



Biol. Journal of Armenia, 3 (68), 2016

## ХОЛИНОВЫЕ ЭФИРЫ N-ЗАМЕЩЁННЫХ- $\alpha$ , $\beta$ -ДЕГИДРО-АМИНОКИСЛОТ ПРИ ПОЛНОЙ ХОРДОТОМИИ СПИННОГО МОЗГА У КРЫС

В.О. ТОПУЗЯН, Т.С. ХАЧАТРЯН

<sup>1</sup>*Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии НАН РА*  
[tiga.74@mail.ru](mailto:tiga.74@mail.ru)

Исследовались концентрации тиреотропного гормона гипофиза и тиреоидных гормонов в сыворотке крови у крыс при полной хордотомии спинного мозга с наличием синдрома низкого трийодтиронина до и после изолированного воздействия сверхмалых доз холиновых эфиров N-замещённых- $\alpha$ ,  $\beta$ -дегидроаминокислот. Исследования показали, что в условиях полной хордотомии спинного мозга у крыс наблюдалось снижение концентрации свободных тиреоидных гормонов в сыворотке крови, вызванное патологией щитовидной железы. После изолированного воздействия сверхмалых доз холиновых эфиров N-замещённых- $\alpha$ ,  $\beta$ -дегидроаминокислот в сыворотке крови у спинальных крыс наблюдалось повышение уровня свободных тиреоидных гормонов, с достижением такового у интактных животных.

*Тиреотропный гормон гипофиза – тироксин – трийодтиронин – холиновые эфиры – полная хордотомия*

Չետազոտվել է հիպոֆիզի թիրեոտրոպ հորմոնի և վահանագեղձի հորմոնների կոնցենտրացիայի փոփոխությունը անետների արյան շիճուկում, ողնուղեղի լրիվ հատման պայմաններում ցածր տրիյոդթիրոնինի սինդրոմի առկայության դեպքում, N-տեղակալված- $\alpha$ ,  $\beta$ -դեհիդրոամինաթթուների խոլինի էթերների գերցածր չափաբաժինների ազդեցությունից առաջ և հետո: Չետազոտությունները ցույց են տվել, որ ողնուղեղի լրիվ հատման պայմաններում անետների մոտ դիտվում էր ազատ թիրեոիդ հորմոնների կոնցենտրացիայի իջեցում, որը պայմանավորված էր վահանագեղձի ախտաբանությամբ: N-տեղակալված- $\alpha$ ,  $\beta$ -դեհիդրոամինաթթուների խոլինի էթերների գերցածր չափաբաժինների առանձնացված ազդեցությունից հետո ողնուղեղային վնասվածքով անետների արյան շիճուկում դիտվում էր թիրեոիդ հորմոնների մակարդակի բարձրացում, որը հասնում էր ինտակտ կենդանիների ցուցանիշին:

*Չիպոֆիզի թիրեոտրոպ հորմոն – թիրոքսին – տրիյոդթիրոնին – խոլինի էթերներ – ողնուղեղի լրիվ հատում*

The purpose of the present research is investigation of concentration of thyroid-stimulating hormone and thyroid hormones in blood serum of rats at full chordotomy of spinal cord with presence of low triiodothyronine syndrome, before and after isolated influence of ultra-low doses of choline ethers of N-substituted-  $\alpha$ ,  $\beta$ -dehydroaminoacids. Research has shown that in the conditions of rats spinal cord full chordotomy in the concentration of free thyroid hormones in blood serum was decreased, caused by a thyroid gland pathology. After the isolated influence of ultra-low doses of choline ethers of N-substituted-  $\alpha$ ,  $\beta$ -dehydroaminoacids in blood serum of spinal rats increase of level of free thyroid hormones, with achievement of that at intact animals was observed.

*Thyroid-stimulating hormone – thyroxin – triiodothyronine – choline ethers – full chordotomy*

В настоящее время установлено, что нейродегенеративные соматические заболевания СМ, а также его ТБСМ, возникающая вследствие повреждения позвоночника, относятся к важнейшим нерешённым проблемам современной медицины. ТБСМ в большинстве рассматриваемых случаях характеризуется вовлечением в патологический процесс гормональной системы [11, 26]. В исследовании, проведенном у 320 больных с ТБСМ, установлены существенные нарушения центральной и периферических гормональных структур, степень выраженности которых зависит от уровня поражения СМ, продолжительности болезни, гнойно-воспалительных осложнений [7]. ТБСМ – тяжёлая патология, при которой в результате поражения нервной системы нарушается естественное взаимодействие иммунной, нервной и гормональной регуляции [23]. В зависимости от уровня поражения эти изменения имеют различную степень выраженности и в конечном итоге приводят к развитию системного процесса, следствием которого являются тканевые и органые нарушения, проявляющиеся у ряда больных трофическими расстройствами, гнойно-воспалительными заболеваниями, патологическими переломами вследствие остеопороза. Нейродегенеративные соматические заболевания, а также травматическая болезнь СМ, возникающая вследствие повреждения позвоночника, относятся к важнейшим нерешённым проблемам современной медицины [3, 9]. Эти заболевания расцениваются как одни из самых прогностически неблагоприятных, ввиду тяжести последствий, недостаточной эффективности существующих методов лечения и отсутствия этиотропных лекарственных средств [2].

В исследовании, иллюстрирующем состояние ТФ в течение первой недели с момента ТБСМ, выявлено резкое изменение уровней свободных ТГ в сыворотке крови (Т4 и Т3), что подтверждает наличие тиреоидной патологии типа СНТ. Данное патологическое состояние ЩЖ млекопитающих характеризуется следующими особенностями: на фоне резкого снижения Т3 в сыворотке крови достаточно часто отмечается нарушение конверсии Т4 в Т3. В последнее время в клинической практике хорошо известно изменение тиреоидного гомеостаза с нарушением ТФ при соматических заболеваниях, характеризующееся снижением уровня ТГ в крови. При среднетяжёлом течении болезни, как правило, отмечается уменьшение сывороточного уровня общего и свободного Т3. При более тяжёлом течении болезни, например у пациентов, находящихся в реанимационном отделении, снижается и уровень общего и свободного Т4 в сыворотке крови. Для обозначения данного состояния было предложено много терминов – “синдром нетиреоидных заболеваний” (nonthyroidal illness syndrome), “эутиреоидный патологический синдром”, “синдром низкого Т3”, “синдром эутиреоидной слабости” (euthyroid sick syndrome), “синдром псевдодисфункции щитовидной железы”. Наиболее предпочтительным является обозначение данного состояния как СНТ, понятия, объединяющего изменения в тиреоидном гомеостазе при соматических заболеваниях. Характеризуется снижением уровня ТГ в крови, развивающимся при соматических заболеваниях в отсутствие патологии самой ЩЖ [16]. В последнее время в литературе стали всё чаще появляться упоминания о синдроме эутиреоидной слабости. Первоначально это состояние обнаружили у больных ожирением и стали именовать Т3-Low-syndrome, вкладывая в это понятие изменение уровня ТГ в крови у лиц без патологии ЩЖ. По уровню ТГ в сыворотке крови выделяют несколько вариантов этого синдрома: низкий уровень Т3, низкий уровень Т3 и Т4, высокий уровень Т4. Позднее низкий уровень Т3 стали выявлять у лиц старческого возраста, затем у больных с сердечной недостаточностью. Теперь появляются данные, согласно которым у 70% госпитализированных тяжёлых больных с нетиреоидными заболеваниями происходит снижение концентрации Т3 в сыворотке крови. Вопрос о клинической значи-

мости этого состояния по сей день остаётся дискуссионным и, несмотря на обилие сообщений на эту тему, пока не находит однозначной трактовки [19, 21, 22, 27].

В настоящее время БАВ находят применение во многих областях медицины, биологии и в сельском хозяйстве. Создание подобных синтетических соединений и выяснение их биологических свойств открывают новые возможности их применения. В последние десятилетия широко обсуждается эффект действия БАВ в низких концентрациях на биологические системы. Эффекты СМД БАВ были зарегистрированы во многих экспериментах с данными веществами при воздействии на различные биологические системы. Одной из мишеней действия БАВ могут выступать плазматические мембраны клеток, мембраны митохондрий, эритроциты. Сравнительное исследование БАВ, которые находят применение в сельском хозяйстве и медицине, позволяет выявить степень их воздействия на клетки и получить новые данные по механизму действия этих веществ. Поэтому для лучшего понимания механизма действия БАВ такое многоплановое структурно-функциональное исследование является важной и актуальной задачей [18].

ХЭА имеют сравнительно небольшую историю. По структуре они напоминают ацетилхолин, в связи с чем вызывают в последние годы большой интерес с точки зрения их синтеза и БА. За сравнительно короткий срок исследования как активных холиномиметиков, выделенных из растительного и животного сырья, так и полученных синтетическим путём, ХЭА приняли довольно широкий размах. При разработке методов синтеза ХЭА применяются основные положения, существующие в фармацевтической химии, согласно которым проводится выбор соответствующих защитных групп, способов синтеза эфира, удаления защиты и выделения конечного продукта [1, 10, 12]. Предпосылками использования СМД ХЭА в условиях травматической болезни СМ с развитием тиреоидной патологии типа СНТ послужило исследование действия веществ, являющихся прототипами для создания лекарственных препаратов. Показано, что некоторые соединения проявляют БА именно в диапазоне крайне малых или СМД [17].

**Материал и методика.** Исходя из актуальности проблемы и предыдущих исследований относительно роли СМД ХЭА при разных патологических состояниях организма крыс [13, 20], для настоящего исследования были отобраны следующие химические соединения, обладающие широким спектром БА [24]:

1. холиновый эфир N-бензоил-O-изопропил- $\alpha$ ,  $\beta$ -дегидротирозина (ХЭ1);
2. холиновый эфир N-бензоил-O-метил- $\alpha$ ,  $\beta$ -дегидротирозина (ХЭ2);
3. холиновый эфир N-(4-бромбензоил)-O-изопропил- $\alpha$ ,  $\beta$ -дегидротирозина (ХЭ3);
4. холиновый эфир N-(4-бромбензоил)-4-хлор- $\alpha$ ,  $\beta$ -дегидрофенилаланина (ХЭ4);
5. холиновый эфир N-(4-бромбензоил)-O-метил- $\alpha$ ,  $\beta$ -дегидротирозина (ХЭ5);
6. холиновый эфир N-бензоил- $\alpha$ ,  $\beta$ -дегидрофенилаланина (ХЭ6);
7. холиновый эфир N-(4-изобутоксibenzoил)-O-изопропил- $\alpha$ ,  $\beta$ -дегидротирозина (ХЭ7);
8. холиновый эфир N-(2-метокибензоил)-O-метил- $\alpha$ ,  $\beta$ -дегидротирозина (ХЭ8);
9. холиновый эфир N-(2-метоксибензоил)-O-изопропил- $\alpha$ ,  $\beta$ -дегидротирозина (ХЭ9).

Применялась модель ХД СМ на уровне Т9 с наличием патологического состояния ТФ типа СНТ. Животные оперировались в стерильных условиях под внутрибрюшинным смешанным нембутало-хлоралозовым наркозом (20 мг/кг массы тела–нембутал и 30 мг/кг массы тела–хлоралоза). Под брюхо наркотизированного животного подкладывался небольшой валик и передние лапы подтягивались к задним. В грудной части спины выстригали и выбривали шерсть, затем смазывали кожу йодом. Операционное поле обкладывалось стерильными салфетками, после чего производили разрез по линии остистых отростков на уровне грудного отдела позвоночника. Мышцы по сторонам отростков отслаивались в стороны до самых дужек позвонков. Маленькими костными щипцами резецировались остистые отростки двух позвонков, специальными крючками раздвигались дужки позвонков.

С помощью утончённого катарактального скальпеля перерезали СМ и его оболочки по окружности на уровне Т9. После этого полноту перерезки проверяли осторожным приподнятием концев мозга и обследованием их при орошении операционного поля слабой струёй физиологического раствора, а также натяжением хвоста животного. Затем приостанавливали кровотечение с помощью местного кровоостанавливающего средства с последующим тщательным орошением физиологическим раствором. После этого узловыми швами сшивали мышцы и кожу [15].

В ходе биохимических исследований был осуществлён твердофазный ИФА свободных ТГ в сыворотке крови у спинальных крыс до и после изолированного воздействия СМД ХЭА. В сыворотке крови определялась концентрация свободных ТГ посредством иммуноферментного анализатора RISER 8793. В данных сериях исследований принцип работы набора заключается в том, что определение уровня ТТГ (или ТГ) основано на использовании конкурентного варианта твердофазного ИФА. На внутренней поверхности лунок планшета иммобилизованы машинные моноклональные антитела к ТТГ (или ТГ). В лунку планшета вносили исследуемый образец и конъюгат (Т4, конъюгированный с пероксидазой). Во время инкубации ТТГ (или ТГ) образцов конкурирует с конъюгированным ТТГ (или ТГ) за связывание с антителами на поверхности лунки. В результате образовывался связанный с пластиком “сэндвич”, содержащий пероксидазу. Во время инкубации с раствором субстрата тетраметилбензидина происходило окрашивание растворов в лунках. Интенсивность окраски обратно пропорциональна концентрации ТТГ (или ТГ) в исследуемом образце. Концентрацию ТТГ (или ТГ) определяли по калибровочному графику зависимости оптической плотности от содержания ТТГ (или ТГ) в калибровочных пробах [14, 25].

Исследования осуществлены на спинальных 160 крысах-самцах линии Вистар, массой 200-230 г. Статистическая обработка результатов производилась с использованием параметрического однофакторного дисперсионного анализа (one-way Anova) и постдисперсионного анализа Холм-Сидака с помощью пакета программ “Sigma Plot 12. 0 for Windows” и “Microsoft Excel 2016”.

Эксперименты проводились с соблюдением принципов “Европейской конвенции о защите позвоночных животных, которые используются для экспериментальных и других научных целей” (Страсбург, 1986) и Постановления первого национального конгресса по биоэтике (Киев, 2001).

**Результаты и обсуждение.** Результаты проведенных исследований показали, что у крыс в условиях острой спинальной патологии типа полной ХД СМ было выявлено нарушение ТФ типа СНТ, выражающееся в резком снижении рефренсных диапазонов концентрации (РДК) свободных Т3 и Т4 (табл. 1-3). В табл. 1 представлено протекторное воздействие СМД  $10^{-9}$  М ХЭА в отношении изменения РДК свободных ТГ: Т3 и Т4 после ХД СМ на уровне Т9. Как видно из табл. 1, изолированное применение СМД  $10^{-9}$  М способствует частичной нормализации РДК ТГ в сыворотке крови у спинальных крыс в условиях наличия СНТ.

Анализируя результаты экспериментов, приведённые в табл. 1, можно сделать вывод о том, что в целом наблюдается положительное воздействие в отношении изменения РДК свободных Т3 и Т4 у спинальных крыс с наличием СНТ при изолированных аппликациях СМД  $10^{-9}$  М ХЭА, но, несмотря на этот установленный факт, необходимо отметить, что данное положительное воздействие при воздействии вышеотмеченной СМД ХЭА носит слабовыраженный, периодический характер, а РДК свободных ТГ в сыворотке крови у крыс с полной ХД СМ после воздействия СМД ХЭА восстанавливаются лишь на 50 – 60 %. Наибольшим протекторным эффектом в отношении восстановления РДК свободных ТГ при остром спинальном повреждении типа ХД СМ с наличием синдрома СНТ у крыс при двухнедельных аппликациях СМД  $10^{-9}$  М ХЭА в рассматриваемой серии исследований обладает химическое соединение ХЭ9.

В следующей серии экспериментов осуществлено иммуноферментное исследование воздействия СМД  $10^{-17}$  М ХЭА на изменение РДК свободных ТГ в условиях полной ХД СМ с наличием патологического состояния ЩЖ типа СНТ у крыс.

**Таблица 1.** Референсные диапазоны концентрации свободных Т3 и Т4 в сыворотке крови у крыс в норме, в условиях полной хордотомии спинного мозга с наличием синдрома низкого Т3 и при полной хордотомии спинного мозга с наличием синдрома низкого Т3 после воздействия сверхмалой дозы  $10^{-9}$  М холиновых эфиров N-замещённых- $\alpha$ ,  $\beta$ -дегидроаминокислот.

свТ3 (инт.) нг/мл	свТ4 (инт.) мкг/мл	свТ3 (СНТ) нг/мл	свТ4 (СНТ) мкг/мл	ХЭ	свТ3 (СНТ+ХЭ) нг/мл	свТ4 (СНТ+ХЭ) мкг/мл
2, 4	4, 6	0, 6	1, 2	ХЭ1	1, 2	3, 4
				ХЭ2	1, 1	3, 3
				ХЭ3	1, 3	2, 0
				ХЭ4	0, 9	1, 4
				ХЭ5	1, 5	2, 7
				ХЭ6	0, 8	1, 1
				ХЭ7	1, 4	2, 4
				ХЭ8	1, 2	2, 9
				ХЭ9	2, 3	4, 2

**Таблица 2.** Референсные диапазоны концентрации свободных Т3 и Т4 в сыворотке крови у крыс в норме, в условиях полной хордотомии спинного мозга с наличием синдрома низкого и при полной хордотомии спинного мозга с наличием синдрома низкого Т3 после воздействия сверхмалой дозы  $10^{-17}$  М холиновых эфиров N-замещённых- $\alpha$ ,  $\beta$ -дегидроаминокислот.

свТ3 (инт.) нг/мл	свТ4 (инт.) мкг/мл	свТ3 (СНТ) нг/мл	свТ4 (СНТ) мкг/мл	ХЭ	свТ3 (СНТ+ХЭ) нг/мл	свТ4 (СНТ+ХЭ) мкг/мл
2, 4	4, 6	0, 6	1, 2	ХЭ1	1, 8	3, 9
				ХЭ2	1, 7	3, 6
				ХЭ3	1, 9	3, 7
				ХЭ4	1, 2	1, 9
				ХЭ5	2, 0	3, 9
				ХЭ6	1, 0	2, 7
				ХЭ7	1, 7	2, 8
				ХЭ8	1, 9	2, 8
				ХЭ9	2, 2	4, 4

Данные табл. 2 свидетельствуют о регистрации положительного восстановительного эффекта в отношении изменения РДК свободного Т3 и свободного Т4 в сыворотке крови у спинальных крыс с наличием патологического состояния ЩЖ типа СНТ, более ярко выраженного, чем в предыдущей рассматриваемой группе. Анализируя результаты полученных экспериментов в данной серии исследований, можно сделать заключение, что более досконально выраженный протекторный эффект в отношении РДК свободных ТГ в сыворотке крови у крыс в условиях полной ХД СМ от изолированного воздействия рассматриваемых химических соединений наблюдается при использовании более малой дозы БАВ. Этот эффект может быть интерпретирован влиянием СМД БАВ на молекулярном уровне и особенностями гомеопатических методов разведений лекарственных средств, использованных в настоящей работе. Превалирующим воздействием в этой серии исследований аналогично предыдущей рассматриваемой серии обладает химическое соединение ХЭ9 (табл. 2).

В следующей серии исследований было проведено сравнительное изучение воздействия СМД  $10^{-25}$  М ХЭА в отношении изменения РДК свободного Т3 и свободного Т4 в сыворотке крови у крыс в условиях ХД с наличием СНТ (табл. 3). Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что наибольший положительный эффект изолированного воздействия на нормализацию вышеперечисленных показателей крови у спинальных крыс оказывают ХЭА, использованные именно в рассматриваемой СМД. Необходимо отметить, что холиновые эфиры дегидротирозина оказывают гораздо более сильное протекторное воздействие на изменение РДК в сыворотке крови у спинальных крыс, чем холиновые эфиры дегидрофенилаланина, во всех рассматриваемых СМД, что свидетельствует о возможности и целесообразности синтеза тиреоидстимулирующих препаратов на их основе.

**Таблица 3.** Референсные диапазоны концентрации свободных Т3 и Т4 в сыворотке крови у крыс в норме, в условиях полной хордотомии спинного мозга с наличием синдрома низкого Т3 и при полной хордотомии спинного мозга с наличием синдрома низкого Т3 после воздействия сверхмалой дозы  $10^{-25}$  М холиновых эфиров N-замещённых- $\alpha$ ,  $\beta$ -дегидроаминокислот.

свТ3 (инт.) нг/мл	свТ4 (инт.) мкг/мл	свТ3 (СНТ) нг/мл	свТ4 (СНТ) мкг/мл	ХЭ	свТ3 (СНТ+ХЭ) нг/мл	свТ4 (СНТ+ХЭ) мкг/мл
2, 4	4, 6	0, 6	1, 2	ХЭ1	2, 0	4, 0
				ХЭ2	1, 8	3, 9
				ХЭ3	2, 1	3, 8
				ХЭ4	1, 5	2, 4
				ХЭ5	2, 2	4, 1
				ХЭ6	1, 4	2, 5
				ХЭ7	2, 1	4, 0
				ХЭ8	2, 1	3, 7
				ХЭ9	2, 4	4, 5

Протекторное воздействие СМД  $10^{-25}$  М ХЭА в отношении изменения РДК свободных ТГ в сыворотке крови у спинальных крыс обусловлено, вероятно, реакцией между молекулами и малыми, но макроскопически замкнутыми везикулами, как это приводится в работе [4]. Показано, что закон действующих масс нарушается, когда объём везикул и (или) константа равновесия реакции относительно малы, а среднее число свободных частиц внутри везикулы составляет порядка единицы или меньше. Важное значение приобретают флуктуации в случае биологических везикул размером 102–103 Å. Автором высказана идея о параметрическом резонансе как о возможном механизме действия СМД БАВ на клеточном и субклеточном уровнях. Он полагает, что параметрический резонанс возникает при совпадении временных параметров запускаемых БАВ внутриклеточных процессов и характерного времени подхода вещества к мишени. В результате связывания активного вещества с его мишенью фермент (рецептор) переходит в конформационно неравновесное состояние, которое на определенной стадии релаксации обеспечивает его максимальную активность. В рамках этих представлений находит свое объяснение и наблюдаемое уменьшение активности фермента при возрастании дозы действующего вещества.

В настоящее время в связи с развитием таких научных дисциплин, как нейрофизиология, нейрхимия, биоинформатика и биокинетика, необходимо комплексное проведение исследований реакции живых систем на сверхслабые воздействия. Следует заметить, что становление этого нового направления в науке о живых системах было непростым – от полного отрицания самого наличия проблемы и достоверности экспериментальных данных до осознания ее как единого явления [6]. Имеются многочисленные экспериментальные данные, классифицирован-

ные авторами работы [5] по видам воздействия. Рассмотрены результаты влияния ультранизких концентраций различных БАВ и ультраслабых физических полей (в основном электромагнитных) на биологические системы разного уровня организации – от молекулярного до популяционного. Для всех систем показано существование ряда однотипных закономерностей: полимодальных дозовых зависимостей, эффективности при уровнях воздействия ниже фоновых значений и ее зависимость от состояния системы, модификация чувствительности системы к последующим (другим) воздействиям и др. Уровень биологической организации, на котором проявляется действие СМД БАВ, также весьма разнообразен – от макромолекул, клеток, органов и тканей до животных, растительных организмов и даже популяций. Сказанное не означает, что эффект наблюдался при СМД любого БАВ на любом биологическом объекте. Авторами высказывается предположение, что получение эффекта при действии вещества в концентрациях  $10^{-13}$ – $10^{-17}$  М и ниже нельзя связать с какой-то определённой структурой вещества или ступенью биологической организации. При всех имеющихся количественных различиях в существующих определениях границы, разделяющей СМД от обычно применяемых, общая точка зрения состоит в том, что СМД БАВ следует считать дозы, эффективность которых не может быть объяснена с общепринятых в настоящее время позиций и требует разработки новых концепций [8].

Подводя итоги всех проведенных нами серий исследований по изучению изолированного воздействия СМД ХЭА на моделях полной ХД СМ с наличием патологии ЩЖ типа СНТ, можно сделать вывод о том, что наиболее выраженный протекторный эффект воздействия в отношении РДК свободных ТГ в сыворотке крови у крыс оказывают холиновые эфиры дегидротирозина в СМД  $10^{-25}$  М, в особенности химическое соединение ХЭ9.

### СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

СМ – спинной мозг  
 ТБСМ – травматическая болезнь спинного мозга  
 ТФ – тиреоидная функция  
 ТГ – тиреоидные гормоны  
 Т4 – тироксин  
 Т3 – трийодтиронин  
 СНТ – синдром низкого трийодтиронина  
 ЩЖ – щитовидная железа  
 БАВ – биологически активные вещества  
 СМД – сверхмалые дозы  
 ХД – полная хордотомия спинного мозга  
 ИФА – иммуноферментный анализ  
 ХЭА – холиновые эфиры N-замещенных- $\alpha$ ,  $\beta$ -дегидроаминокислот  
 БА – биологическая активность

### ЛИТЕРАТУРА

1. *Алексанян М.С., Каранетян А.А., Стручков Ю.Т., Топузян В.О., Несунц Н.С.* Холиновые эфиры N-замещенных аминокислот. VI. Кристаллическая и молекулярная структура  $\beta$ -диметиламиноэтилового эфира N-бензоил- $\alpha$ ,  $\beta$ -дегидрофенилаланина. Хим. ж. Армении, 46, 1-2, с. 70-74, 1993.
2. *Андреасян А. С., Хачатрян Т. С.* Влияние лидазы на проводимость повреждённого спинного мозга. Вестник МАНЭБ, 8, 7, с. 206-210, 2003.
3. *Андреасян А.С., Хачатрян Т.С.* Исследования комплексного влияния лидазы, тироксина и структурированной воды на электрическую активность одиночных пирамидных нейронов коры больших полушарий головного мозга крыс до и после гемисекции спинного мозга. Вестник МАНЭБ, 12, 4, с. 207-209, 2007.
4. *Блюменфельд Л.А.* Проблемы биологической физики. М., Главная редакция физико-математической литературы, 336 с., 1977.

5. *Бурлакова Е.Б.* Сверхмалые дозы – большая загадка природы. Экология и жизнь, [Электронный ресурс], <http://www.ecolife.ru/journal/ecap/2000-2-1.shtml>. 2000.
6. *Бурлакова Е.Б., Конрадов А.А., Мальцева Е.Л.* Действие сверхмалых доз биологически активных веществ и низкоинтенсивных физических факторов. Бюл. эксп. биол. и мед., 120, с. 390-424, 1995.
7. *Георгиева С.В., Бабиченко И.Е., Пучиньян Д.М.* Гомеостаз, травматическая болезнь головного и спинного мозга. Саратов, 1993, 115 с.
8. *Зайцев С.В., Ефанов А.М., Сазанов Л.А.* Общие закономерности и возможные механизмы действия биологически активных веществ в сверхмалых дозах. Рос. хим. журн., XLIII, 5, с. 28-33, 1999.
9. *Матинян Л.А., Хачатрян Т.С., Киприян Т.К., Арутюнян Э.Ю., Авакян А.Э.* Влияние трипсина, химотрипсина, лидазы на вызванную активность повреждённых травмой одиночных мотонейронов спинного мозга крыс. Вестник МАНЭБ, 13, 4, вып. 1, с. 117-120, 2008.
10. *Несунц Н.С., Топузьян В.О.* Холиновые эфиры N-замещённых аминокислот. V. Влияние некоторых добавок на реакцию O-ацилирования 2-(диметиламино)-1-этанол-2-фенил-4-бензаль-5-оксазолоном. Хим. ж. Армении, XLV, 3-4, с. 221-226, 1992.
11. *Павлов И.П.* Избранные труды по физиологии высшей нервной деятельности. Полн. собр. соч., 6. Изд. 2-е. М.-Л., 1951-52.
12. *Топузьян В.О.* Синтез физиологически активных соединений на основе  $\alpha$ ,  $\beta$ -дегидроаминокислот и пептидов. Хим. ж. Армении, 60, 4, с. 731-748, 2007.
13. *Хачатрян Т.С.* Изменение концентрации тиреотропного гормона гипофиза и тиреоидных гормонов в крови у шестимесячных крыс при гипотиреозе. Биол. журн. Армении, 65, 1, с. 89-92, 2013.
14. *Хачатрян Т.С.* Особенности изменения концентрации тиреотропного гормона гипофиза и тиреоидных гормонов в крови у двухмесячных крыс при субклиническом гипотиреозе до и после действия холинового эфира N-бензоил-O-метил- $\alpha$ ,  $\beta$ -дегидротрипсина. Исследования в области естественных наук. Октябрь, 2012. [Электронный ресурс]. URL: <http://science.snauka.ru/2012/10/1983>.
15. *Хачатрян Т.С., Матинян Л.А., Андреасян А.С., Киприян Т.К.* Роль тироксина в изменении электрической активности интернейронов и мотонейронов повреждённого спинного мозга крыс. Вопросы теоретической и клинической медицины, 1, с. 40-45, 2002.
16. *Широкова В.И., Голоденко В.И., Демин В.Ф.* Йодная недостаточность: диагностика и коррекция. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского, 6, с. 68-72, 2005.
17. *Al'mina N.P., Mal'tseva E.L., Chasovskaia T.E.* Effect of dilute solutions of biologically active substances on cell membranes. J. Biofizika, 59, 4, pp. 704-716, 2014.
18. *Boldyreva L.B.* An analogy between effects of ultra-low doses of biologically active substances on biological objects and properties of spin supercurrents in superfluid 3He-B. J. Homeopathy, 100, 3, pp. 187-193, 2011.
19. *Bugaresti J. M., Tator C.H., Silverberg J.D., Szalai J.P., Malkin D.G., Malkin A., Tay S. K.* Changes in thyroid hormones, thyroid stimulating hormone and cortisol in acute spinal cord injury. J. Paraplegia, 30, 6, pp. 401-409, 1992.
20. *Cheville A.L., Kirshblum S.C.* Thyroid hormone changes in chronic spinal cord injury. J. Spinal Cord Med., 18, 4, pp. 227-232, 1995.
21. *Davis P.J., Sudha T., Lin H. Y., Mousa S.A.* Thyroid Hormone, Hormone Analogs, and Angiogenesis. J. Compr. Physiol., 6, 1, pp. 353-362, 2015.
22. *Eayrs J.T.* Thyroid and central nervous development. J. Sci. Basis Med. Annu. Rev., 2, pp. 317-339, 1966.
23. *Fawcett J.V.* Bridging spinal cord injuries. J. Rehabil. Med., 9, 40, pp. 780-782, 2008.
24. *Grigoryan H.A., Hambardzumyan A.A., Mkrtchyan M.V., Topuzyan V.O., Halebyan G. P., Asatryan R.S.*  $\alpha$ , $\beta$ -Dehydrophenylalanine choline esters, a new class of reversible inhibitors of human acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase. J. Chem. Biol. Interact., 1, 171, pp. 108-116, 2008.
25. *Leng G., Ludwig M.* Neurotransmitters and peptides: whispered secrets and public announcements. J. Physiol., 586 (Pt 3), pp. 5625-5632, 2008.
26. *Tator C.H.* Acute management of spinal cord injury. Br. J. Surg., 77, 5, pp. 485-486, 1990.
27. *Zeimal E.V.* On the characteristics of central choline receptors simulated by nicotine. J. Dokl. Akad. Nauk SSSR, 157, pp. 230-232, 1964.

Поступила 11.02.2016