits therapeutically induced cerebral arteriogenesis in the hypoperfused rat brain // J Cereb Blood Flow Metab. 2012 Jan; 32(1):105-14
55. Edwardson M. and Dromerick A. Ischemic stroke prognosis in adults, <http://www.uptodate.com/contents/ischemic-stroke-prognosis-in-adults> // Last updated: Jun 2017 (accessed 18 May 2017)
56. Eikelboom J.W., Hirsh J., Spencer F.A., Baglin T.P., Weitz J.I., Antiplatelet drugs: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis // 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141(2): e89S-e119S.
57. Elkins J.S., Johnston S.C. Thirty-year projections for deaths from ischemic stroke in the United States // Stroke. 2003;34:2109–2112
58. Esenwa C, Gutierrez J. Secondary stroke prevention: challenges and solutions // Vascular Health and Risk Management. 2015;11:437-450.
59. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008 // Cerebrovasc Dis. 2008;25(5):457-507. doi: 10.1159/000131083. Epub 2008 May 6.
60. Feher G., Feher A., Pusch G., Lupkovics G., Szapary L., Papp E. The genetics of antiplatelet drug resistance // Clin Genet. 2009; 75: 1-18.
61. Feng M., DiPietro K. Non-invasive blood pressure measurement in mice // Methods in Molecular Biology. 2009: 573; 45-55.
62. Feng M., Whitesall S., Zhang Y., Beibel M., D' Alecy L., DiPetrillo K. Validation of volume-pressure recording tail-cuff blood pressure measurements // American Journal of Hypertension. 2008; 21(12):1288-1291.

63. Fernández de Arriba A, Cavalcanti F, Miralles A, et al. Inhibition of cyclooxygenase-2, expression by 4-trifluoromethyl derivatives of salicylate, triflusal and its deacetylated metabolite, 2-hydroxy-4-trifluoromethylbenzoic acid // *Mol Pharmacol* 1999;55: 753–760.
64. Feuerstein G.Z., Zaleska M.M., Krams M., Wang X., Day M., Rutkowski J.L., Finklestein S.P., Pangalos M.N., Poole M., Stiles G.L., Ruffolo R.R., Walsh F. L. Missing steps in the STAIR case: a translational medicine perspective on the development of NXY-059 for treatment of acute ischemic stroke // *Journal of cerebral blood flow and metabolism*. 2008; 28(1): 217-219.
65. Fisher M., Feuerstein G., Howells D.W., Hurn P.D., Kent T.A., Savitz S.I., Lo E.H. Update of the stroke therapy academic industry roundtable preclinical recommendations // *Journal of the AHA Stroke*. 2009: 40(6); 2244-2250.
66. Fraj J., Valero A., Vives R., et al. Safety of triflusal (antiplatelet drug) in patients with aspirin-exacerbated respiratory diseases // *Allergy*. 2008; 63: 112-115.
67. Garcia R.L.A., Hernandez-Diaz S., de Abajo F.J., Association between aspirin and upper gastrointestinal complications: systematic review of epidemiological studies // *Br J Clin Pharmacol*. 2001; 52: 563-571.
68. Gibson CL, Bath PM, Murphy SP (2005) G-CSF reduces infarct volume and improves functional outcome after transient focal cerebral ischemia in mice // *J Cereb Blood Flow Metab* 25:431–439
69. Gomez L., García-Rafanell J., Forn J., Prospective effect of triflusal and acetylsalicylic acid against arachidonic acid-induced cerebrovascular occlusion in anaesthetized rats // *Meth Find Exp Clin Pharmacol* 1987;9: 13–17.
70. González-Correa J.A., Arrebola M.M., Ureña M.I., et al., Protective effect of triflusal and its main metabolite HTB in an in vitro model of anoxia-reoxygenation in rat brain slices: Comparison with acetylsalicylic and salicylic acids // *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2005;371:81–88.

71. Gonzalez-Correa J.A., Arrebola M.M., Ureca M.I., et al. Effects of triflusal on oxidative stress, prostaglandin production and nitric oxide pathway in a model of anoxia-reoxygenation in rat brain slices // *Brain Res.* 2004; 102: 148-155
72. González-Correa J.A., De La Cruz J.P., Triflusal: an antiplatelet drug with a neuroprotective effect? // *Cardiovasc Drug Rev.* 2006 Spring; 24(1):11-24.
73. Gould T.D., Dao D.T., Kovacsics C.E. The open field test. Mood and Anxiety Related Phenotypes in Mice. T.D. Gould (ed.), *Mood and Anxiety Related Phenotypes in Mice*, *Neuromethods* 42, Humana Press, a part of Springer Science+Business Media, Chapter 1: 1-20, 2009.
74. Guthrie R. Review and management of side effects associated with antiplatelet therapy for prevention of recurrent cerebrovascular events // *Adv Ther.* 2011;28(6):473-482.
75. Hackett M. L. et al. Neuropsychiatric outcomes of stroke // *The Lancet Neurology.* – 2014; 13(5):525-534.
76. Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, et al. ESPRIT Study Group. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial // *Lancet* 2006;367(9523):1665Y1673.
77. Hall C.N., Reynell C., Gesslein B., Hamilton N.B., Mishra A., Sutherland B.A., O'Farrell F.M., Buchan A. M., Lauritzen M., Attwell D. Capillary pericytes regulate cerebral blood flow in health and disease // *Nature* 2014.508;55-70.
78. Hankey GJ, Eikelboom JW. Aspirin resistance. *Lancet* 2006;367(9510):606–17.
79. Hayasaka M. et al. Comparative effect of clopidogrel plus aspirin and aspirin monotherapy on hematological parameters using propensity score matching // *Vascular health and risk management.* 2013. V. 9; 65.
80. Herbert J. M. et al. Clopidogrel, a novel antiplatelet and antithrombotic agent // *Cardiovascular Therapeutics.* 1993;11(2):180-198.
81. Hermida R.C., Ayala D.E., Calvo C., López J.E., Mojón A., Rodríguez M., Fernández J.R. Differing administration time-dependent effects of aspirin on blood pressure in dipper and non-dipper hypertensives // *Hypertension.* 2005 Oct;46(4):1060-8.

82. Hermida R.C., Ayala D.E., Mojón A., Fernández J.R. Ambulatory blood pressure control with bedtime aspirin administration in subjects with prehypertension // *Am J Hypertens*. 2009 Aug;22(8):896-903.
83. Hernandez M., Fernández de Arriba A., Merlos M., Fuentes L., Sánchez Crespo M., Nieto M.L. Effect of 4-trifluoromethyl derivatives of salicylate on nuclear factor κ B-dependent transcription in human astrocytoma cells // *Br J Pharmacol* 2001;132:547–555.
84. Heye N., Campos A., Kannuki S., Cervós-Navarro J. Effects of triflusal and acetylsalicylic acid on microthrombi formation in experimental brain ischemia // *Exp Pathol* 1991;41:31–36.
85. Heye N., Campos A., Sampaolo S., Cervós-Navarro J. Morphometrical evaluation of triflusal in brain infarction // *Acta Neurochim* 1993;57:53–55.
86. Hill R.A., Tong L., Yuan P., Murikinati S., Gupta S., Grutzendler J. Regional blood flow in the normal and ischemic brain is controlled by arteriolar smooth muscle cell contractility and not by capillary pericytes // *Neuron*. 2015 Jul 1;87(1):95-110
87. Hong K.S. Blood Pressure Management for Stroke Prevention and in Acute Stroke // *J Stroke*. 2017 May; 19(2): 152–165.
88. Hovens M.M., Snoep J.D., Eikenboom J.C., et al.. Prevalence of persistent platelet reactivity despite use of aspirin: a systematic review // *Am Heart J* 2007;153(2), 175-181.
89. Iadecola C., Davisson R.L. Hypertension and cerebrovascular dysfunction // *Cell Metab* 2008; 7: 476–484.
90. Isayama K., Pitts L.H., Nishimura M.C. (1991) Evaluation of 2,3,5-triphenyltetrazolium chloride staining to delineate rat brain infarcts // *Stroke* 22:1394–1398
91. Jespersen S.N., Østergaard L. The roles of cerebral blood flow, capillary transit time heterogeneity, and oxygen tension in brain oxygenation and metabolism // *J Cereb Blood Flow Metab*. 2012 Feb; 32(2): 264–277.

92. Johkura K., Yoshida T.N., Kudo Y., Nakae Y., Momoo T., Kuroiwa Y. Cilostazol versus aspirin therapy in patients with chronic dizziness after ischemic stroke // *Clin Neurol Neurosurg.* 2012 Sep; 114(7):876-80
93. John S., Katzan I.. Recurrent Stroke while on antiplatelet therapy // *Neurol Clin.* 2015 May; 33(2): 475-89
94. Johnston-Cox HA, Ravid K. Adenosine and blood platelets // *Purinergic Signal.* 2011;7(3):357-365.
95. Jones BJ, Roberts DJ. The quantitative measurement of motor inco-ordination in naive mice using an accelerating rotarod // *J Pharm Pharmacol.* 1968 Apr;20(4):302-4.
96. Joshi C.N., Jain S.K., Murthy P.S. An optimized triphenyltetrazolium chloride method for identification of cerebral infarcts // *Brain Res Brain Res Protoc.* 2004 Apr;13(1): 11-7
97. Chen J. et al. (eds.), *Animal Models of Acute Neurological Injuries II*, Springer Protocols Handbooks // *Infarct Measurement in Focal Cerebral Ischemia: TTC Staining.* Chapter 9: 93-98. 2012
98. Kapil N, Datta YH, Alakbarova N, Bershad E, Selim M, Liebeskind DS, Bachour O, Rao GH, Divani AA. Antiplatelet and anticoagulant therapies for prevention of ischemic stroke // *Clin Appl Thromb Hemost.* 2017 May;23(4):301-318.
99. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association // *American Stroke Association.* *Stroke* 2014;45(7):2160–236.
100. Kim YJ et al., Evaluation of low-dose aspirin for primary prevention of ischemic stroke among patients with diabetes: a retrospective cohort study // *Diabetol Metab Syndr.* 2015 Feb 15;7:8. eCollection 2015.
101. Kleim J. A. et al. Motor cortex stimulation enhances motor recovery and reduces peri-infarct dysfunction following ischemic insult // *Neurological research.* 2003;25(8): 789-793.

102. Kuge Y., Yokota C., Tagaya M., Hasegawa Y., Nishimura A., Kito G., Tamaki N., Hashimoto N., Yamaguchi T., Minematsu K. Serial changes in cerebral blood flow and flow-metabolism uncoupling in primates with acute thromboembolic stroke // *J Cereb Blood Flow Metab* 2001 ;21:202–210.
103. Kurtz Th.W., Griffin K.A., Bidani A.K., Davisson R.L., Hall J.E. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals part 2: Blood pressure measurement in experimental animals // *AHA Hypertension*. 2005;45(2): 299-310.
104. Laas R., Igloffstein J. Cerebral infarction due to carotid occlusion and carbon monoxide exposure. I. Influence of preganglionic cervical sympathectomy // *Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry*. 1983; 46:768-773.
105. Lai T.W., Zhang S., Wang Y.T., Excitotoxicity and stroke: identifying novel targets for neuroprotection // *Prog Neurobiol*. 2014 Apr;115:157-88.
106. Lanza FL, Chan FK, Quigley EM; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications // *Am J Gastroenterol*. 2009; 104: 728-738.
107. Lenz TL, Hilleman DE. Aggrenox: a fixed-dose combination of aspirin and dipyridamole // *Ann Pharmacother*. 2000;34(11):1283-1290.
108. Ley G.D., Nshimyumuremyi J.B., Leusen I. Hemispheric blood flow in the rat after unilateral common carotid occlusion: evolution with time // *Journal of the AHA Stroke*.1985; 16:69-73.
109. Lister RG (1987) The use of a plus-maze to measure anxiety in the mouse. *Psychopharmacology (Berl)* 92:180–185
110. Liu S., Levine S.R., Winn H.R. Targeting ischemic penumbra: part I- from pathophysiology to therapeutic strategy // *Journal of experimental stroke & translational medicine*. 2010;3(1):47-55.

111. Liu S, Zhen G, Meloni BP, Campbell K, Winn HR. Rodent stroke model guidelines for preclinical stroke trials (1st edition) // *Journal of experimental stroke & translational medicine*. 2009;2(2):2-27.
112. Lo E. H. A new penumbra: transitioning from injury into repair after stroke // *Nature medicine*. 2008;14(5): 497.
113. Ma Y., Liang Ch., Suo Y., Zhao Y., Wang Y., Xu T., Wang R. Zhenhe Ma. Blood flow changes after Unilateral Carotid Artery Ligation monitored by Optical Coherence Tomography // *SPIE*; 2016; 9707:D1-6
114. Matias-Guiu J, Ferro JM, Alvarez-Sabin J, et al; TACIP investigators: Comparison of triflusal and aspirin for prevention of vascular events in patients after cerebral infarction: the TACIP study: a randomized, double-blind, multicenter trial // *Stroke*. 2003; 34: 840–848.
115. McNeely W, Goa KL. Triflusal // *Drugs*. 1998; 55: 823-833.
116. McManus M, Liebeskind DS. Blood Pressure in Acute Ischemic Stroke // *Journal of Clinical Neurology (Seoul, Korea)*. 2016;12(2):137-146.
117. Mendelow A.D., Graham D.I., McCulloch J., Mohamed A.A. The distribution of ischemic damage and cerebral blood flow after unilateral carotid occlusion and hypotension in the rat // *Journal of the AHA Stroke*. 1984; 15(4):704-710.
118. Merino J. G. et al. Lesion volume change after treatment with tissue plasminogen activator can discriminate clinical responders from nonresponders // *Stroke*. 2007; 38(11): 2919-2923.
119. Meyer J.S., Rogers R.L., Mortel K.F. Progressive cerebral ischemia antedates cerebrovascular symptoms by two years // *Ann Neurol* 1984;16:314-320.
120. Millan M., Dorado L., Dávalos A. Fibrinolytic Therapy in Acute Stroke // *Current Cardiology Reviews*. 2010;6(3):218-226.
121. Mochizuki Y., Oishi M., Takasu T. Difference in cerebral blood flow between multiple cerebral infarction with and without dementia. In: Koga Y, Nagata K, Hirata K, eds. *Brain Topography Today*, Amsterdam: // Elsevier Science, 1998:591-593.

122. Moskowitz M.A., Lo E.H., Iadecola C. The science of stroke: mechanisms in search of treatments // *Neuron* 2010; 67: 181–198.
123. Prinz V., Endres M. Modeling Focal Cerebral Ischemia in Rodents: Introduction and Overview // *Rodent Models of Stroke*. 2016;19-29.
124. Mori S., Sadoshima S., Ibayashi S., Lino K., Fujishima M. Relation of cerebral blood flow to motor and cognitive functions in chronic stroke patients // *Stroke*. 1994; Feb;25(2):309-17.
125. Mozaffarian D, Benjamin EJ et al. Heart disease and stroke statistics–2016 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee // *Circulation*. 2016 Jan 26; 133(4):e38-e360.
126. Mukherjee D and Chirag PG. Epidemiology and the Global Burden of Stroke World // *Neurosurg*, 2011, 76, 6S:S85-S90
127. Multicentre Acute Stroke Trial–Italy Group (MAST-I). Randomized controlled trial of streptokinase, aspirin, and combination of both in treatment of acute ischaemic stroke. // *Lancet*. 1995;346:1509 –1514.
128. Munsch F. et al. Stroke location is an independent predictor of cognitive outcome // *Stroke*. 2016; 47(1):66-73.
129. Murdoch D, Plosker GL. Triflusal: a review of its use in cerebral infarction and myocardial infarction, and as thromboprophylaxis in atrial fibrillation // *Drugs*. 2006; 66: 671-692.
130. Nagelschmitz J, Blunck M, Kraetzschmar J, Ludwig M, Wensing G, Hohlfeld T. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of acetylsalicylic acid after intravenous and oral administration to healthy volunteers // *Clinical Pharmacology. Advances and Applications*. 2014;6:51-59.
131. Nakashima M.N., Aiiki K., Nakashima K., Takahashi M. Possible role of nitric oxide in anxiety following transient cerebral ischemia in mice. // *J.Pharmacol.Sci*. 2003; 91(1):47-52.

132. National Research Council (US). Guide for the Care and Use of Laboratory Animals // 8th edition. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011.
133. O'Collins E.V., Macleod M.R., Donnan G.A., Horky L.L., van der Worp B.H., Howells D.W. 1,026 Experimental treatments in acute stroke // *Annals of neurology*. 2006; 59(3);467-477.
134. Omae T., Mayzel-Oreg O., Li F., Sotak Ch.H., Fisher M. Inapparent hemodynamic insufficiency exacerbates ischemic damage in a rat microembolic stroke model // *Journal of the AHA Stroke*. 2000;31(10):2494-2499.
135. Osol G. et al. Myogenic tone, reactivity, and forced dilatation: a three-phase model of in vitro arterial myogenic behavior // *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2002; 283(6): H2260-H2267.
136. Østergaard L. et al. The role of the cerebral capillaries in acute ischemic stroke: the extended penumbra model // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* (2013) 33, 635–648.
137. Oyama N, Yagita Y, Kawamura M, Sugiyama Y, Terasaki Y, Omura-Matsuoka E, Sasaki T, Kitagawa K. Cilostazol, not aspirin, reduces ischemic brain injury via endothelial protection in spontaneously hypertensive rats. // *Stroke*. 2011 Sep;42(9):2 571-2577.
138. Pacher P., Beckman JS., Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease // *Physiol Rev* 2007; 87: 315–424.
139. Paciaroni M., Agnelli G., Caso V., et al., Prior use of antithrombotic agents and neurological functional outcome at discharge in patients with ischemic stroke // *J Thromb Haemost* 2006;4:1957–61.
140. Papathanasiou A, Goudevenos J, Tselepis AD. Resistance to aspirin and clopidogrel: possible mechanisms, laboratory investigation, and clinical significance // *Hellenic J Cardiol*. 2007; 48: 352-363.
141. Park H.J., Machado A.G., Cooperrider J., Truong-Furmaga H., Johnson M., Krishna V., Chen Z., Gale J.T. Semi-automated method for estimating lesion volumes // *J Neurosci Methods*. 2013 Feb 15;213(1):76-83.

142. Patrono C., Garcia LA., Landolfi R., Baigent C. Low dose aspirin for the prevention of atherothrombosis // *N Engl J Med*. 2005; 353: 2373-2383.
143. Pellow S., Chopin P., File S.E., Briley M. Validation of open:closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat // *J Neurosci Methods*. 1985 Aug;14(3):149-67
144. Perez-Gomez F., Alegria E., Berjon J., et al; for the NASPEAF Investigators Comparative effects of antiplatelet, anticoagulant, or combined therapy in patients with valvular and nonvalvular atrial fibrillation: a randomized multicenter study // *J Am Coll Cardiol*. 2004; 44: 1557-1566.
145. Peterson E.C., Wang Z., and Britz G. Regulation of Cerebral Blood Flow // *Int J Vasc Med*. 2011;2011:823525.
146. Phillips S. J., Whisnant J.P. Hypertension and the brain // *Archives of internal medicine*. 1992;152(5):938-945.
147. Powers W.J., Rabinstein A.A., Ackerson T. et al., 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: From the American Heart Association/American Stroke Association // *Stroke*. 2018 Mar;49(3):e46-e110.
148. Powlak C.R., Karrenbauer B.D., Schneider P., Ho Y. The Elevated Plus-Maze Test: Differential Psychopharmacology of Anxiety-Related Behavior // *Emotion Review*. 2012; Vol 4, Issue 1, pp. 98 - 115
149. Rajashekar P., Pai K., Thunga R., Unnikrishnan B. Post-stroke depression and lesion location: A hospital based cross-sectional study // *Indian Journal of Psychiatry*. 2013;55(4):343-348.
150. Ramis J, Mis R, Conte L, Forn J. Rat and human plasma protein binding of the main metabolite of triflusal // *Eur J Pharmacol*. 1990; 183: 1867-1868.
151. Ramis J, Mis R, Forn J, Torrent J, Gorina E, Janñ F. Pharmacokinetics of triflusal and its main metabolite HTB in healthy subjects following a single oral dose // *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 1991; 16: 169-273.

152. Ren M., Senatorov V.V., Chen RW, Chuang DM. Postinsult treatment with lithium reduces brain damage and facilitates neurological recovery in a rat ischemia/reperfusion model // Proc Natl Acad Sci U S A. 2003 May 13;100(10):6210-5.
153. Rivers C. S. et al. Do acute diffusion-and perfusion-weighted MRI lesions identify final infarct volume in ischemic stroke? // Stroke.2006; 37(1):98-104.
154. Sakurai H., Hanyu H., Sato T., Kume K., Hirao K., Kanetaka H. and Iwamoto T. Effects of cilostazol on cognition and regional cerebral blood flow in patients with Alzheimer's disease and cerebrovascular disease: A pilot study // Geriatr Gerontol Int. 2013 Jan; 13(1):90-7
155. Sánchez de Miguel L., Jimenez A., Montón M., et al. A 4-trifluoromethyl derivative of salicylate, triflusal, stimulates nitric oxide production by human neutrophils: Role in platelet function // Eur J Clin Invest 2000; 30:82–817.
156. Saw J, Madsen EH, Chan S, Maurer-Spurej E. The ELAPSE (evaluation of long-term clopidogrel antiplatelet and systemic anti-inflammatory effects) study // J Am Coll Cardiol. 2008; 52: 1826-1833.
157. Schaar K., Brenneman M., Savitz S.I. Functional assessments in the rodent stroke model// Experimental and Translational Stroke Medicine – 2010- vol. 2 №13 – p.1-11.
158. Schulz E, Jansen T, Wenzel P, Daiber A, Munzel T. Nitric oxide, tetrahydrobiopterin, oxidative stress, and endothelial dysfunction in hypertension. Antioxid Redox Signal 2008; 10: 1115–1126.
159. Seredenin S.D., Viglinskaya I.V., Kashevskaya O.P. Biological basis of individual sensitivity to psychotropic drugs. S.B. Seredenin, Longo V., Gaviraghi G. (eds.) // Graffham press. Edinburg. UK. –1994. –P. 47-57.
160. Shah K, Qureshi SU, Johnson M, Parikh N, Schulz PE, Kunik ME. Does use of antihypertensive drugs affect the incidence or progression of dementia? A systematic review. Am J. Geriatr Pharmacother 2009; 7: 250–261.

161. Shimosegawa E, Hatazawa J, Ibaraki M, Toyoshima H, Suzuki A. Metabolic penumbra of acute brain infarction: a correlation with infarct growth // *Ann Neurol*. 2005;57:495–504.
162. Simon DI, Jozic J. Drug-eluting stents and antiplatelet resistance // *Am J Cardiol*. 2008; 102: 29J-37J.
163. Smolenski A. Novel roles of cAMP/cGMP-dependent signaling in platelets // *J Thromb Haemost*. 2012;10(2):167-176.
164. Sommer C. Histology and infarct volume determination // *Rodent Models of Stroke*. 2010; 213-226.
165. Srivastava K, Bath PM, Bayraktutan U. Current therapeutic strategies to mitigate the eNOS dysfunction in ischaemic stroke // *Cell Mol Neurobiol*. 2012 Apr;32(3): 319-136.
166. Steinhubl S.R., Moliterno D.J. The role of the platelet in the pathogenesis of atherothrombosis // *American Journal of Cardiovascular Drugs*. 2005;5(6);399-408.
167. Sutherland B.A., Papadakis S.M., Chen R., Buchan A.M. Cerebral blood flow alteration in neuroprotection following cerebral ischemia // *Journal of Physiology*. 2011;589(17): 4105-4114.
168. Taguchi Y., Takashima S.h., Sasahara E., Inoue H., Ohtani O. Morphological changes in capillaries in the ischemic brain in Wistar rats // *Archives of histology and cytology*. 2004;67(3):253-261.
169. Tamura A., Graham DI, McCulloch J, Teasdale GM (1981) Focal cerebral ischemia in the rat: 1. Description of technique and early neuropathological consequences following middle cerebral artery occlusion // *J Cereb Blood Flow Metab* 1:53–60
170. Tang W.K., Lau Ch., Mok V., Wag Ka-Sing, Impact of anxiety on health-related quality of life after stroke: a cross-sectional study // *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2013;94(12);2535-2541.
171. Tantry U.S., Jeong Y.H., Gurbel P.A. The clopidogrel-statin interaction // *Circ J*. 2014; 78(3):592-4.

172. Terasaki Y., Liu Y., Hayakawa K., Pham L.D. Lo E.H., Ji.X. and Arai K., Mechanisms of neurovascular dysfunction in acute ischemic brain // *Current medicinal chemistry. Cardiovascular and hematological agents*. 2014; 21(18):2035-2042.
173. Thomas GR, Thibodeaux H, Errett CJ, Bednar MM, Gross CE, Bennett WF. Intravenous aspirin causes a paradoxical attenuation of cerebrovascular thrombolysis // *Stroke*. 1995;26:1039 –1046.
174. Thrift AG., Cadilhac DA., Thayabaranathan T., Howard G., Howard VJ., Rothwell PM., Donnan GA. // Global stroke statistics. *Int J Stroke*. 2014 Jan;9(1), p. 6-18.
175. To' th L, Muszbek L, Koma' romi I. Mechanism of the irreversible inhibition of human cyclooxygenase-1 by aspirin as predicted by QM/MM calculations // *J Mol Graph Model*. 2013;40:99-109.
176. Tonnesen J., Pryds A., Larsen E.H., Paulson O.B., Hauerberg J., Knudes G.M.. Laser Doppler flowmetry is valid for measurement of cerebral blood flow autoregulation lower limit in rats // *Exp Physiol*. 2005 May;90(3):349-55
177. Tureyen K, Vemuganti R, Sailor KA, Dempsey RJ (2004) Infarct volume quantification in mouse focal cerebral ischemia: a comparison of triphenyltetrazolium chloride and cresyl violet staining techniques // *J Neurosci Methods* 139: 203–207 *Brain Res Brain Res Protoc*. 2004 Apr;13(1):11-7.
178. Ulrich P.T., Kroppenstedt S., Heimann A., Kempfski O. Laser-Doppler scanning of local cerebral blood flow and reserve capacity and testing of motor and memory functions in a chronic 2-vessel occlusion model in rats // *Journal of the AHA Stroke*. 1998; 29(11): 2412-2442.
179. Valle M, Barbanoj MJ, Donner A, et al. Access of HTB, main metabolite of triflusal, to cerebrospinal fluid in healthy volunteers // *Eur J Clin Pharmacol*. 2005; 61: 103-111.
180. von Beckerath N. et al. Absorption, metabolization, and antiplatelet effects of 300-, 600-, and 900-mg loading doses of clopidogrel // *Circulation*.2005; 112(19): 2946-2950.

181. Walf AA, Frye CA. The use of the elevated plus maze as an assay of anxiety-related behavior in rodents // *Nat Protoc.* 2007; 2(2): 322-8.
182. Wang Y. et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack // *New England Journal of Medicine.* 2013;369(1);11-19.
183. Wei N. et al. Post-stroke depression and lesion location: a systematic review // *Journal of neurology.* 2015;262(1);81-90.
184. Whitehead S.N. et al. Effects of triflusal and aspirin in a rat model of cerebral ischemia // *Stroke.* 2007; 38(20):381-387.
185. Whitehead SN, Massoni E, Cheng G, Hachinski VC, Cimino M, Balduini W, Cechetto DF. Triflusal reduces cerebral ischemia induced inflammation in a combined mouse model of Alzheimer's disease and stroke // *Brain Res.* 2010 Dec 17;1366:246-56
186. Winter B, Juckel G, Viktorov I, Katchanov J, Gietz A, Sohr R, Balkaya M, Hortnagl H, Endres M (2005) Anxious and hyperactive phenotype following brief ischemic episodes in mice // *Biol Psychiatry* 57:1166–1175
187. Wolf S. L. et al. Effect of constraint-induced movement therapy on upper extremity function 3 to 9 months after stroke: the EXCITE randomized clinical trial // *Jama.* 2006; 296(17):2095-2104.
188. Wurtz M, Grove EL, Kristensen SD, Hvas AM. The antiplatelet effect of aspirin is reduced by proton pump inhibitors in patients with coronary artery disease // *Heart.* 2010;96(5): 368-371.
189. Yamamoto M, Tamura A, Kirino T, Shimizu M, Sano K. Behavioral changes after focal cerebral ischemia by left middle cerebral artery occlusion in rats // *Brain Res.* 1988;452:323–328.
190. Yemisci M, Gursoy-Ozdemir Y, Vural A, Can A, Topalkara K, Dalkara T. Pericyte contraction induced by oxidative-nitrative stress impairs capillary reflow despite successful opening of an occluded cerebral artery // *Nat Med* 2009; 15: 1031–1037.
191. Yi X, Zhou Q, Lin J, Chi L. Aspirin resistance in Chinese stroke patients increased the rate of recurrent stroke and other vascular events. *Int J Stroke.* 2013;8(7):535-539.

192. Zhang L., Zhang G.Zh. and Chopp M. The neurovascular unit and combination treatment strategies for stroke // Trends in pharmacological sciences. 2012;33(8); 415-422.
193. Zhang F., Chen J., Infarct Measurement in Focal Cerebral Ischemia: TTC Staining. Animal Models of Acute Neurological Injuries II // Springer Protocols Handbooks. 2012:Chapter 9: 93-98.
194. Александрин В.В. Использование метода лазерной доплеровской флоуметрии для определения нижней границы ауторегуляции мозгового кровотока у крыс // Методология флоуметрии. 2000;4: 139-144.
195. Александрин В.В., Кожура В.Л., Новодержкина И.С. Асимметрия объемного кровотока в сонных артериях крыс // Структурно-функциональные и нейрохимические закономерности асимметрии и пластичности мозга (материалы Всероссийской конференции с международным участием, Москва).2006;15-17.
196. Александрин В.В., Луньшина Е.В., Мирзоян Р.С. Изменение локального мозгового кровотока при глобальной преходящей ишемии мозга у крыс // Методология флоуметрии.2002: вып. 6;143-149.
197. Африкян Ш.Г. Влияние ноопепта на кровоснабжения мозга. Медицина, наука и образование. 2013; N 14:86-90.
198. Баласанян М.Г., Африкян Ш.Г., Топчян А.В. Влияние ноопепта на морфофункциональное состояние капиллярной системы коры большого мозга крыс // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2015;78(5):3-7.
199. Баласанян М.Г., Изучение роли оксида азота в механизмах нейропротекторного и анксиолитического действия афобазола в сравнительном аспекте // Автореф. дис. доктора фарм. наук. Ереван. 2003;45.
200. Бессалова Е.Ю. Методика исследования поведения крыс в условиях “открытое поле” // Нейронауки: теоретические и клинические аспекты. 2011: том 7.- № 1-2
201. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга // Москва, Медицина.2001:328с.

202. Саркисов К.Г., Дужак Г.В. Лазерная доплеровская флоуметрия как метод оценки состояния кровотока в микрососудах // Сборник статей - Методология флоуметрии. 1999; выпуск 3:9-15.
203. Середенин С.Б., Бадыштов Б.А., Незнамов Г.Г., Махнычева А.Л. и др. Прогноз индивидуальных реакций на эмоциональный стресс и бензодиазепиновые транквилизаторы // Экспер. и клин. фармак. -2001;64(1):3-12.
204. Топчян А.В. Фармакологическая коррекция кровоснабжения и функционального состояния мозга при его локальном ишемическом поражении // Автореф. дис. доктора мед.наук. Москва. 1998: с. 47.
205. Чилингарян А.Н. Кальций-аденозинтрифосфатный метод и перспективы безынъекционного выявления интраорганного микроциркуляторного русла // Журнал экспериментальной и клинической медицины. 1977; №5:19-28.