ՀԱՍՏԱՏՎԱԾ Է
ԵՊԲՀ ԳԻՏԱԿՈՈՐԴԻՆԱՑԻՈՆ
ԽՈՐՀՐԴԻ ՆԻՍՏՈՒՄ
ՆԱԽԱԳԱՀ՝ Կ.Գ.Դ.,
ՊՐՈՖԵՍՈՐ Կ.Բ. ԵՆԿՈՅԱՆ

_____

Արձանագրություն N _____ “ _____” _____ 20__թ.

Դեղագործական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի հայցման ատենախոսության

Պ Լ Ա Ն - Ա Ն Ո Տ Ա Ց Ի Ա

Հայցորդ -	Իսկուհի Համլետի Աղամալյան Ֆարմակոլոգիայի ամբիոնի դասախոս
Թեզի վերնագիրը -	«Նիկոտինոիլպրոլինի ուղեղ-անոթային և մետաբոլիկ էֆեկտները ուղեղի արյան շրջանառության սուր և քրոնիկ փորձարարական խանգարումների պայմաններում»
Գիտական ղեկավար	Ֆարմակոլոգիայի ամբիոնի վարիչ՝ դ. գ. դ. պրոֆեսոր Մարինե ԳառնիկիԲալասանյան
Մասնագիտական դասիչը	**ԺԴ.00.14.** «Դեղաբանություն»

2019թ.

1. ԹԵՄԱՅԻ ԱՐԴԻԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆԸ

1.1. ՆԵՐԱԾՈՒԹՅՈՒՆ

ՈՒղեղային արյան շրջանառության խանգարումների դեղաբանական շտկումը շարունակում է մնալ ժամանակակից բժշկագիտության կարևորագույն հիմնահարցերից, քանի որ չնայած առկա դեղերի լայն ընտրանուն, ուղեղ-անոթային ախտահարումների հետևանքով գրանցվող մահացությունը բնութագրվում է չափազանց բարձր ցուցանիշով, իսկ անաշխատունակության առաջին պատճառը շարունակում է մնալ ուղեղի կաթվածը [Norstedt M.2017]:

Ավելին, տնտեսապես զարգացած երկրներում տարեց տարի դիտվում է ուղեղ-անոթային ախտահարումների երիտասարդացում, իսկ իշեմիկ կաթված տարած մարդկանց մեծ մասը՝ զրկվում է կյանքի բնականոն ընթացքին վերադառնալու կարողությունից [Tong X, Yang Q et al The Burden of Cerebrovascular Disease in the United States 2019]:

Այս ամենը հիմնավորում է նյարդապաշտպան թերապիայի կարևորությունը ուղեղային հյուսվածի իշեմիկ խանգարումների շտկման, ինչպես նաև երկրորդային կանխարգելման համար: Այսօր զարգացման մեծ թափ առած նյարդապաշտպան դեղաբանական միջոցների հիմնական խմբերը ուրվագծվել են՝ նպատակ ունենալով շտկելու իշեմիկ կասկադի առանձին օղակները՝ ներառյալ բջջի էներգետիկ պաշարների հյուծումը, օքսիդատիվ սթրեսը, Ca-գլուտամատային նյարդաթունայնությունը, ապոպտոզը, բորբոքումը [Korczyn A.D. et al 2015]: Ուստի տրամաբանական է, որ ուղեղային արյան շրջանառությունը խթանող և իշեմիզացված հյուսվածքի մետաբոլիզմը կարգավորող դեղերի խմբերում կարևորվում են Գլուտամատային ընկալիչների պաշարիչները, ԳԱԿԹ-երգիկ միացությունները, կալցիումական անցուղիների պաշարիչները, հակաօքսիդանտները, ուղեղի մետաբոլիզմը խթանող միացությունները և այլն [Viale L. Et al 2017, Chamorro A. et al 2016]:

Վերջին տարիներին որպես նյարդապաշտպան թերապիայի արդյունավետ միջոցներ, մեծ հետաքրքրություն են ներկայացնում էնդոգեն ամինաթթուների հիման վրա ստացված փոքր պեպտիդները, որոնցից շատերը ցուցաբերում են բավական բարձր ուղեղ-անոթային, հակաօքսիդանտային և ուղեղային հյուսվածքի խափանված մետաբոլիզմը կարգավորող հատկություն: (Канунникова Н. П, 2017): :

Նման միացություններից է համեմատաբար նոր պեպտիդային միացություն՝ նոոպեպտը, որը պիրացետամի դիպեպտիդային ածանցյալ է, հանդիսանում է ֆենիլացետիլի և պրոլիլգլիցինի բարդ էսթեր, բացի արտահայտված հակաամնեստիկ, նյարդապաշտպան մնեմոտրոպ և անքսիոլիտիկ ազդեցությունից, դրսևորում է ուղեղային արյան շրջանառությունը խթանելու և լոկալ իշեմիայով հարուցված տեղաշարժերը շտկելու հատկությամբ [Amelin A. V. et al 2011]:

Դիպեպտիդային միացություններից է նաև պիկամիլոնը, որն իրենից ներկայացնում է նիկոտինաթթվի և ԳԱԿԹ-ի դիպեպտիդ: Պիկամիլոնի՝ որպես պրեպարատ, ուսումնասիրման համար հիմք են հանդիսացել Ս. Միրզոյանի և Վ. Հակոբյանի կողմից ԳԱԿԹ-ի և նիկոտինաթթվի համակցմանը նվիրված հետազոտությունները [Mirzoyan S.H., Akopian V.P. 1985]: Ինչպես վկայում են գրականական տվյալները [Silkina I.V. et al 2005] այն կիրառվում է որպես նոոտրոպ և ուղեղային անոթները լայնացնող միջոց՝ ուղեղային արյունահոսքի տարբեր տիպի խանգարումների ժամանակ:

Ընդհանրապես նիկոտինաթթվի առկայությունը տարբեր դեղերի կառույցում արդարացված է՝ ելնելով դրա բազմազան և ուրույն կենսաբանական առանձնահատկություններից: Հանդիսանալով էնդոգեն միացություն՝այն օրգանիզմում այն սինթեզվում է տրիպտոֆան ամինաթթվից [Badawy A. A. et al 2017]: Նիկոտինաթթուն և նիկոտինամիդը նախանյութ են NAD և NADP-ի սինթեզի համար, որոնք հանդիսանում են կարևորագույն կոֆերմենտներ օքսիդավերականգնման մի շարք ռեակցիաների, հյուսվածքային շնչառության, էներգազոյացման, ճարպերի, սպիտակուցների, ամինաթթուների, պուրինների, նյութափոխանակության համար [Anderson K. A., Madsen A. S. et al 2017]:

Նիկոտինաթթի ցուցաբերած դեղաբանական էֆեկտները չափազանց բազմազան են՝ արտահայտված նյարդապաշտպան [Know W. Y. Suh G. J et al 2018], հիպոլիպիդեմիկ [la Paz S. M. Bermudes B. et al 2016, Zeman M et al 2016], հակաբորբոքային, հակաօքսիդանտային, հակաապոպտոտիկ[Graff E. C. et al 2016]: Վերջին տարիներին հատկապես մեծ ուշադրության է արժանանում նիկոտինաթթի նյարդապաշտպան ազդեցությունը, որի հիմքում ընկած նոր բացահայտված մեխանիզմներից են մասնակցությունը նեյրոգենեզին, ցողունային բջիջների դիֆերենցմանը, որն առավել արտացոլվում է հասուն ԳԱԿԹ-երգիկ նեյրոնների ձևավորմամբ [Griffin S. M. et al 2017]: Այն նաև նյարդապաշտպան

ազդեցություն է ցուցաբերում օքսիդատիվ սթրեսի ժամանակ [Chong Z. Z. et al 2004]: Նյարդագիտության մեջ նիկոտինաթթուն համարվում է հարուստ պատմությամբ խոստումնալից ապագա ունեցող միացություն [Romani M. et al 2019, Bodor E. T et al 2008]:

Նյարդապաշտպան հատկություններ ցուցաբերող պեպտիդային միացությունների կառուցվածքում բավական հաճախ է հանդիպում պրոլինի մնացորդը, որի առկայությունը պայմանավորում է վերջիններիս դեղաբանական ակտիվության արտահայտվածությունը [Zhang Y. et al 2016]: Այսպես, պրոլինը հանդիսանում է անգիոտենզին փոխակերպող ֆերմենտի ընկճող կապտոպրիլի կառուցվաածքային համանմանակ, իսկ վերջինս օժտված է արտահայտված նյարդապաշտպան, հակագեշճնշումային, անգիոպրոտեկտիվ ազդեցությամբ, որը արտահայտվում է նաև ուղեղի իշեմիկ կաթվածի ժամանակ [Tao M. X. Xue X. et al 2018]:

Պրոլին պարունակող նյարդապաշտպան հատկություններ ցուցաբերող դիպեպտիդ է հանդիսանում նաև գլիցիլ-պրոլինը, որն օժտված է ուղեղային հյուսվածքի մետաբոլիզմը խթանող հատկությամբ և իշեմիայի հետևանքով զարգացող նեյրոակտիվ ամինաթթուների պաթոլոգիկ տեղաշարժերը կանխելու ունակությամբ [Bashun N. Z. et al 2017]

Այս ամենը հիմք հանդիսացավ ուսումնասիրելու նուրբ օրգանական քիմիայի ինստիտուտում սինթեզված՝ Նիկոտինոիլպրոլինի ուղեղ-անոթային և մետաբոլիկ էֆեկտները ուղեղի արյան շրջանառության սուր և քրոնիկ փորձարարական խանգարումների պայմաններում:

1.2.ԺԱՄԱՆԱԿԱԿԻՑ ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՔՆՆԱԴԱՏԱԿԱՆ ՎԵՐԼՈՒԾՈՒԹՅՈՒՆԸ

1. Valeria Gasperi, Matteo Sibilano, Isabella and Maria Valeria Catani

International Journal of Molecular Sciences 2019

Department of experimental medicine, Tor Vergata University of Rome, Via Montpellier1,00133 Rome, Italy Niacin in the Central Nervous System: An Update of Biological Aspects and Clinical Applications

Հոդվածն իրենից ներկայանում է գիտական ակնարկ, որտեղ ամփոփ ներկայացված է նիկոտինաթթվի (պիրիդին-3-կարբոքսիլաթթու, նիացին, վիտամին PP, կամ վիտամին B_3,) կենսաբանական դերը և դեղաբանական էֆեկտները՝ ներառյալ նեյրոպրոտեկտիվ ազդեցությունը տարբեր ախտաբանական վիճակներում (կաթված, վնասվածք, հոգեկան ոլորտի խանգարումներ, ինչպես նաև Ալցհեյմերի, Պարկինսոնի, Հանտինգտոնի հիվանդություններ):

Նշված է, որ նիկոտինաթթվի մասնակցությամբ օրգանիզմում տեղի ունեցող տարբեր մոլեկուլյար մեխանիզմներ սերտորեն փոխկապակցված են միմյանց հետ և ապահովում են նյարդային բջիջների առողջ վիճակը և հետաձգում նրանց նեյրոդեգեներացիան: Նիկոտինաթթվի վերաբերյալ բերված տվյալները փաստորեն վկայում են, որ այն հանդիսանում է ԿՆՀ-ում նեյրոնների զարգացմանը մասնակցող կարևորագույն միջնորդանյութ և հզոր նեյրոպրոտեկտոր դործոն:

2. Agnieszka Zabłocka1 Małgorzata Mitkiewicz2 Jozefa Macała1 Maria Janusz
Cellular and molecular neurobiology DOI 10.1007/s10571-015-0192-8 2015
Neurotrophic Activity of Cultured Cell Line U87 is Up-Regulated by Proline-Rich Polypeptide Complex and Its Constituent Nonapeptide

Հոդվածում հետազոտված է պրոլինով հարուստ պոլիպեպտիդի (PRP), ինչպես նաև նրա նոնապեպտիդի (NP) նյարդապաշտպան ազդեցությունը: Ինչպես ցույց են տվել հետազոտության արդյունքները, պրոլինով հարուստ պոլիպոպտիդը և նրա նոնապեպտիդը աստրոցիտոմայով բջջային կուլտուրայում զգալիորեն մեծացնում են նեյրոտրոֆիկ այնպիսի կարևոր միացությունների սինթեզը, ինչպիսիք են նյարդային աճի գործոնը, ուղեղային ծագման աճի գործոնը, ցիտոկինները, ինտերլեյկին-6-ը, որոնք հանդիսանում են կարևոր նեյրոպրոտեկտիվ գործոններ, որոնց անբավարար սինթեզը կարող է ուղեկցվել նյարդային բջիջների վնասմամբ և մահվամբ:

Հետևաբար կատարված հետազոտության արդյունքները վկայում են, որ պրոլին պարունակող պեպտիդները օժտված են արտահայտված նյարդապաշտպան ազդեցությամբ և կարող են կիրառվել տարբեր նեյրոդեգեներատիվ հիվանդությունների բուժման ժամանակ:

3. **Timur Yildirim, Alpaslan Eylen, Sevda Lule, Sefik Evren Erdener et al**

International Journal of Neuroscience, 2014;

Early Online: 1–6 Copyright © 2014 Informa Healthcare USA, Inc. ISSN: 0020-7454 print/ 1543-5245 online DOI: 10.3109/00207454.2014.979289

Poloxamer-188, Citicoline Provide Neuronal Membrane Integrity and Protect Membrane Stability in Cortical Spreading Depression

Նշված հոդվածում հետազոտվել է ցիտիկոլինի նյարդապաշտպան ազդեցությունը այնպիսի ախտաբանական վիճակներում, ինչպիսիք են ուղեղի կաթվածը, վնասվածքը, տարածուն կեղևային ընկճումը, սուբարախնոիդալ արյունահոսությունը, որոնք բերում են ուղեղային հյուսվածքի վնասմանը՝ և նյարդաբանական շեղումների: Ցիտիկոլինի ազդեցությամբ զգալի իջնում է ուղեղի կեղևի և հիպոկամպի նեյրոնների թաղանթների թափանցելիությունը կաթվածի, վնասվածքի, տարածուն կեղևային ընկճման դեպքում, ինչը վկայում է ցիտիկոլինի արտահայտված թաղանթ կայունացնող ազդեցությունը: Այն մասնակցում է ֆոսֆատիդիլխոլինի սինթեզին, ինչը մեծ քանակով հայտնաբերված է բջիջների թաղանթների լիպիդային երկշերտում: Այս հոդվածում նկարագրված է ցիտիկոլինի նյարդապաշտպան և հակաօքսիդանտային ազդեցությունը ԿՆՀ-ի վնասման բազմաթիվ մոդելներում, ինչպես նաև նեյրոդեգեներատիվ մի շարք հիվանդությունների ժամանակ:

4. Zarubina V., Shabanov P. D. Bulletin of Experimental Biology and Medicine, Vol. 160, No. 4, February, 2016 Pharmacology and toxicology 10.1007/s10517-016-3193-9 448-451

Neuroprotective Effects of Peptides During Ischemic Preconditioning. Bulletin of Experimental Biology and Medicine .

Հոդվածում ուսումնասիրել և համեմատել են նեյրոսպեցիֆիկ պեպտիդների՝ դիպեպտիդ նոոպեպտի, կորտագենի՝ (տետրապեպտիդ) և կորտեքսինի (խոզի ուղեղի կեղևից ստացված էքստրակտ) նյարդապաշտպան ազդեցությունները:

Դիտարկվող նյութերի ազդեցությամբ գնահատվել է իշեմիզացված առնետների նյարդաբանական ստատուսը, կոգնիտիվ ֆունկցիաները,

վարքագծային փոփոխությունները, մկանային տոնուսը, ֆիզիոլոգիական մի շարք ռեակցիաների ամբողջականությունը:

Փորձերի արդյունքում պարզվել է, որ դիտարկվող պեպտիդներից հատկապես նոոպեպտը և կորտեքսինը առնետների մոտ քրոնիկ իշեմիայի պայմաններում ցուցաբերում են նյարդապաշտպան, հակաօքսիդանտային, տագնապամարիչ և հակադեպրեսանտային ազդեցություն: Ընդ որում նոոպեպտը և կերտեքսինը առավել արդյունավետ են իշեմիկ կաթվածից հետո ավելի ուշ, իսկ կորտագենը ավելի վաղ փուլերում՝ դիտվող փոփոխությունները շտկելու համար:

5. Grigoryan T. S., Balasanyan M. G. Ashrafyan K. B Neuroprotective Effects of Citicoline in Cerebral Ischemia // 8th international Symposium on Neuroscience, Megdeburg, Germany, 2014, I-4-8

6. Գրիգորյան Տ. Ս. Ցիտիկոլինի ազդեցությունը սակավաշարժությամբ պայմանավորված առնետների խաթարված հիշողության և գլխուղեղում ԳԱԿԹ-ի քանակական տեղաշարժերի վրա Հայաստանի բժշկագիտություն, Երևան 2018 LVIII,N2, էջ 47-54

Հոդվածները նվիրված են ցիտիկոլինի նյարդապաշտպան հատկությունների ուսումնասիրմանը՝ ուղեղի ինչպես տեղային այնպես էլ քրոնիկ իշեմիզացման պայմաններում: Հեղինակը որպես քրոնիկ իշեմիայի մոդել ընտրել է շարժողական ակտիվության սահմանափակումը, որն այսօր հանդիսանում է ուղեղային արյան շրջանառության խանգարումների զարգացման ռիսկի կարևոր գործոն: Հայտնաբերված է, որ ցիտիկոլինը տարբեր տևողությամբ սակավաշարժության պայմաններում բարելավում է ուղեղի տեղային արյան շրջանառությունը, կանխում քրոնիկ իշեմիայով պայմանավորված ԳԱԿԹ-ի պաշարների հյուծումը ուղեղի տարբեր կառույցներում և շտկում նշված պայմաններում նկատվող կենդանիների վարքի խանգարումները:

Հաշվի առնելով վերը բերված աշխատանքների արդյունքները և այն փաստը, որ ցիտիկոլինը, հանդիսանում է ցիտիզինի և խոլինի բարդ էսթեր և իրենցից ներկայացնում է էնդոգեն միացություն, իսկ նոոպեպտը պիրացետամի դիպեպտիդային ածանցյալէ և հանդիսանում է ֆենիլացետիլի և պրոլիլգլիցինի բարդ էսթեր, կարելի է ենթադրել, որ ուղեղային հյուսվածքում առկա էնդոգեն միացությունների էսթերային և ամիդային զուգակցումները կարող են հանդիսանալ

խոստումնալից աղբյուր ուղեղային արյան շրջանառությունը և նյութափոխանակությունը շտկող դեղերի ստեղծման համար: Այդպիսի միացություն է հանդիսանում նիկոտինոիլպրոլինը, որն իրենից ներկայացնում է նիկոտինաթթվի և պրոլինի ամիդային զուգակցում: Հիմք ընդունելով նիկոտինաթթվի [Valeria Gasperi et al 2019] և պրոլինի [Agnieszka Zabłocka et al 2015] բազնակողմանի կենսաբանական ակտիվությունը, կարելի է ենթադրել, որ նիկոտինոիլպրոլինի ուսումնասիրությունը որպես ուղեղային արյան շրջանառության և ուղեղային հյուսվածքի խափանված մետաբոլիզմը շտկող միջոց՝ կլինի հեռանկարային:

2. ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ՆՊԱՏԱԿՆ ՈՒ ԽՆԴԻՐՆԵՐԸ

Հետազոտության նպատակն է հանդիսանում ուսումնասիրել նիկոտինոիլպրոլինի ուղեղ-անոթային և մետաբոլիկ էֆեկտները ուղեղի արյան շրջանառության սուր և քրոնիկ խանգարումների պայմաններում:

Նպատակը իրականացնելու համար նախատեսվում է ուղեղի իշեմիկ խանգարումների պայմաններում ուսումնասիրել նիկոտինոիլպրոլինի ազդեցությունը առնետների՝

1. ուղեղի տեղային արյունահոսքի վրա՝ ձախ քնային զարկերակի կապումով հարուցված սուր և հիպոկինեզիայով մակածված քրոնիկ իշեմիայի պայմաններում
2. համակարգային արյան ճնշման և սրտի կծկման հաճախականության վրա
3. ուղեղի միկրոշրջանառությունը բնութագրող ցուցանիշների վրա
4. անթթվածնային պայմաններում ապրելիության ցուցանիշների վրա
5. ուղեղի աերոբ/անաէրոբ գլիկոլիզի հարաբերակցությունը բնութագրող՝ լակտատ/ պիրուվատ հարաբերության փոփոխությունների վրա
6. նեյրոակտիվ ամինաթթուների քանակական տեղաշարժերի վրա

3. ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ՏԵՍԱԿԸ

Հիմնարար, փորձարարական հետազոտություն

4. ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ՆՅՈՒԹԸ ԵՒ ՄԵԹՈԴՆԵՐԸ

Հետազոտության նյութը՝ նիկոտինոիլպրոլին, որը սինթեզվել է նուրբ օրգանական քիմիայի ինստիտուտում, հետազոտության օբյեկտը՝ սպիտակ անցեղ արու առնետներ:

Անհրաժեշտ նյութատեխնիկական բազաներն են՝ ԵՊԲՀ Ֆարմակոլոգիայի ֆարմացիայի ամբիոնի համատեղ լաբորատորիա, հյուսվածքաբանության ամբիոն, նուրբ օրգանական քիմիային ինստիտուտի՝ ակտիվ նյութերի սինթեզի և հետազոտության լաբորատորիա:

Հետազոտական նյութի համար անհրաժեշտ ֆինանսավորումը նախատեսված է իրականացնել ԵՊԲՀ ֆարմակոլոգիայի ամբիոնի բազային ֆինանսավորման համար նախատեսված միջոցների հաշվին:

Կիրառվող մեթոդները

4.1 ուղեղի արյան շրջանառության սուր խանգարումների մոդել՝ մակածված ձախ քնային զարկերակի կապումով

4.2 հիպոկինեզիայի փորձարարական մոդել, ըստ Ի.Վ. Ֆեդերովի (1982)

4.3 ուղեղի տեղային արյունահոսքի գրանցում Laser-Doppler-Flowmeter (LDF) սարքի միջոցով (Transonic System Inc. BLF-21, USA)

4.4 առնետների զարկերակային ճնշման և սրտի զարկերի որոշում Tail-Cuff եղանակով (Daugherty A. et al, 2009)

4.5 առնետների գլխուղեղի կեղևի մազանոթային հունի ուսումնասիրում կալցիում ադենոզինեռֆոսֆատային մեթոդով, (Чилингарян А.Н. 1977)

4.6 նեյրոակտիվ ամինաթթուների քանակական տեղաշարժերի գնահատում՝ բարձր արդյունավետության հեղուկ քրոմատագրման եղանակով

4.7 լակտատ-պիրուվատ փոխհարաբերության որոշում սպեկտրոֆոտոմետրիկ եղանակով

Հակահիպօքսանտային ազդեցությունը բնութագրող մեթոդի վերջնական ընտրությունը դեռևս չի կատարվել և գտնվում է քննարկման փուլում:

4.1 ՀՍՏԱԿ ՆԿԱՐԱԳՐԵԼ ՀԵՏԱԶՈՏԱԿԱՆ ՆՅՈՒԹԸ

Հետազոտությունները իրականացվելու են սպիտակ 180-220գրամ կշռով անցեղ արու առնետների վրա

- քանակը 180-190, (որից ուղեղի արյան շրջանառության սուր խանգարումների մոդել 30-35, հիպոկինեզիայի փորձարարական մոդել 30-35, առնետների զարկերակային ճնշման և սրտի զարկերի որոշման մոդել 25-30, գլխուղեղի կեղևի մազանոթային հունի ուսումնասիրում 30-35, նեյրոակտիվ

ամինաթթուների քանակական տեղաշարժերի գնահատումը 25-30, լակտատ-պիրուվատ հարաբերության քանակական տեղաշարժերի գնահատումը 25-30, լիպիդային փոխանակության գնահատում 30-35

- գտնվելու վայրը՝ լաբորատոր վիվարիում
- հասանելիությունը՝ համալսարանի գիտության վարչության կողմից:

4.2. ՀԵՏԱԶՈՏԱԿԱՆ ՄԵԹՈԴՆԵՐԸ.

Հետազոտական մեթոդների նկարագրությունը

1. Ընդհանուր անզգայացումը իրականացվելու է քլորալիհիդրատի ներորովայնային ներարկմամբ (400մգ/կգ հաշվարկով ն/ո): Առնետների մոտ առաջացվելու է ուղեղային արյունահոսքի խանգարում՝ ընդհանուր ձախ քնային զարկերակի կապմամբ (ՁՔՁԿ), որը կատարվելու է նեյլոն մետաքսե թելիով: Ձախ կիսագնդի տեղային ուղեղային արյունահոսքը չափելու համար կիրառվելու է Laser-Doppler-Flowmeter (LDF) սարքը(Transonic System Inc. BLF-21, USA):

Սիստոլիկ, դիաստոլիկ, միջին զարկերակային ճնշումների, սրտի կծկման հաճախականության որոշում ոչ ինվազիվ «Tail-cuff» մեթոդով:

Փորձի համար օգտագործվելու է LE5001(Letica, Hospitalet, Barcelona, Spain) ճնշաչափ, որը թույլ է տալիս առանց անզգայացման առնետի պոչին ամրացված մանժետի և զարկերը արձանագրող սենսորի օգնությամբ գրանցել պոչային զարկերակում սիստոլիկ, դիաստոլիկ զարկերակային և միջին ճնշումները, ինչպես նաև սրտի զարկերի հաճախականությունը: Փորձի համար ընտրված առնետները հետազոտության նախորդող 3-5 օրերի ընթացքում ադապտացվելու են գլանաձև խցին, որոնք ընտրվում են ըստ առնետի չափերի (Kurtz Th. W. et al, 2005):

2. Առնետների գլխուղեղի կեղևի մազանոթային հունի ուսումնասիրում կալցիում ադենոզինեռֆոսֆատային մեթոդով, (Чилингарян А.Н. 1977), որի հիմքում ընկած է կալցիումական աղերով ադենոզինեռֆոսֆորական թթի հիդրոլիզի արդյունքում առաջացած ազատ անօրգանական ֆոսֆորի բարձր ընտրողականությունը անոթային հյուսվածքի կառույցների նկատմամբ: Այս մեթոդի առավելությունը կայանում է նրանում, որ հնարավոր է լինում տարբերակել երակները, զարկերակները և մազանոթները:

(-14)-(16)^{0}C պայմաններում 90մկմ հաստությամբ արված գլխուղեղի երկայնական

կտրվածքները՝ ստացված Մ25 հատիչով, հավաքվելու են ֆիզլուծույթում, որից հետո 5ժամ ընկղմվելու են առաջին ինկուբացիոն միջավայրի մեջ, որը պարունակում է 2մլ սերենսենի գլիցինային բուֆեր, 2մլ կալցիումի քլորիդի 0,1 Մ լուծույթ, 1մլ ադենոզինեռֆոսֆորական թթվի նատրիումական աղի 0,1Մ թարմ պատրաստված լուծույթ և 12մլ թորած ջուր: Թորած ջրով 10 րոպե կտրվածքները կրկնակի լվացումից հետո տեղափոխվելու են հաջերդ լուծույթի մեջ, որի պատրաստման համար 100 մլ թորած ջրում 2 կաթիլ քացախաթթու ավելացնելուց հետո լուծվելու է 2գ քիմիապես մաքուր կապարի ացետատ, ապա ավելացվելու է 10մլ 0,1 Մ ացետատային բուֆեր և 15մլ քացախաթթվի ամոնիումային աղի 8%-անոց լուծույթ: Այս խառնուրդում 1ժամ մնալուց և կրկնակի լվացումից հետո կտրվածքները ընկղմվելու են 20%-անոց քացախաթթվի ամոնիումային աղի լուծույթի մեջ, որտեղ մնալու են մինչև 1ժամ: Կտրվածքները դարձյալ կրկնակի լվացվելու են թորած ջրով, ապա 5-10 րոպե ընկղմվելու են նատրիումի սուլֆիդի 5%-անոց լուծույթի մեջ, որից հետո կտրվածքները
վերջնական լվացվելու են թորած ջրով և գլիցերին-ժալատինային խառնուրդով ֆիքսվելու են առարկայական ապակու վրա:
Ստացված պրեպարատները ուսումնասիրվելու են Boeco BM-800 լուսային մանրադիտակով և ներդրված (B-CAM 14MP) թվային ֆոտոխցիկով ֆիքսվելու է գլխուղեղի կեղևային շերտի անոթային ցանցը:
3.Նեյրոակտիվ ամինաթթուների քանակական որոշումը առնետների գլխուղեղում իրականացվելու է բարձր արդյունավետությամբ հեղուկ քրոմատագրման եղանակով (Kang X. et al 2006):

Փորձի իրականացման նպատակով առնետները ենթարկվելու են դեկապիտացիայի, որից հետո գլխուղեղը արագ առանձնացվելու է սառույցի վրա և պահվելու 2-8°C սառնարանային պայմաններում: Այնուհետև գլխուղեղից առանձնացվելու են հիպոթալամուսը, հիպոկամպը և կեղևը: Ուղեղի առանձնացված հատվածները առանձին-առանձին հոմոգենիզացվելու են 2 ծավալ սառցային քացախաթթվի 0,4մոլ/լ լուծույթում, որից հետո ցենտրիֆուգվելու են 10000պտույտ/րոպե պայմաններում: Մեթոդի իրականացման համար պատրաստվելու են հետևյալ լուծույթները:

Սուպերնատանտները պահվելու են -20°C պայմաններում մինչ ամինաթթուների որոշումը: Մեթոդի իրականացման համար պատրաստվելու են հետևյալ լուծույթները

Ստանդարտ լուծույթների պատրաստում: Ստանդարտները պատրաստվելու են հետևյալ խտություններով 1մկգ, 10մկգ, 100մկգ 1մկգ ԳԱԿԹ-լուծույթի պատրաստման համար անալիտիկ կշեռք METLER AE-240-ով կշռվելու է 10մգ ԳԱԿԹ, լուծվելու է 100մլ թերած ջրում: Ստացված լուծույթի 0,1 մլ-ին ավելացվելու է 10 մլ թորած ջուր:

10մկգ ԳԱԿԹ-ի ստանդարտ լուծույթի պատրաստման համար կշռվելու է 10մգ ԳԱԿԹ, լուծվելու է 100մլ թերած ջրում: Ստացված լուծույթի 1մլ-ին ավելացվելու է 10մլ թորած ջուր:

100մկգ ԳԱԿԹ-ի ստանդարտ լուծույթի պատրաստման համար կշռվելու է 100մգ ԳԱԿԹ, լուծվելու է 100մլ թերած ջրում: Ստացված լուծույթի 1մլ-ին ավելացվելու է 10մլ թորած ջուր:

Նմանատիպ ձևով պատրաստվելու է նաև գլուտամատի լուծույթը:

1. Դանսիլ քլորիդի լուծույթի պատրաստում. 10մլ չափիչ կոլբայի մեջ անալիտիկ կշեռք METLER AE-240-ով կշռվելու է 200մգ դանսիլ քլորիդ, ավելացվելու է ավելացվելու է ացետոնիտրիլի լուծույթ մինչը նիշը և խառնվելու է, որից հետո 5 րոպե տևողությամբ դրվելու է ուլտրաձայնային SONOREX բաղնիք, խառնվելու է Vortex V plus խառնիչով: Ստացված լուծույթը օգտագործվելու է թարմ վիճակում:

2. Բուֆերի լուծույթի պատրաստում. Բուֆերի լուծույթի պատրաստման համար 10մլ չափիչ կոլբայում կշռվելու է 2գ կալիումի հիդրոկարբոնատ, ավելացվելու է 10մլ թորած ջուր և խառնվելու է : Լուծույթի pH-ը կարգավորվելու է կալիումի հիդրօքսիդով՝ 9.8(pH-213 Hanna Instruments), ստուգաչափումը pH=4; 7; 10 մարզերում:

3.ԲԱՀՔ համակարգ(Shimadzu LC 20with SPD)ներարկվող լուծույթների նմուշների պատրաստում: Առնետի ստամոքսահյութը ֆիլտրվելու է մեմբրանային ֆիլտրով: 50մկլ ֆիլտրատին ավելացվելու է 50մկլ բուֆերի լուծույթ և 50 մկլ դանսիլ քլորիդի լուծույթ: Խառնուրդը 5 րոպե տևողությամբ խառնվելու է Vortex V Plus խառնիչով: Ստացված լուծույթը տաքացվելու է 80^{0}C ջրային բաղնիքում, 30րոպե տևողությամբ: Ջրային բաղնիքից վերցնելուց անմիջապես հետո ավելացվելու է 20մկլ սառցային քացախաթթու՝ ընթացող ռակցիան դադարացնելու նպատակով: Լուծույթը դրվելու է 7G 16 C ցենտրիֆուգ 5 րոպե տևողությամբ՝14000 պտույտ/րոպե արագությամբ: ԲԱՀՔ համակարգ ներարկվելու է ստացվածի սուպերնատանտը 20մկլ ծավալով:

4.ԲԱՀՔ համակարգ (Shimadzu LC 20 with SPD-UV detector) ներարկվող ստանդարտ լուծույթի պատրաստում: 50մկլ ստանդարտ լուծույթին ավելավցել է 50մկլ բուգերի

լուծույթ, 50մկլ դանսիլ քլորիդի լուծույթ: Խառնուրդը 5 րոպե տևողությամբ խառնվելու է Vortex V Plus խառնիչով Ստացված լուծույթը տաքացվելու է 80^{0}C ջրային բաղնիքում, 30րոպե տևողությամբ: Ջրային բաղնիքից վերցնելուց անմիջապես հետո ավելացվելու է 20մկլ սառցային քացախաթթու՝ ընթացող ռակցիան դադարացնելու նպատակով: Լուծույթը դրվելու է 7G 16 C ցենտրիֆուգ 5 րոպե տևողությամբ՝14000 պտույտ/րոպե արագությամբ: ԲԱՀՔ համակարգ ներարկվելու է ստացվածի սուպերնատանտը 20մկլ ծավալով:

5.Բլանկ լուծույթի պատրաստում. բլանկ լուծույթի պատրաստման համար 50 մկլ թորած ջրին ավելացվելու է 50 մկլ բուֆերի լուծույթ, 50մկլ դանսիլ քլորիդի լուրծույթ Խառնուրդը 5 րոպե տևողությամբ խառնվելու է Vortex V Plus խառնիչով: Ստացված լուծույթը տաքացվելու է 80^{0}C ջրային բաղնիքում, 30րոպե տևողությամբ: Ջրային բաղնիքից վերցնելուց անմիջապես հետո ավելացվելու է 20մկլ սառցային քացախաթթու՝ ընթացող ռեակցիան դադարացնելու նպատակով: Լուծույթը դրվելու է 7G 16 C ցենտրիֆուգ 5 րոպե տևողությամբ՝14000 պտույտ/րոպե արագությամբ: ԲԱՀՔ համակարգ ներարկվելու է ստացվածի սուպերնատանտը 20մկլ ծավալով:

Քրոմատագրման պայմաններ

1. Քրամատագրաֆիկ աշտարակ-Nucleosil C18 250x4.6, մասնիկների չափը 5, ծակետիները 100 անգստրեմ: Աշտարակի ջերմաստիճանը -30^{0}C
2. Շարժուն ֆազի պատրաստում, վերցվել է մեթանոլ/ջուր 35:65 հարաբերությամբ լուծույթ, որի pH-ը կարգավորվելու է եռէթիլամինով՝2,8: Լուծույթը խառնվելու և դրվելու է ՈՒՋ SONOREX բաղնիք 30րոպե տևողությամբ:

3.Քրոմատագրման ալիքի երկարություն -286 նմ

4.Քրոմատագրման տևողություն 30ռեպե

Քրոմատագրման ծավալ 20մկլ

5. <u>Լաբորատորիաների գտնվելու վայրը</u>՝–ԵՊԲՀ Ֆարմակոլոգիայի և Ֆարմացիայի ամբիոնների համատեղ գիտա-հետազոտական լաբորատորիա, հյուսվածքաբանության ամբիոն, նուրբ օրգանական քիմիայի ինստիտուտի ակտիվ նյութերի սինթեզի և հետազոտության լաբորատորիա:

Հետազոտական մեթոդների ընտրության գիտական հիմնավորումը կայանում է նրանում, որ ընտրված մեթոդներով հնարավոր է լինելու դրված նպտատակների

և խնդիրների իրականացումը: Մեթոդները ներդրված են ֆարմակոլոգիայի ամբիոնի կողմից, որոնք հայտնի և լայն կիրառություն ունեցող վալիդացված մեթոդներ են:

Պլանավորվում է հետազոտության արդյունքների վերլուծությունները կատարել SPSS ծրագրով:

Հետազոտական նյութի համար անհրաժեշտ ֆինանսավորումը նախատեսված է իրականացնել ԵՊԲՀ ֆարմակոլոգիայի ամբիոնի բազային ֆինանսավորման համար նախատեսված միջոցների հաշվին:

5. ԱՇԽԱՏԱՆՔԻ ՀԱՄԱՊԱՏԱՍԽԱՆՈՒԹՅՈՒՆԸ ՀԱՍՏԱՏՎԱԾ ԹԵՄԱՅԻՆ

5.1. Աշխատանքը կատարվում է ֆարմակոլոգիայի ամբիոնի՝ <<Ուղեղի արյան շրջանառության կարգավորումը էնդոգեն և այլ կենսաբանական ակտիվ միացություններով>> թեմայի շրջանակներում:

5.2. Նախատեսված հետազոտություններից որոշները արդեն կատարվել են, իսկ մյուսներն էլ կատարվելու են հայցորդի անմիջական մասնակցությամբ:

6. ԿՐԹԱԿԱՆ ԾՐԱԳՐԵՐԻ ԺԱՄԱՆԱԿԱՑՈՒՅՑ

Կրեդիտային համակարգով դասընթացներ, քննություններ		Քանակ	Ժամանակահատված Աշուն/գարուն
1.	Ընդհանուր կրթական դասընթացներ	20 կրեդիտ	2020 գարուն
2.	Մասնագիտական դասընթացներ	20 կրեդիտ	2020 աշուն 2021 գարուն
3.	Որակավորման քննություններ	I II III	2020 2021 2022

7. ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ԺԱՄԱՆԱԿԱՑՈՒՅՑ

Ուսումնառության ժամանակաշրջանում անհրաժեշտ գործառույթներ		Ժամանակաշրջան
1.	Սկզբնաղբյուրների վերլուծություն	2019 - 2022
2.	Հետազոտության մեթոդների տիրապետում	2019- 2021
3.	Ընթացիք ատեստավորում (1)	2021
4.	Հետազոտությունների նյութերի հավաքում	2020- 2022
5.	Ընթացիք ատեստավորում (2)	2022
6.	Գիտական հոդվածների հրատարակում	2020-2023
7.	Ընթացիք ատեստավորում (3)	2023
8.	Սեփական հետազոտությունների արդյունքների հիման վրա Web of Science շտեմարանի Thomson Reuters կազմակերպության ազդեցության գործակից ունեցող ամսագրում գիտական հոդված	2022-2023
9.	Աշխատանքի ձևակերպում	2023
10.	Ամփոփիչ ատեստավորում	2023
11.	Զեկույցների ներկայացում	2020-2023
12.	Գործուղումներ	2021
13	Աշխատանքի նախնական փորձաքննություն	2023 ապրիլ
14	Ատենախոսության պաշտպանություն	2023 նոյեմբեր

8. ԹԵՄԱՅԻ ՇՐՋԱՆԱԿՆԵՐՈՒՄ ԱՌԿԱ ՀՐԱՏԱՐԱԿՈՒՄՆԵՐ, ԳԻՏԱԿԱՆ ԶԵԿՈՒՅՑՈՒՄՆԵՐ

1. I. H. Aghamalyan Investigation of Nicotinoilproline Cerebrovascular Activity International Pharmaceutical Conference ‘’DRUG DEVELOPMENT FROM DESIGN TO CUSTUMER’’(DDDC 2019) abstract (poster)

9. ՕԳՏԱԳՈՐԾՎԱԾ ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՆ ՑԱՆԿ

1. Romani M.; Hofer D.C.; Katsyuba E; Auwerx J. Niacin: an old lipid drug in a new NAD^+ dress. Lipid Res. 2019 Apr;60(4):741-746. doi: 10.1194/jlr.S092007. Epub 2019 Feb 19

2. Zarubina I. V.; Shabanov P. D.; Neuroprotective Effects of Peptides during Ischemic Preconditioning Translatef from *Byulleten Eksperimental noi Biologii I Meditsiny* Vol. 160 No.10, pp 446-450 2015

3. Rajan A. G.; Patel,;Paul W.; McMullen Neuroprotection in the Treatment of Acute Stroke *Progress in Cardiovascular Diseases* 59 522-548 2017

4. Xiong li; Xiuyun Liu; et al. Impared cerebral autoregulation : measurement and application to stroke *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017. 88: 520-531

5. Prousky J.; Millman C.; Kirkland J.; Pharmacolocical Use of Niacin *J. Evid.- Based Complement Altern. Med* 2011, 16, 91-101

6. Anderson K. A. Madsen A. S. Oslen C. A. Hirschey M. D. Metabolic Control by Sirtuins and Other Enzymes that sense NAD(+), NADH, or Their Ratio. *Biochim. Biophis. Acta Bioenerg.* 2017, 1858, 991-998

7. Kumar J. S. ; Subramanian V. S; Kapadia R.; Kashiao M. l.; Said H. M.; Mammmalian Colonocytes Possess a Carrier-Mediated Mechanism for Uptace of Vitamin B3(niacin): Studies Utilizing Human and Mouse Colonic Preparations. *Am. J. Phisiol. Gastrointest. Liver Phisiol.* 2013, 305, 207-213

8.Badawy A. A. Kynurenine Pathway of Tryptophan Metabolism: Regulatory and Functional Aspects. *Int. J. Trypophan Res.* 2017, 10

9. Shibata K. Nutritional factors that Regulate on the Conversion of L-Tryptophan to Niacin. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1999, 467, 711-716

10. Shibata K. Organ Co-Relationship in Tryptophan Metabolism and Factors That Govern the Biosynthesis of Nicotinamide from Tryptophan *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* 2018, 64, 90-98

11. Fricker R. A.; Green E.L.; Jenkins S.I.; Griffin S.M. The Influence of Nicotinamide on Health and Disease in the Central Nervous System. *Int. J. Tryptophan Res* 2018, 11.

12. Xu J.; Jackson C. W.; Khoury N.; Escobar I.; Perez-Pinzon M. A.; Brain SIRT1 Mediates Metabolic Homeostasis and Neuroprotection. *Front Endocrinol.* 2018, 14, 9, 702

13. Pehar M.; Harlan B. A.; Killoy K. M.;Vargas M. R.; Nicotinamide Adenine Dinucleotide Metabolism and Neurodegeneration *Antioxidant Redox Signal.* 2018, 28, 1652-1668

14. la Paz S. M.;Bermudez B.Nuranjo M.C.; Lopez S.; Abia R. Muriana F. J.; Pharmacologycal Eeffects of Niacin on Acute Hyperlipemia *Curr. Med. Chem.* 2016, 23,2826-2835

15.Felts A.S.;Molecule of the Month Tredaptive(Nicotinic acid/Laropiprant): A New Lipid-Modifying Therapy for the Treatment of LDL-HDL-C and Tryglicerides. *Curr. Top. Med. Chem.* 2008, 8, 1310

16. Wanders D.; Graff E. C.;White B. D.;Judd R.L. Niacin increases Adiponectin and Decreases Adipose Tissue Inflammation in High Fat Diet- Fed Mice. *Plos ONE* 2013, 8, 71285.

17. Su G.; SunG.; Liu H.; Shu L.; Zhang J.; Guo L.; Hung C.; Xu J. Niacin Suppresses Progression of Atherosclerosis by Inhibiting Vascular Inflammation And Apoptosis of Vascular Muscle Cells. *Med. Sci. Monit.* 2015, 21, 4082-4085.

18. Godin A.M.; Ferreira W.C.; Rocha L.T.; Ferreira R. G.; Paiva A.L.; Merlo L.A.; Nascimento E. B.,Jr; Bastos L.F.;Coelho M.M. Nicotinic Acid Induces Antinociceptive and Anti-Inflammatory Effects in Different Experimental Models. Pharmacol. *Biochem Behav.* 2012, 101, 493-498

19. Ruddock M. W.; Hirst D.G. Nicotinamide Relaxes Vascular Smooth Muscle by Inhibiting Myosin Light Chain Kinase-Dependent Signaling Pathways: Implications for Anticancer Efficacy. *Oncol. Res* 2004, 14, 483-489

20. Griffin S.M.; Pickard M.R.; Orme R.P.; Hawkins C.P.; Williams A.C.; Fricker R.A.; Nicotinamide Alone Accelerates the Conversion of Mouse Embryonic Stemm Cells into Mature Neuronal Populations. Plos ONE 2017, 12, e0183358

21. Chong Z.Z.; LinS.H.; Maiese K. The NAD+ Precursor Nicotinamide Governs Neuronal Survival During Oxidative Stress Through Protein Kinase BCoupled to FOXO3a and Mitochondrial Membrane Potential. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2004, 24, 728-743

22. Morris M.C.; Evans D.A; Bienias J. L.; Scherr P.A.; et al. Dietary Niacin and Risk of Incident Alzheimer's Disease and of Cognitive Decline. *J. Neural Neurosurg. Psychiatry* 2004, 75, 1093-1099.

23. Sidhu A.; Diwan V.; Kaur H; Bhateja D et al Nicotinamide Reverses Behavioral Impairments and Provides Neuroprotection in 3-Nitropropionic Acid Induced Animal Model of Hungtington's Disease : Implication of Oxidative Stress-Poly Polymerase Pathway. *Metab. Brain Dis.*2018,33, 1911-1921

24. Chen J.; Cui X.; Zacharek A.; Ding G. L. et al Niaspan Treatment Increases Tumor Necrosis Factor-Alpha-Converting Enzyme and Promotes Arteriogenesis after Stroke. *J. Cereb. Blood Metab.*2009,29,911-920

25. Kwon W. Y.; Suh G.J.;et al Niacin and Selenium Attenuate Brain Injury Afte Cardiac Arrest in Rats by Up Regulating DJ-1-Akt Signaling. *Crit. Cure Med.* 2018,46, e788-e796

26. Korczyn A. D.; Brainin M. Guekht A. Neuroprotection in ischemic stroke: what does the future hold? Expert Rev Neurother2015 15(3) 227-229

27. Norstedt M. The (im)possibilities of returning to work after a stroke *Department of Social Work* 2017 56(4) 637-647 doi; 103233/wor172521

28. Luciano Viale, Natalia Paola Catoira, Guillermo Di Girolamo & Claudio Daniel González 2017 Pharmacotherapy and motor recovery after stroke, Expert Review of Neurotherapeutics, DOI: 10.1080/14737175.2018.1400910

29. Ángel Chamorro, Ulrich Dirnagl, Xabier Urra, Anna M Planas Neuroprotection in acute stroke: targeting excitotoxicity, oxidative and nitrosative stress, and inflammation The lancet Neurology 2016 869-881doi:10.1016/s1474 4422(16)00114-9

30. Amelin AV, Iliukhina AIu, Shmonin AA Noopept in the treatment of mild cognitive impairment inpatients with stroke Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova. 2011;111(10 Pt 1):44-6

31. Akopian VP, Balian LS, Zakarian NA Effect of nootropes on quantitative changes in the rat cerebral cortex GABA(A) receptor complexes under experimental hypokinesia conditions. Eksp Klin Farmakol. 2010 Jul;73(7):13-5

32. Silkina I.V Gan'shina T.C Seredin S.B Mirzoian R.S Gabaergic mechanism of cerebrovascular and neuroprotective effects of afobazole and picamilon. Eksp Klin Farmakol 2005 Jan-Feb; 68(1):20-4

33. Bashun N. Z. et al Influence of Glycil-proline on the changes of the neuroactive amino acid metabolism and oxidative stress parameters and indicrs of energy turnover in the neocortex of rats after experimental brain ischemia. Neurochemical J. 2013 –Vol-7 39-44

34.Zhang Y; Zhang Z. G.; et al 2017 Treatment of traumatic brain injury rats with N-acetyl-seryl- aspartyl-lysyl-proline Journal of Neurosurgery 126(3) 782-795 doi: 10 3171/2016 3jns152699

35. Mario Romani1 , Dina Carina Hofer1 , Elena Katsyuba1 , Johan Auwerx1 2019 Niacin: an old lipid drug in a new NAD+ dress * 1Laboratory of Integrative and Systems

Physiology, Interfaculty Institute of Bioengineering, École Polytechnique Fédérale de Lausanne, Lausanne, Switzerland Journal of Lipid Research, jls 092007 doi 10.1194/jlr.s.092007

36. Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В. Сосудистые заболевания головного мозга. М. МЕДпресс-информ. 2006;254-6

37. Кануникова Н.П. Нейропротекторные Свойства Нейропептидов УО<< Гродненский Государственный университет им. Я. Купалы>> Гродно Беларусь 2017 doi: 10.25298/2221-8785-2017-15-5-492-498

Գիտական ղեկավար՝ _____

դ. գ. դ. պրոֆեսոր ստորագրություն

Մարինե Գառնիկի Բալասանյան

Հայցորդ՝ Ի. Հ. Աղամալյան _____

e-mail: iskuhi.hamletovna@mail.ru ստորագրություն

(096)-288-289 (095)-288-299