



Հայաստանի կենսաբ. հանդես, 3(63), 2011

ԵՐԿՇԵՐՏ ԼԻՊԻԴԱՅԻՆ ԹԱՂԱՆԹՆԵՐԻ ԷԼԵԿՏՐԱՊՈՐՏԻԱՆ
ԵՎ ԷԼԵԿՏՐԱԹԱՓԱՆՑԵԼԻՈՒԹՅՈՒՆԸ ՕՁԻ ԹՈՒՅՆԻ
ԱՋԴԵՑՈՒԹՅԱՆ ԺԱՄԱՆԱԿ

Ն.Ա. ԴԱԶԱՐՅԱՆ

ՀՀ ԳԱԱ Լ.Ա. Օրբելու անվան Ֆիզիոլոգիայի ինստիտուտ
E-mail- ghazaryan-n@rambler.ru

Սույն հետազոտության նպատակն է ցույց տալ, թե ինչպես են փոխվում առնետների տարբեր հյուսվածքների նատիվ լիպիդների մոդելային թաղանթների պլաստիկ հատկությունները *Macrovipera lebetina obtusa* (MLO), *Montivipera raddei* (MR) և *Naja kaouthia* (NK) թույնով մշակման ժամանակ: Օրգանիզմում թույնի ներկայությունը բերում է լյարդի և մկանային լիպիդներից ստացված ԵԼԹ-ի էլեկտրական դիմադրության աճի, մինչդեռ ուղեղից ստացված ԵԼԹ-ի դեպքում պլաստիկ հատկությունները ստուգիչի հետ համեմատ գրեթե չեն փոփոխվում: Միևնույն ժամանակ, կորրայի թույնի նույն կոնցենտրացիան բերում է ԵԼԹ-ի էլեկտրական դիմադրության նվազմանը (10^{11} Օմ-ից 10^8 Օմ): Թույնի ցածր կոնցենտրացիան բերում է երկշերտի անցուղանման հաղորդականությանը: Դա ակնհայտ է լյարդի լիպիդներում, որոնք ստացվել են միավալենտ իոնների միջավայրում:

Լիպիդային երկշերտ – էլեկտրապոռացիա – իժի թույն – խզման պոտենցիալ – էլեկտրաթափանցելիություն

Настоящее исследование проводилось с целью показать, как изменяются пластические свойства модели мембран из нативных липидов различных тканей крыс во время обработки ядами змей *Macrovipera lebetina obtusa* (MLO), *Montivipera raddei* (MR) и *Naja kaouthia* (NK). Присутствие яда гадюки в орга-низме приводит к увеличению электрического сопротивления БЛМ из печеноч-ных и мышечных липидов приблизительно на порядок, тогда как БЛМ, пол-ученные из мозговых липидов, почти не изменяют свои пластические свойства по сравнению с контрольными. Та же концентрация яда кобры приводит к уменьшению электрического сопротивления БЛМ от 10^{11} Ом до 10^8 Ом. Низкая кон-центрация яда приводит к появлению активности канала. Это особенно заметно в печеночных липидах в среде одновалентных ионов.

Липидный бислой – электропорация – яд гадюки – потенциал пробоя –
электропроницаемость

The present study was undertaken to elucidate how the plastic properties of model membranes from native lipids of different tissues of rats are being altered during the process of *Macrovipera lebetina obtusa* (MLO), *Montivipera raddei* (MR) and *Naja kaouthia* (NK) venoms processing. The presence of viper venom in organism leads to increasing the electrical resistance of BLMs from liver and muscle lipids approximately on a sequence, while the BLMs from brain lipids has not shown a noticeable differences of plastic properties compared to the control. The same concentration of cobra venom leads to decreasing of electrical resistance of BLMs from 10^{11} Ohm till 10^8 Ohm. The low concentration of venom leads to appearance of channel activity. Especially it is noticeable in liver lipids in media of univalent ions.

Իժերի թույնի բաղադրության մեջ մտնում են սպիտակուցներ, որոնք, որպես կանոն, կազմում են արյան կոագուլյացիոն և նորմալ հեմոստատիկ համակարգի մի մաս և կարող են բերել հյուսվածքի վերականգնմանը: Այնուամենայնիվ, մարդու թունավորումները հաճախ ուղեկցվում են արյան մակարդման խանգարումներով, հիպոֆիբինոգենեմիայով և հյուսվածքի տեղային նեկրոզով: Չնայած իժերի թույնը կարող է պարունակել ավելի քան հարյուր սպիտակուցային բաղադրամաս, նրանցից միայն մի քանիսն են պատկանում խոշոր սպիտակուցների ընտանիքին՝ ներառյալ ֆերմենտային (սերինային պրոտեազներ, Zn^{2+} -կախյալ մետաղապրոտեազներ, ֆոսֆոլիպազ A₂) և ոչ ֆերմենտային (C տիպի լեկտինանման պրոտեիններ, դեզինտեգրիններ, նատրիուրետիկ պեպտիդներ, Kunitz-տեսակի արգելակիչներ և այլն) ակտիվություն ունեցող սպիտակուցները [14]:

Օձի թույնը որպես դեղամիջոց դեռ վաղ ժամանակներից հետաքրքրել է գիտնականներին: Դրանց բուժիչ ազդեցությունն ի հայտ է գալիս շատ ցածր դոզաների կիրառման դեպքում, սակայն թերապիտիկ արդյունավետության մեխանիզմները հաճախ շատ են տարբերվում հայտնի դեղորայքների ազդեցության մեխանիզմներից և հիմնականում պարզաբանված չեն [6,10]:

Մի շարք ֆիզիոլոգիական և ախտաբանական վիճակների ժամանակ անգիոգենեզը, որի արդյունքում ձևավորվում են նոր արյունատար անոթներ, հանդիսանում է կարևոր գործընթաց, որը մեծ դեր է կատարում արտաբջջային մատրիքսում [9,11]: Ունենալով յուրահատուկ կենսաբանական ազդեցություն՝ օձերի շատ տեսակների թույներ օգտագործվել են որպես արժեքավոր դեղանյութեր կազմակերպված լիպիդների մակերեսների միջև փոխազդեցությունն ուսումնասիրելու համար, ինչպիսիք են երկշերտ լիպիդային թաղանթները (ԵԼԹ), փոքր և լայն ունիլամելլար վեզիկուլները (ՓՈԲՎ, ԼՈԲՎ), մուլտիլամելլար վեզիկուլները (ՄԼՎ) և այլն [1,3]: Ելնելով իրենց բնութագրիչներից՝ չափ և լամելլարություն, այս մոդելային համակարգերը ոչ միշտ են արտահայտում բջջային թաղանթի վիճակը:

Ներկայիս հետազոտությունը մասնակիորեն բացահայտում է լիպիդային հատկությունների փոփոխությունը *Macrovipera lebetina obtusa* (MLO) և *Montivipera raddei* (MR) օձերի թույնի ազդեցության ներքո:

Թույնի հետ փոխազդելուց հետո լիպիդային երկշերտի պլաստիկ հատկությունները կարող են հանդիսանալ ինֆորմացիայի կարևոր աղբյուր: Ուստի, անհրաժեշտ է համեմատել այս հետազոտության արդյունքներն առնետների վրա կատարված համանման փորձերի հետ: Նրանց ներառվել է Elapidae (*Naja kaouthia*, NK) թույն, որը պարունակում է նախապինապային նեյրոտոքսին:

Սույն հետազոտության նպատակն է ցույց տալ, թե ինչպես են փոխվում առնետների տարբեր հյուսվածքների նատիվ լիպիդների մոդելային թաղանթների պլաստիկ հատկությունները *Macrovipera lebetina obtusa* (MLO), *Montivipera raddei* (MR) և *Naja kaouthia* (NK) թույնով մշակման ժամանակ:

Նյութ և մեթոդ: Հյուսվածքի ստացումը: Փորձարկվել է վերմոնթեկուլային փոփոխություն առաջ բերելու թույնի ունակությունը՝ առնետներին միջմկանային ներարկում կատարելուց 10 րոպե հետո (0,35մգ/կգ)՝ մոդելավորելով որոշ օրգանների (լյարդ, սիրտ, ուղեղ և մկան) բաղադրիչ մաս կազմող լիպիդներից ստացված արհեստական թաղանթները:

Մենք փորձել ենք համեմատել *in vitro* և *in vivo* պայմաններում ստացված տվյալները: *In vitro* հետազոտության համար վակուումային պոմպի միջոցով չորացված Կովկասյան գյուրգայի թույնը լուծվել է տրիս-HCL բուֆերում (pH 7,4) 3 մգ/մլ կոնցենտրացիայով (3×10^{-5} M):

Ֆոսֆոլիպիդների ստացումը: Կեյտսի մեթոդի համաձայն լիպիդային ֆրակցիան անջատվել է առնետների՝ վերը նշված օրգաններից [8]: Այդ դեպքում օգտագործվել է վակուումային պոմպ՝ քլորոֆորմ-մեթանոլային խառնուրդը հեռացնելու համար: *In vitro* հետազոտության ժամանակ լիպիդային ֆրակցիան ինկուբացվել է թույնի լուծույթում և պահվել 10 րոպե հաստատուն ջերմաստիճանում (37°C): Այնուհետև, լիպիդային նստվածքը լուծվել է նոնանում (3% լուծույթ):

ԵԼԹ-ի ստացումը և էլեկտրական պարամետրերի չափումները: Լիպիդների ընդհանուր ֆրակցիայից երկշերտ թաղանթների ձևավորումը կատարվել է տեֆլոնային ապերտուրայի վրա Մյուլլերի մեթոդով [12]: ԵԼԹ-ն ձևավորվում է տեֆլոնային ապերտուրայի վրա փորձնական խցիկում, որն իրենից ներկայացնում է տեֆլոն (ֆտորոպլաստ) բաժակ՝ բաղկացած երկու օվալաձև 5 մլ տարողությամբ բջիջներից, որոնք բաժանված են անցքի շրջանում 0.2-0.3մմ հաստությամբ միջնապատով: Անցքի տրամագիծը 0.7 մմ է: Էլեկտրական չափումներն անցկացվում են բարձրաօհմ էլեկտրաչափիչ սարքի օգնությամբ՝ օգտագործելով զույգ Ag/AgCl էլեկտրոդներ, որոնք ընկղմվում են հետազոտվող թաղանթների երկու կողմերում լցված աղային լուծույթում՝ 0.1M KCl, NaCl, LiCl, KJ, KBr:

ԵԼԹ-ի որոշ էլեկտրական պարամետրերի չափումը և որոշումը կատարվել է էլեկտրա մետրիկ սարքավորման միջոցով, որը աշխատում է «Keithley 301» դիֆերենցիալ ուժեղացուցիչի հիման վրա: Էլեկտրական պարամետրերի չափումն իրականացվում է լարման ֆիքսման մեթոդով, որի էությունը կայանում է նրանում, որ թաղանթի վրա թաղանթային պոտենցիալը մշտապես մնում է հաստատուն՝ անկախ իոնային հոսքերի փոփոխությունից: Դրա համար չափիչ խցիկի երկու բջիջների մեջ ընկղմվում են իդենտիկ, ոչ բևեռային ցածր դիմադրությամբ արծաթ-քլորային էլեկտրոդներ: Էլեկտրոդներից մեկը միացված է «Keithley 301» ուժեղացուցիչի բացասական մուտքին, իսկ դրական մուտքը հողակցված է: Գեներատորի էլքի վրա տրվող լարվածությունն ամբողջությամբ ընկնում է թաղանթի վրա, որի դիմադրությունը համեմատաբար մեծ է էլեկտրոլիտի դիմադրություններից և չափիչ հոսանքի արդյունաբար դիմադրությունից: ԵԼԹ-ի խզման պոտենցիալը որոշվում է որպես տրվող լարվածության շեմային արժեք, որի ժամանակ թաղանթը խզվում է:

Արդյունքներ և քննարկում: Հարթ երկշերտի էլեկտրական չափումները թույլ են տալիս գնահատել հաղորդականության փոփոխությունները, որոնք տեղի են ունենում թաղանթում անցուղիների ձևավորման, ծակոտիների և վնասվածքների առաջացման ժամանակ սպիտակուցների (ցածր կոնցենտրացիայի դեպքում) կապման, ներդրման և ներթափանցման հետևանքով, որի ժամանակ նկատելի է էլեկտրական լարվածության կտրուկ մեծացում: Դա հնարավորություն է տալիս որոշել այլ հատկություններ, ինչպիսիք են անցքերի իոնական ընտրողականությունը և անցքերի չափերի գնահատումը: Ադ. 1-ում ցույց է տրվում 3 տեսակի օձերի թույնի *in vitro* ազդեցությունը ԵԼԹ-ի էլեկտրական չափորոշիչների վրա՝ առնետի ուղեղի լիպիդներից ձևավորված K^+ իոնի միջավայրում:

Աղյուսակ 1. Օձի թույնի *in vitro* ազդեցությունն ԵԼԹ-ի էլեկտրական չափորոշիչների վրա՝ (դիմադրություն R_m , հաղորդականություն g_m և խզման պոտենցիալ $U_{\text{խզ}}$) ձևավորված ուղեղի լիպիդներից K^+ միջավայրում

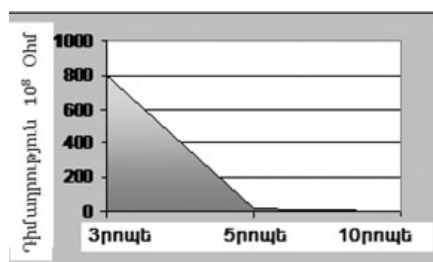
ԵԼԹ-ի էլեկտրական չափորոշիչներ	Ստուգիչ	<i>Macrovipera lebetina</i>	<i>Montivipera raddei</i>	<i>Naja kaoutia</i>
R_m (Օհմ)	$(1(0,7)\bar{E}10^{11})$	$(6(0,8)\bar{E}10^8)$	$(1.9(0,3)\bar{E} 10^9)$	$(3,3(0,2)\bar{E} 10^8)$
g_m (Օհմ ⁻¹)	$(2(0,2)\bar{E}10^{-11})$	$3.3\bar{E}10^{-9}$	$4\bar{E}10^{-10}$	$3\bar{E} 10^{-9}$
$U_{\text{խզ}}$ (մվ)	448(12)	270(8)	580(10)	280(9)

*մինիմում 7 տարբեր փորձերից ստացված արդյունքների միջին արժեքը (միջին ստանդարտ սխալ)

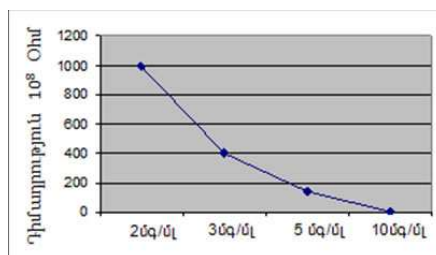
Փորձերի առաջին փուլում մեմբրանի երկու կողմում ավելացվել է 0.05 մլ թույնի մայրական լուծույթ (կոնցենտրացիան 0.1 (տրիս-HCl բուֆեր, pH 7.4): Հավասարակշռությունից մի քանի րոպե անց, կիրառվել է 100 մվ պոտենցիալ՝ ԵԼԹ-ի էլեկտրական պարամետրերի փոփոխությունը վերահսկելու համար: Թույնի 0.2 մլ-ից սկսած MLO և NK ակնհայտորեն փոփոխում են թաղանթի հաղորդականությունը, ի տարբերություն MR թույնի (ադ.1): Թույնի մեծ քանակության դեպքում (խցիկի երկու կողմում) կտրուկ փոփոխվում է ԵԼԹ-ի հաղորդականությունը, ինչը խոսում է թույն-մեմբրան կուտակային փոխազդեցության մասին: Փորձերի հաջորդ փուլում, լիպիդային ֆրակցիան ինկուբացվել է թույնի մայրական լուծույթում և 10 րոպե պահվել հաստատուն ջերմաստիճանում (37°C): Այնուհետև թույնի լուծույթը հեռացվել է և նոնանում լուծված լիպիդային խառնուրդից ձևավորվել են ԵԼԹ-ը: Այս դեպքում գրեթե չի փոփոխվում երկշերտի հաղորդականությունը, որն առաջանում է MLO և MR թույնների ազդեցությամբ: Սակայն առնետի ուղեղի լիպիդներից ստացված ԵԼԹ-ը, որոնք ինկուբացվել են կոբբայի թույնում, ցույց են տալիս երկշերտի էլեկտրական դիմադրության կախվածություն ժամանակից (նկ.1) և թույնի կոնցենտրացիայից (նկ.2):

Հարթ լիպիդային երկշերտի պատրաստումը *in vivo*. Այս շարքի հետազոտությունների համար հարթ լիպիդային երկշերտը ձևավորվել է առնետի տարբեր հյուսվածքների (յարդ, սիրտ, ուղեղ և մկան) նատիվ լիպիդային խառնուրդից՝ թույնի միջմկանային ներարկումից 10 րոպե հետո (0,35մգ/կգ): Իժերի թույնի ներկայությունը օրգանիզմում հանգեցրել է յարդի և մկանի ԵԼԹ-ի էլեկտրական դիմադրության բարձրացմանը, մինչդեռ

ուղեղի լիպիդների ԵԼԹ-ը չեն ցուցաբերել էական տարբերություն ստուգիչի հետ համեմատ (աղ. 2, 3):



Նկար 1. Առնետի ուղեղի լիպիդների ԵԼԹ-ի (ինկուբացված կոբրայի թույնում) էլեկտրական դիմադրության կախվածությունը ժամանակից



Նկար 2. Առնետի ուղեղի լիպիդների ԵԼԹ-ի (ինկուբացված կոբրայի թույնում) էլեկտրական դիմադրության կախվածությունը թույնի կոնցենտրացիայից

Աղյուսակ 2. Օձի թույնի *in vivo* ազդեցությունն ԵԼԹ-ի էլեկտրական չափորոշիչների վրա՝ (դիմադրություն R_m , հաղորդականություն g_m և խզման պոտենցիալ $U_{\text{խզ}}$) ձևավորված տարբեր հյուսվածքների լիպիդներից K^+ միջավայրում

Օգտագործված թույներ	Ուղեղ			Սրիտ			Լյարդ			Մկան	
	R_m Օհմ	g_m Օհմ ⁻¹	$U_{\text{խզ}}$ մՎ	R_m Օհմ	g_m Օհմ ⁻¹	$U_{\text{խզ}}$ մՎ	R_m Օհմ	g_m Օհմ ⁻¹	$U_{\text{խզ}}$ մՎ	R_m Օհմ	g_m Օհմ ⁻¹
Ստուգիչ	$1.3 \cdot 10^{10}$	$0.7 \cdot 10^{-11}$	355	$1.3 \cdot 10^9$	$1.6 \cdot 10^{-10}$	200	$2 \cdot 10^9$	$5 \cdot 10^{-10}$	219	$2 \cdot 10^9$	$5 \cdot 10^{-10}$
<i>Macrovipera lebetina</i>	$5.6 \cdot 10^{10}$	$1.8 \cdot 10^{-11}$	309	$6 \cdot 10^{10}$	$1.6 \cdot 10^{-11}$	228	$5.6 \cdot 10^{10}$	$1.7 \cdot 10^{-11}$	291	$4.7 \cdot 10^{10}$	$2 \cdot 10^{-11}$
<i>Montivipera Raddei</i>	$7.3 \cdot 10^{10}$	$1.3 \cdot 10^{-11}$	313	-	-	-	$5.3 \cdot 10^{10}$	$1.9 \cdot 10^{-11}$	239	$4.6 \cdot 10^{10}$	$2.1 \cdot 10^{-11}$
<i>Naja kaoutia</i>	$7.4 \cdot 10^{10}$	$1.3 \cdot 10^{-11}$	407	$2.3 \cdot 10^{10}$	$4.3 \cdot 10^{-11}$	252	$4.2 \cdot 10^{10}$	$2.4 \cdot 10^{-11}$	249	$2.9 \cdot 10^{10}$	$4.2 \cdot 10^{-11}$

Յուրաքանչյուր խումբ պարունակում է 4 հյուսվածքից 20-ական ԵԼԹ
 $P > 0.01$ ՝ ըստ Student's t-թեստի

Աղյուսակ 3. *Montivipera raddei* *in vivo* ազդեցությունն ԵԼԹ-ի էլեկտրական չափորոշիչների վրա՝ (դիմադրություն R_m , հաղորդականություն g_m և խզման պոտենցիալ $U_{\text{խզ}}$) ձևավորված տարբեր հյուսվածքների լիպիդներից միավալենտ իոնների միջավայրում

Միավալենտ իոնների միջավայրեր	Ուղեղ			Լյարդ			Մկան	
	R_m Օհմ	g_m Օհմ ⁻¹	$U_{\text{խզ}}$ մՎ	R_m Օհմ	g_m Օհմ ⁻¹	$U_{\text{խզ}}$ մՎ	R_m Օհմ	g_m Օհմ ⁻¹
K^+	$7.25 \cdot 10^{10}$	$1.3 \cdot 10^{-11}$	313	$5.26 \cdot 10^{10}$	$1.9 \cdot 10^{-11}$	239	$4.62 \cdot 10^{10}$	$2.1 \cdot 10^{-11}$
Na^+	$5 \cdot 10^{10}$	$2 \cdot 10^{-11}$	234	$1.17 \cdot 10^9$	$8.5 \cdot 10^{-10}$	162	$1.94 \cdot 10^{10}$	$5.1 \cdot 10^{-11}$
Li^+	$16 \cdot 10^{10}$	$6 \cdot 10^{-12}$	309	$2.54 \cdot 10^{10}$	$3.9 \cdot 10^{-11}$	173	$1.94 \cdot 10^9$	$5.1 \cdot 10^{-10}$
f	$1.33 \cdot 10^9$	$7.5 \cdot 10^{-10}$	355	$5.98 \cdot 10^8$	$1.6 \cdot 10^{-9}$	180	$2.71 \cdot 10^9$	$3.6 \cdot 10^{-10}$
Cl^-	$7.25 \cdot 10^{10}$	$1.3 \cdot 10^{-11}$	313	$5.26 \cdot 10^{10}$	$1.9 \cdot 10^{-11}$	239	$4.62 \cdot 10^{10}$	$2.1 \cdot 10^{-11}$
Br^-	$10 \cdot 10^{10}$	$1 \cdot 10^{-11}$	312	$2.58 \cdot 10^8$	$3.8 \cdot 10^{-9}$	162	$3.3 \cdot 10^5$	$3 \cdot 10^{-6}$

Յուրաքանչյուր խումբ պարունակում է 4 հյուսվածքից 20-ական ԵԼԹ
 $P > 0.01$ ՝ ըստ Student's t-թեստի

Կորբայի թույնի նույն կոնցենտրացիան բերում է ԵԼԹ-ի էլեկտրական դիմադրության նվազմանը՝ 10^{11} Օհմ-ից մինչև 10^8 Օհմ: Թույնի ցածր կոնցենտրացիան բերում է անցուղանման ակտիվության առաջացմանը, ինչն առավել նկատելի է լյարդի լիպիդներում միավալենտ իոնների միջավայրում (աղ. 4):

Աղյուսակ 4. *Naja kaoutia in vivo* ազդեցությունն ԵԼԹ-ի էլեկտրական չափորոշիչների վրա՝ (դիմադրություն R_m , հաղորդականություն g_m և խզման պոտենցիալ $U_{\text{խզ}}$ ձևավորված տարբեր հյուսվածքների լիպիդներից միավալենտ իոնների միջավայրում

Միավալենտ իոնների միջավայրեր	Ուղեղ			Լյարդ		
	R_m Օհմ	g_m Օհմ ⁻¹	$U_{\text{խզ}}$ մվ	R_m Օհմ	g_m Օհմ ⁻¹	$U_{\text{խզ}}$ մվ
K ⁺	$7,4 \cdot 10^{10}$	$1,4 \cdot 10^{-11}$	407	$4,2 \cdot 10^{10}$	$2,4 \cdot 10^{-11}$	249
Na ⁺	$52 \cdot 10^{10}$	$1,9 \cdot 10^{-11}$	359	$2,1 \cdot 10^{10}$	$4,8 \cdot 10^{-11}$	233
Li ⁺	-	-	448	$2,15 \cdot 10^{10}$	$4,8 \cdot 10^{-11}$	170
J ⁻	-	-	427	$3,7 \cdot 10^9$	$2,7 \cdot 10^{-10}$	180
Cl ⁻	$7,4 \cdot 10^{10}$	$1,4 \cdot 10^{-11}$	407	$4,2 \cdot 10^{10}$	$2,4 \cdot 10^{-11}$	249
Br ⁻	$1,02 \cdot 10^{10}$	$1 \cdot 10^{-10}$	354	$1,49 \cdot 10^8$	$6,7 \cdot 10^{-9}$	157

Ինչպես երևում է մեր կատարած հետազոտությունից, ի տարբերություն կորբայի թույնի իժի թույնի էլեկտրաստատիկ հատկությունները պայմանավորված են լիպիդային երկշերտում սպիտակուցային բաղադրամասերի խնամակցությամբ: Այսպիսով՝ հիդրոֆոբ էֆեկտը բավարար չէ լիպիդային երկշերտում սպիտակուցների խորը ներդրման համար, ինչը համապատասխանում է օձի թույնի՝ տարբեր սպիտակուցների փոխազդեցություններից ստացված տվյալներին [7,13]: Այս դեպքերում շատ կարևոր է լիպիդային թաղանթի կորությունը, որը սկզբունքային դեր է կատարում որոշ սպիտակուցների թաղանթի մեջ ներդրման համար:

Քիչ են օձի թույնով թունավորման ժամանակ տարբեր հյուսվածքների մեմբրանների պլաստիկ հատկությունների փոփոխությունների վերաբերյալ ուսումնասիրությունները: Ամբողջական բաղադրիչներով թույնի ազդեցության արդյունքների վերլուծությունը բավական դժվար է՝ ընթացող գործընթացների բարդության պատճառով, քանի որ նրանցից յուրաքանչյուրը կարող է առաջացնել հյուսվածքի՝ իրար հաջորդող վնասվածքներ: Միևնույն ժամանակ նման հետազոտության խնդիրն է ոչ միայն ապահովել հյուսվածքների վերականգնումը և հիվանդների ապաքինումը, այլ նաև որդեգրել նոր թերապևտիկ ռազմավարություններ՝ մի շարք հիվանդություններ բուժելու համար, ինչպիսիք են քաղցկեղը [4,15] և նյարդաբանական վնասվածքները [2,5]:

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

1. *Burack W. R., Dibble A. R., Allietta M. M., and Biltonen R. L.*, Changes in vesicle morphology induced by lateral phase separation modulate phospholipase A2 activity, *Biochemistry* **36**, 10551-10557, 1997.
2. *Chavushyan V.A., Gevorgyan A.Z., Avakyan Z.L., Avetisyan Z.A., Pogosyan M.V., Sarkisyan D.S.*, The protective effect of Vipera raddei venom on peripheral nerve damage, *Neurosci. Behav. Physiol.* **36**, 39-51, 2006.
3. *Eble J.A., Bruckner P., Mayer U.*, Vipera lebetina venom contains two disintegrins inhibiting laminin-binding beta1 integrins, *J. Biol. Chem.*, **278**, 26488-96, 2003.
4. *Fox J.W., Serrano S.M.T.*, Snake toxins and hemostasis, *Toxicon* **45**, 951-1181, 2005.
5. *Gasmi A., Bourcier C., Aloui Z., Srairi N., Marchetti S., Gimond C. et al.* Complete structure of an increasing capillary permeability protein (ICPP) purified from Vipera lebetina venom. ICPP is angiogenic via vascular endothelial growth factor receptor signaling, *J Biol Chem.*, **277**, 29992-29998, 2002.
6. *Gawade S.P.*, Therapeutic alternatives from venoms and toxins, *Indian J Pharmacol* **39**, 260-264, 2007.
7. *Jan V., Maroun R.C., Robbe-Vincent A., De Haro L., Choumet V.*, Toxicity evolution of Vipera aspis aspis venom: identification and molecular modeling of a novel phospholipase A(2) heterodimer neurotoxin, *FEBS Lett.*, **527**, 263-268, 2002.
8. *Kates M.*, Techniques of lipidology: isolation, analysis and identification of lipids (North-Holland, 1972).

9. *Kini R.M., Evans H.J.*, Structural domains in venom proteins: evidence that metalloproteinases and nonenzymatic platelet aggregation inhibitors (disintegrins) from snake venoms are derived by proteolysis from a common precursor, *Toxicon*, **30**, 265-93, 1992.
10. *Koh D.C.I., Armugam A., Jeyaseelan K.*, Snake venom components and their applications in biomedicine, *Cell Mol. Life Sci.* **63**, 3030-3041, 2006.
11. *McLane M.A., Marcinkiewicz C., Vijay-Kumar S., Wierzbicka-Patynowski I., Niewiarowski S.*, Viper venom disintegrins and related molecules, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **219**, 109-19, 1998.
12. *Mueller P., Rudin D., Tien H., Wescot T.J.*, Reconstruction of cell membranes structure in vitro and its transformation into an excitable system, *Nature* **194**, 979-980, 1962.
13. *Ohkura N., Okuhara H., Inoue S. et al.*, Purification and characterization of three distinct types of phospholipase A2 inhibitors from the blood plasma of the Chinese mamushi, *Biochem. J.*, **325**, 527-531, 1997.
14. *Sanz L., Ayvazyan N., Calvete J.J.*, Snake venomomics of the Armenian mountain vipers *Macrovipera lebetina obtusa* and *Vipera raddei*, *Journal of Proteomics*, **71**, 198-209, 2008.
15. *Serrano S.M.T., Shannon J.D., Wang D., Camargo A.C. and Fox J.W.*, A multifaceted analysis of viperid snake venoms by two-dimensional gel electrophoresis: an approach to understanding venom proteomics, *Proteomics*, **5**, 501-510, 2005.

Մտացվել է 02.05.2011