

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК АРМЕНИИ
NATIONAL ACADEMY OF SCIENCE OF ARMENIA

ISSN 0321-1339

ՉԵԿՈՒՅՑՆԵՐ
ДОКЛАДЫ
REPORTS

Նախադրվել է 1944 թ.: Լույս է տեսնում տարին 4 անգամ

Основан в 1944 г. Выходит 4 раза в год

Founded in 1944. Published quarterly

Գլխավոր խմբագիր՝ ակադեմիկոս Վ. Ս. ԶԱԽԱՐՅԱՆ

Խմբագրական խորհուրդ՝ ակադեմիկոս Է. Գ. ԱՖՐԻԿՅԱՆ, ակադեմիկոս Գ. Ե. ԲԱՂԴԱՍԱՐՅԱՆ, ակադեմիկոս Գ. Ա. ԲՐՈՒՏՅԱՆ, ակադեմիկոս Ա. Ա. ԹԱԼԱԼՅԱՆ, ակադեմիկոս Ս. Ա. ՀԱՄԲԱՐՁՈՒՄՅԱՆ, ակադեմիկոս Է. Մ. ՂԱԶԱՐՅԱՆ, ակադեմիկոս Կ. Գ. ՂԱՐԱԳՅՈՋՅԱՆ, ՀՀ ԳԱԱ թղթակից անդամ Լ. Ռ. ՄԱՆՎԵԼՅԱՆ (գլխ. խմբագրի տեղակալ), ակադեմիկոս Ռ. Մ. ՄԱՐՏԻՐՈՍՅԱՆ, ակադեմիկոս Յու. Հ. ՇՈՒԹՈՒՐՅԱՆ, ակադեմիկոս Դ. Մ. ՍԵՂՈՒԿՅԱՆ, ԳԱԱԲՐԱՀԱՄՅԱՆ (պալի քարտուղար)

Главный редактор академик В. С. ЗАХАРЯН

Редакционная коллегия: академик С. А. АМБАРЦУМЯН, академик Э. Г. АФРИКЯН, академик Г. Е. БАГДАСАРЯН, академик Г. А. БРУТЯН, академик Э. М. КАЗАРЯН, академик К. Г. КАРАГЕЗЯН, чл. – кор. НАН РА Л. Р. МАНВЕЛЯН (зам. главного редактора), академик Р. М. МАРТИРОСЯН, академик Д. М. СЕДРАКЯН, академик А. А. ТАЛАЛЯН, академик Ю. Г. ШУКУРЯН, Г. А. АБРАМЯН (отв. секретарь)

Editor-in-chief academician V. S. ZAKARYAN

Editorial Board: academician S. A. AMBARTSUMIAN, academician E. G. AFRIKIAN, academician G. E. BAGDASARIAN, academician G. A. BRUTIAN, academician K. G. KARAGEUZYAN, academician E. M. KAZARYAN, corresponding member of NAS RA L. R. MANVELYAN (associate editor), academician R. M. MARTIROSYAN, academician D. M. SEDRAKIAN, academician Yu. H. SHOUKOURIAN, academician A. A. TALALIAN, G. A. ABRAHAMYAN (executive secretary)

Խմբագրության հասցեն՝ 0019, Երևան 19, Մարշալ Բաղրամյանի պող. 24գ

Адрес редакции՝ 0019, Ереван 19, просп. Маршала Баграмяна 24г

Communication links՝ address – 24g Marshal Bagramian Ave., Yerevan, 0019, Armenia

Phone (37410) 56 – 80 – 67 URL: <http://elib.sciam> e – mail: rnas@sciam

© НАН РА, Президиум 2011

© Издательство "Гитутюн"

НАН РА 2011

ԲՈՎԱՆԴԱԿՈՒԹՅՈՒՆ

ՍԱԹԵՍԱՏԻԿԱ

Մ. Լ. Բերբերյան – Հարմոնիկ ֆունկցիաների որոշ սահմանային բազմությունների մասին 7

Ա. Հ. Քամայան, Հ. Բ. Լերսիսյան, Ի. Գ. Խաչատրյան – Ը-փաթեթային ինտեգրալային օպերատորներ կիսաառանցքի վրա 15

ՄԵԽԱՆԻԿԱ

Մ. Վ. Բելուբեկյան, Ս. Ռ. Մարտիրոսյան – Կոնստրուկցիոն շփման անկայունացնող ազդեցությունը գերձայնային գազի հոսքում շրջահոս սալի կայունության վրա կենտրոնացված իներցիալ մոմենտների առկայության դեպքում 23

ՃՐՁՐԱԿԱ

Մ. Ա. Աղինյան, Կ. Ա. Իսպիրյան, Մ. Կ. Իսպիրյան – Իոններով առաջացված Կոսելի և Օկորեկովի էֆեկտների տիպի պրոցեսներ բյուրեղային թիրախներում 31

ԿԵՆՍԱԶԻՄԻԱ

Լ. Պ. Տեր-Թադևոսյան, Լ. Վ. Սարգիսյան, Լ. Ա. Երանոսյան, Ա. Ա. Գալոյան – Նոր տվյալներ հիպոթալամուս ոսկրածածկ նեյրոսեկրետոր առանցքի գոյության մասին: N.Paraventricularis-ի մասնակցությունը ածխաջրաֆոսֆորային փոխանակության ակտիվության կարգավորման գործում սպիտակ առնետների ոսկրածուծում և փայծաղում: 38

Լ. Հ. Թադևոսյան – Դոքսուոուրիցինի սպեկտրները առնետների հյուսվածքների մետաղապրոտեինների մակարդակների եվ ակտիվությունների վրա *in vitro* 44

Կ. Գ. Ղարազյոզյան, Գ. Ա. Հովեյան, Մ. Ա. Բադսույան, Ա. Գ. Հովեյան – Սպիտակ առնետների գլխուղեղի և լյարդի միտոքոնդրիումային ֆրակցիաների ֆոսֆոլիպիդային կազմի փոփոխությունները զանգվածսիմպաթետիկայի, վազոտոմիայի, սոլարեկտոմիայի պայմաններում .. 52

Պ. Ա. Ղազարյան, Ս. Ս. Դադբաշյան, Ա. Ա. Գալոյան – Լիմֆոպրոլիֆերատիվ հիվանդությունների ախտածնության և թերապիայի թաղանթային ասպեկտները 59

Ա. Ա. Դուրգարյան – Գալարմինի և նրա անալոգների ուղիղ հակաբակտերիալ ազդեցության ուսումնասիրությունը *in vitro* պայմաններում մի շարք գրամ-դրական և գրամ-բացասական բակտերիաների դեմ 69

Ա. Ա. Գալոյան, Ս. Լ. Գրիգորյան, Ա. Ս. Բադալյան, Խ. Վ. Բադալյան – Գալարմին-d15-ը որպես սիբիրախտի իմունածնության խթանիչ 76

ԲԺՇԿԱԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆ

Լ. Ա. Պետրոսյան – Պարբերական հիվանդությամբ տառապող երեխաների բջջային իմունիտետի համեմատական բնութագիրը՝ կախված ստամոքս-աղիքային հիվանդությունների առկայությունից կամ բացակայությունից 81

ՃԻԶԻՈՒՈԳԻԱ

Ա. Ս. Չոբանյան, Տ. Ս. Մարտիրոսյան, Հ. Հ. Մկրտչյան – Սինապտիկ ուսուցման մոդելի միջոցով կատարված հաշվարկման եքսպերիմենտներ 88

Մահամմադ Շահանդեհ – Երկարատև ֆիզիկական վարժությունների ազդեցությունը կապարի ազետատ ստացած առնետների հիպոկալպի ուղեղածին նեյրոֆիկ ֆակտորի մակարոյակի վրա 93

СОДЕРЖАНИЕ

МАТЕМАТИКА

- С. Л. Берберян – О некоторых предельных множествах гармонических функций 7
- А. Г. Камалян, А. Б. Нерсисян, И. Г. Хачатрян – Интегральные операторы $\mathcal{L}$ -свертки на полуоси 15

МЕХАНИКА

- М. В. Белубекян, С. Р. Мартиросян – О дестабилизирующем влиянии конструкционного трения на устойчивость пластинки при сверхзвуковом обтекании и наличии сосредоточенных инерционных моментов на кромках 23

ФИЗИКА

- М. А. Агинян, К. А. Испирян, М. К. Испирян – Процессы типа эффектов Косселя и Огорокова, вызываемые ионами в кристаллических мишенях 31

БИОХИМИЯ

- Л. П. Тер-Татевосян, Л. В. Саркисян, Л. А. Ераносян, А. А. Галоян – Новые данные о наличии нейрогуморальной оси нейросекреторный гипоталамус -- костный мозг. Участие N Paraventricularis в регуляции активности углеводно-фосфорного обмена в селезенке и костном мозге белых крыс 38

- Л. Г. Тадевосян – Влияние доксорубина на уровень и активность металлопротеинов из тканей крыс *in vitro* 44

- К. Г. Карагезян, Г. А. Овоян, М. А. Бадалян, А. Г. Овоян – Изменение фосфолипидного состава митохондриальной фракции головного мозга и печени белых крыс в условиях ганглиосимпатэктомии, ваготомии, соларэктомии 52

- П. А. Козарян, С. С. Дагбашян, А. А. Галоян – Мембранные аспекты патогенеза и терапии лимфопролиферативных заболеваний 59

- А. А. Дургарян – Исследование прямого антибактериального воздействия галармина и его аналогов на грам-положительные и грам-отрицательные микроорганизмы в условиях *in vitro* 69

- А. А. Галоян, С. Л. Григорян, А. М. Бадалян, Х. В. Бадалян – Галармин-d15 как стимулятор иммуногенности сибирской язвы 76

МЕДИЦИНА

- Р. А. Петросян – Отличительная характеристика состояния клеточного звена иммунитета у детей, страдающих периодической болезнью, в зависимости от наличия или отсутствия сопутствующей патологии желудочно-кишечного тракта 81

ФИЗИОЛОГИЯ

- А. С. Чобанян, Т. С. Мартиросян, О. А. Мартчян – Вычислительные эксперименты с моделью синаптического обучения 88

- Могаммад Шаанде – Влияние длительных физических упражнений на уровни нейротрофического фактора мозгового происхождения в гиппокампе крыс, подвергнутых воздействию ацетата свинца 93

CONTENTS

MATHEMATICS

- S. L. Berberyan* – About Some Harmonic Functions Cluster Sets 7

- A. G. Kamalyan, A. B. Nersessyan, I. G. Khachatryan* – $\mathcal{L}$ -Convolution Type Integral Operators on Half-Line 15

MECHANICS

- M. V. Belubekyan, S. R. Martirosyan* – On the Destabilizing Effect of Constructive Friction on the Stability of the Plate in Supersonic Flow and the Presence of Concentrated Inertial Moments on the Edges ... 23

PHYSICS

- M. A. Aginian, K. A. Ispirian, M. K. Ispiryan* – Kossel and Okorokov Effects Like Processes Produced by Ions in Crystalline Targets 31

BIOCHEMISTRY

- L. P. Ter-Tatevosyan, L. V. Sargisyan, L. A. Yeranossyan, A. A. Galoyan* – New Data about the Existence of Hypothalamus – Bone Marrow Neurohumoral Axis. Participation of NPV in Regulation of Carbohydrate-Phosphorus Metabolism in Bone Marrow and Spleen 38

- L. H. Tadevosyan* – The Influence of Doxorubicin on the Level and Activity of Rat Tissue Metalloproteins *in vitro* 44

- K. G. Karageuzyan, G. A. Hoveyan, M. A. Badalyan, A. G. Hoveyan* – Changes of Phospholipids Composition of White Rat Brain and Liver Mitochondrial Fractions under Conditions of Gangliosympathectomy, Vagotomy, Solarectomy 52

- P. A. Ghazaryan, S. S. Daghbashyan, A. A. Galoyan* – Membranous Aspects of Pathogenesis and Therapy at Lymphoproliferative Diseases 59

- A. A. Durgaryan* – Investigation of Direct Antibacterial Activity of Galramin and Analogues on Gram-Positive and Gram-Negative Bacteria *in vitro* 69

- A. A. Galoyan, S. L. Grigoryan, A. M. Badalyan, Kh. V. Badalyan* – Galarmin-d15 as Stimulator Immunogenicity of Anthrax 76

MEDICINE

- R. A. Petrosyan* – The Specific Characteristics of Cellular Immunity in Children with Familial Mediterranean Fever Depending on the Presence or Absence of Gastrointestinal Diseases 81

PHYSIOLOGY

- I. S. Chobanyan, T. C. Martirosyan, O. A. Mkrtchyan* – Computational Experiments with Synaptic Learning Model 88

- Mohammad Shahandeh* – Effect of Prolonged Physical Exercises on Brain-Derived Neurotrophic Factor Levels in the Hippocampus of Rat's Subjected to the Influence of Lead Acetate 93

МАТЕМАТИКА

УДК 517.53

С. А. Берберян

О некоторых предельных множествах гармонических функций

(Представлено академиком В.С.Захаряном 30/VIII 2010)

Ключевые слова: гармонические функции, нормальные функции, неевклидовое расстояние, предельные множества, угловой предел

Исследованию граничного поведения гармонических функций, определенных в единичном круге, посвящено много работ. Отметим, в частности, важные из них [1-5]. В настоящей работе продолжены эти исследования. В дальнейшем будем придерживаться общепринятых обозначений. Подробное их описание дано в [6]. Введем еще одно обозначение. Точку $\xi \in \Gamma$ относят к множеству $I(f)$, если предельное множество $C(f, \xi, \Delta(\xi)) = \bar{R}$ для любого угла $\Delta(\xi)$, где черта означает замыкание множества относительно двухточечной компактификации $\bar{R}$ множества $R = (-\infty, +\infty)$ в виде отрезка посредством добавления к точкам множества R символов $-\infty$ и $+\infty$.

Сформулируем один из основных результатов данной работы.

Теорема 1. Пусть $f(z)$ — произвольная гармоническая функция, определенная в D . Если $\xi \in K(f)$ и предельное множество $C(f, \xi, \Delta(\xi)) \neq \bar{R}$ для любого угла $\Delta(\xi)$, то для любой последовательности $\{z_n\}$, $\lim_{n \rightarrow \infty} z_n = \xi$, лежащей внутри некоторого угла $\Delta_1(\xi)$ и удовлетворяющей условию $\lim_{n \rightarrow \infty} \sigma(z_n, z_{n+1}) = 0$, справедливо соотношение $C(f, \xi, \Delta(\xi)) = C(f, \xi, z_n)$ для любого угла $\Delta(\xi)$.

Предварительно докажем леммы.

Лемма 1. Пусть $f(z)$ — произвольная гармоническая функция, определенная в D , и в некоторой точке $\xi \in \Gamma$ предельные множества $C(f, \xi, \Delta(\xi))$ ограничены сверху (или снизу) для любого угла $\Delta(\xi)$. Тогда предельные множества $C(f, \xi, L(\xi, \varphi))$ и $C(f, \xi, h(\xi, \varphi))$ совпадают в произвольной точке $\xi = e^{i\varphi} \in \Gamma$ для любого значения $\varphi \in (-\frac{\pi}{2}, \frac{\pi}{2})$.

Доказательство. Без нарушения общности будем считать, что $\xi = 1$. Известно из неевклидовой геометрии круга D , что неевклидово расстояние от любой точки гиперцикла $L(\xi, \varphi)$ до диаметра Λ^0 равно одному и тому же числу $M = \sigma(0, \operatorname{tg} \frac{\varphi}{2})$. Рассмотрим такую последовательность углов и гиперциклов, что $\varphi_k \rightarrow \varphi$, убывая или возрастая, и гиперциклы $L(\xi, \varphi_k)$ стягиваются к гиперциклу $L(\xi, \varphi)$. Возьмем произвольную последовательность $\{z_n\}$ такую, что $\{z_n\} \rightarrow \xi$, $z_n \in L(\xi, \varphi)$ и $\lim_{n \rightarrow +\infty} f(z_n) = \gamma$, где γ — некоторое действительное число. Через точки последовательности $\{z_n\}$, $n = 1, 2, \dots$ проведем неевклидовые перпендикуляры E_n к радиусу окружности Γ в точке ξ , пересекающие хорду $h(\xi, \varphi)$ в точках z'_n . Очевидно, что точки последовательности z'_n при фиксированном k , если $n \geq N(k)$, будут лежать между гиперциклом $L(\xi, \varphi_k)$ и диаметром Λ_0 . Тогда при указанных значениях n справедливо неравенство

$$\sigma(z_n, z'_n) \leq |\sigma(0, \operatorname{tg} \varphi_k/2) - \sigma(0, \operatorname{tg} \varphi/2)|. \quad (1)$$

Поэтому существуют некоторые подпоследовательности $\{z_{n_m}\}$ и $\{z'_{n_m}\}$, для которых справедливо соотношение (1) и $\sigma(z_{n_m}, z'_{n_m}) \rightarrow 0$ при $m \rightarrow \infty$. В силу утверждения леммы 3 работы [7] вытекает, что $\lim_{m \rightarrow \infty} f(z_{n_m}) = \gamma$. Следовательно, из того, что $\gamma \in C(f, \xi, L(\xi, \varphi))$, следует принадлежность γ предельному множеству $C(f, \xi, h(\xi, \varphi))$. Рассмотрим теперь произвольную последовательность точек q_n , $n = 1, 2, \dots$, $q_n \in h(\xi, \varphi)$, для которой $\lim_{n \rightarrow \infty} f(q_n) = \beta$, где β — некоторое действительное число. Проведя те же рассуждения, что и в первом случае, используя неравенство (1), получим $\beta \in C(f, \xi, L(\xi, \varphi))$. Тем самым утверждение леммы 1 полностью доказано.

Лемма 2. Пусть $f(z)$ — произвольная гармоническая функция в D и в некоторой точке $\xi \in \Gamma$ найдется такая последовательность $\{z_n\}$, лежащая в некотором углу $\Delta(\xi, \varphi_1, \varphi_2)$, что $\overline{\lim}_{n \rightarrow \infty} \sigma(z_n, z_{n+1}) \leq M < +\infty$, $\lim_{n \rightarrow \infty} z_n = \xi$ и существует предел $\lim_{n \rightarrow \infty} f(z_n)$. Если предельное множество $C(f, \xi, \Delta(\xi))$ ограничено сверху (или снизу) для любого угла $\Delta(\xi)$, содержащего последовательность $\{z_n\}$, числом $b \in C(f, \xi, \Delta(\xi))$, то функция $f(z)$ имеет в точке ξ угловой предел b .

Доказательство. Без нарушения общности предположим, что $\xi = 1$ и предельные множества $C(f, \xi, \Delta(\xi))$ ограничены сверху. Соединив точки последовательности $\{z_n\}$ неевклидовыми отрезками, получим кривую L , лежащую в некотором углу $\Delta(1, \varphi'_1, \varphi'_2)$, где $\Delta(1, \varphi_1, \varphi_2) \subset \Delta(1, \varphi'_1, \varphi'_2)$. Докажем, что $\overline{\lim}_{\substack{z \rightarrow 1 \\ z \in \Delta(1, -\beta, \beta)}} f(z) = \alpha = b$, где $\alpha = \lim_{n \rightarrow \infty} f(z_n)$ и $\Delta(1, -\beta, \beta)$ — любой угол, содержащий $\Delta(1, \varphi'_1, \varphi'_2)$. Допустим противное, т. е. $\alpha < \beta$. Это значит, что существует такая последовательность $\{q_n\} \rightarrow 1$ при $n \rightarrow \infty$, $q_n \in \Delta(1, -\beta, \beta)$, для которой $\lim_{n \rightarrow \infty} f(q_n) = b > \alpha$. Проведем через точки q_n неевклидовые

перпендикуляры E_n к диаметру Λ^n в точке $\xi = 1$, пересекающие L и диаметр Λ^0 соответственно в точках t_n и r_n , где $n = 1, 2, \dots$. Очевидно, что последовательности $\{q_n\}$, $\{t_n\}$ и $\{r_n\}$ лежат в некоторой гиперциклической области $H(1, -\beta_0, \beta_0) \supset \Delta(1, -\beta, \beta)$, где $0 < \beta_0 < \frac{\pi}{2}$. Поэтому $\sigma(q_n, r_n) \leq M_1$ и $\sigma(r_n, t_n) \leq M_1$, где $M = \sigma(0, \lg \frac{\beta_0}{2})$. Без нарушения общности допустим, что последовательность $\{t_k\}_1^\infty$ отлична от последовательности $\{z_n\}_1^\infty$ и t_k при любом k лежит между z_{n_k} и z_{n_k+1} . Следовательно $\sigma(t_k, z_{n_k}) \leq \sigma(z_{n_k}, z_{n_k+1}) \leq M < +\infty$. В силу неравенства треугольника получим, что $\sigma(r_{n_k}, z_{n_k}) \leq \sigma(r_{n_k}, t_k) + \sigma(t_k, z_{n_k}) \leq M_1 + M$.

Обозначим $K : \{z \in D, |z| \leq \tanh(M + M_1 + 1)\}$ и $F : \{z \in D, |z| \leq \tanh(M_1 + M + 2)\}$. Для произвольного $k = 1, 2, \dots$ рассмотрим отображения $S_k(z) = \frac{z + r_{n_k}}{1 + r_{n_k}z}$. При достаточно больших k имеем, что $S_k(K) \subset H(1, -\beta_1, \beta_1)$, где $0 < \beta_0 < \beta_1 < \frac{\pi}{2}$ и $H(1, -\beta_0, \beta_0) \subset H(1, -\beta_1, \beta_1)$. Аналогично имеем, что $S_k(F) \supset H(1, -\beta_2, \beta_2)$, где $0 < \beta_0 < \beta_1 < \beta_2 < \frac{\pi}{2}$ и $H(1, -\beta_1, \beta_1) \subset H(1, -\beta_2, \beta_2)$. Очевидно, что при $k = 1, 2, \dots$ $S_k(0) = r_{n_k}$. Определим последовательности $\{z'_k\}$ и $\{q'_k\}$ из условий $S_k(z'_k) = z_{n_k}$ и $S_k(q'_k) = q_k$, $k = 1, 2, \dots$. В силу инвариантности метрики σ при отображениях $S_k(z)$ будем иметь, что последовательности $\{z'_k\}$ и $\{q'_k\}$ лежат внутри K вместе со всеми своими предельными точками. Так как в силу предположения предельное множество $C(f, 1, H(1, -\beta_2, \beta_2))$ ограничено сверху (снизу) и $S_n(F) \subset H(1, -\beta_2, \beta_2)$, то семейство функций $\{f(S_n(z))\}$ ограничено сверху (снизу) на F . Применяя критерий Монтеля для гармонических функций (см. [8]), получим, что семейство функций $\{f(S_n(z))\}$ нормально в области $\text{int } \Gamma$. Поэтому можно извлечь подпоследовательность $\{f(S_{n_k}(z))\}$, равномерно сходящуюся на K к гармонической функции $F(z)$ или равномерно расходящуюся к $-\infty$. Выберем такие подпоследовательности $\{z''_k\}$ и $\{q''_k\}$ из последовательностей $\{z'_k\}$ и $\{q'_k\}$, для которых $\lim_{k \rightarrow \infty} z''_k = z_0$ и $\lim_{k \rightarrow \infty} q''_k = q_0$, где z_0 и q_0 лежат внутри K . Учитывая, что

$$F(z_0) = \lim_{k \rightarrow \infty} F(z''_k) = \lim_{k \rightarrow \infty} f(S_{n_k}(z''_k)) = \lim_{k \rightarrow \infty} f(z''_k) = \alpha \neq -\infty, \quad (2)$$

где $S_{n_k}(z''_k) = z'''_k$ — некоторая подпоследовательность z_{n_k} , случай равномерной расходимости к $-\infty$ исключается. С другой стороны, в силу условия имеем, что $f(z) \leq b$ при $z \in K$ и

$$F(q_0) = \lim_{k \rightarrow \infty} F(q''_k) = \lim_{k \rightarrow \infty} f(S_{n_k}(q''_k)) = b \neq -\infty, \quad (3)$$

где $S_{n_k}(q''_k) = q'''_k$ — некоторая подпоследовательность q_k . Отсюда в силу принципа максимума для гармонических функций следует, что $F(z) \equiv b$, а это противоречит предположению $b > \alpha$ и соотношению (2).

Следовательно, $\overline{\lim_{\substack{z \rightarrow 1 \\ z \in \Delta(1, -\beta, \beta)}}} f(z) \neq \alpha = b$. В силу того, что угол $\Delta(1, -\beta, \beta)$ можно выбрать сколь угодно большим, получим, что для таких углов $\Delta(\xi)$, содержащих кривую L , справедливо соотношение $\overline{\lim_{\substack{z \rightarrow 1 \\ z \in \Delta(\xi)}}} f(z) = \alpha$. Докажем, что

$$\lim_{\substack{z \rightarrow 1 \\ z \in L}} f(z) = \alpha. \quad (1)$$

Для этого рассмотрим произвольную последовательность $\{l_k\} \in L$, $l_k \rightarrow 1$ при $k \rightarrow \infty$ и покажем, что $\lim_{k \rightarrow \infty} f(l_k) = \alpha$. Очевидно, что l_k будет лежать между z_{n_k} и z_{n_k+1} при любом k и поэтому $\sigma(l_k, z_{n_k}) \leq \sigma(z_{n_k}, z_{n_k+1}) \leq M + \infty$. Рассмотрим отображения $S_k(z) = \frac{z + l_k}{1 + \bar{l}_k z}$, где $k = 1, 2, \dots$. Пусть $Q : \{z \in D, |z| \leq th(M + 1)\}$ и $Q_1 : \{z \in D, |z| \leq th(M + 2)\}$. Очевидно, что $S_k(0) = l_k$ и $S_k(z'_{n_k}) = z_{n_k}$, где z'_{n_k} — прообразы точек z_{n_k} при отображениях $S_k(z)$. В силу инвариантности неевклидовой метрики получим, что все предельные точки последовательности z'_{n_k} лежат внутри Q . Пусть $z_0 = \lim_{k \rightarrow \infty} z''_{n_k}$, где z''_{n_k} — некоторая подпоследовательность последовательности z'_{n_k} . При достаточно больших k имеем, что $S_k(Q) \subset S_k(Q_1) \subset H(1, -\beta, \beta)$, где $0 < \beta < \frac{\pi}{2}$ и $H(1, -\beta, \beta)$ — некоторая гиперциклическая область. Так как предельное множество $C(f, 1, H(1, -\beta, \beta))$ ограничено сверху числом b , то семейство $f(S_k(z))$ ограничено сверху при $z \in Q$ и в силу критерия Монтеля семейство нормально в области $\bar{Q}_1$. Поэтому можно выделить подпоследовательность $\{f(S_{n_k}(z))\}$, равномерно сходящуюся на Q к гармонической функции $F(z)$ или равномерно расходящуюся к $-\infty$. Принимая во внимание соотношение (2) и неравенство $F(z) \leq \alpha$ при $z \in Q$, в силу принципа максимума $F(z) \equiv \alpha$. Поэтому $F(0) = \lim_{k \rightarrow \infty} f(s_{n_k}(0)) = \lim_{k \rightarrow \infty} f(l_{n_k}) = \alpha$.

В силу произвольности последовательности l_k отсюда вытекает соотношение (4). Принимая во внимание утверждение леммы 1, получим, что выполнены все условия теоремы 3 из работы [9]. Из утверждения этой теоремы вытекает существование углового предела в точке $\xi = 1$. Лемма 2 доказана.

Лемма 3. Пусть $f(z)$ — произвольная гармоническая функция, определенная в D . Если в точке $\xi \in \Gamma$ предельное множество $C(f, \xi, \Delta(\xi))$ ограничено сверху (или снизу) числом $b \in C(f, \xi, \Delta(\xi))$ для любого угла $\Delta(\xi)$, то для произвольной кривой L , некасательной к Γ в точке ξ , предельное множество $C(f, \xi, L)$ также ограничено сверху (или снизу) числом $b \in C(f, \xi, L)$.

Доказательство. Без нарушения общности считаем, что $\xi = 1$ и предельное множество $C(f, \xi, \Delta(\xi))$ ограничено сверху для любого угла $\Delta(\xi)$. Обозначим через $\alpha = \sup C(f, \xi, L)$. В силу замкнутости предельного множества $C(f, \xi, L)$ α должно принадлежать этому множеству. Очевидно,

что $a \leq b$. Рассмотрим такой угол $\Delta_1(1)$, чтобы $I \subset \Delta_1(1)$. В силу предположения существует такая последовательность $\{q_n\} \rightarrow 1$, $q_n \in \Delta_1(1) \subset H(1, -\beta, \beta)$, для которой $\lim_{n \rightarrow \infty} f(q_n) = b$. Проведём через точки q_n неевклидовы перпендикуляры E_n к диаметру Λ^0 в точке $\xi = 1$, пересекающие L и диаметр Λ'' соответственно в точках t_n и r_n , где $n = 1, 2, \dots$. Придерживаясь тех же рассуждений, что и при доказательстве леммы 2, покажем, что $\lim_{k \rightarrow \infty} f(t_{n_k}) = b$. Следовательно, $a = b$ и утверждение леммы 3 доказано.

Замечание 1. Отметим, что если в условиях леммы 3 добавить условие $-\infty \in C(f, \xi, \Delta(\xi))$ (или $+\infty \in C(f, \xi, \Delta(\xi))$) для любого угла $\Delta(\xi)$, то тем же способом, что и для леммы 3, можно показать $-\infty \in C(f, \xi, L)$ (или $+\infty \in C(f, \xi, L)$).

Учитывая замечание 1 и принимая во внимание, что предельные множества $C(f, \xi, \Delta(\xi))$ и $C(f, \xi, L)$ — замкнутые связные множества для гармонических функций $f(z)$, определённых в D , в качестве следствия леммы 3 получим теорему 2.

Теорема 2. Пусть $f(z)$ — произвольная гармоническая функция, определённая в D . Если $\xi \in K(f)$ и предельное множество $C(f, \xi, \Delta(\xi)) \neq \bar{R}$ для произвольного угла $\Delta(\xi)$, то $C(f, \xi, \Delta(\xi)) = C(f, \xi, L)$ для любого угла $\Delta(\xi)$ и произвольной кривой L , некасательной к Γ в точке ξ .

Доказательство теоремы 1. Соединим неевклидовыми отрезками точки последовательности $\{z_n\}$. Получим кривую L , лежащую в некотором углу $\Delta_1(\xi)$. Докажем соотношение

$$C(f, \xi, L) = C(f, \xi, \{z_n\}). \quad (5)$$

Действительно, пусть $\omega_0 \in C(f, \xi, L)$ и $\lim_{k \rightarrow \infty} z'_k = \xi$, $z'_k \in L$ и $\lim_{k \rightarrow \infty} f(z'_k) = \omega_0$. Обозначим через z_{n_k} и z_{n_k+1} , $k = 1, 2, \dots$ те точки из последовательности $\{z_n\}$, которые являются ближайшими к z'_k , $k = 1, 2, \dots$. По предположению

$$\lim_{k \rightarrow \infty} \sigma(z'_k, z_{n_k}) = \lim_{k \rightarrow \infty} \sigma(z'_k, z_{n_k+1}) = 0. \quad (6)$$

Из соотношения (5) в силу утверждения леммы 3 работы [6] следует, что $\lim_{k \rightarrow \infty} f(z_{n_k}) = \omega_0$. Поэтому $\omega_0 \in C(f, \xi, \{z_n\})$ и, значит, $C(f, \xi, L) \subset C(f, \xi, \{z_n\})$. Обратное включение очевидно и, следовательно, соотношение (5) доказано. Применяя теорему 2, получим утверждение теоремы 1.

Анализируя доказательство теоремы 1, легко видеть, что оно справедливо для произвольных гармонических функций класса $\mathcal{R}$.

Теорема 3. Пусть $f(z)$ — произвольная гармоническая функция класса $\mathcal{R}$. Если $\xi \in K(f)$, то $C(f, \xi, \Delta(\xi)) = C(f, \xi, z_n)$ для любого угла $\Delta(\xi)$ и произвольной последовательности $\{z_n\}$, $\lim_{n \rightarrow \infty} z_n = \xi$, лежащей внутри некоторого угла $\Delta_1(\xi)$.

и удовлетворяющей условию

$$\lim_{n \rightarrow \infty} \sigma(z_n, z_{n+1}) = 0 \quad (7)$$

Следствие. Пусть $f(z)$ — произвольная гармоническая функция класса $\mathcal{R}$. Если точка $\xi \in \Gamma$ принадлежит множеству $I(f)$, а последовательность $\{z_n\}$, $\lim_{n \rightarrow \infty} z_n = \xi$, лежит внутри некоторого угла $\Delta_1(\xi)$ и удовлетворяет условию (7), то $C(f, \xi, z_n) = \overline{R}$.

Замечание 2. Отметим, что утверждение теоремы 3 для мероморфных функций класса $\mathcal{H}$, когда вместо последовательности $\{z_n\}$ рассматриваются хорды $h(\xi, \varphi)$, получено в работе [10]. Утверждение следствия для мероморфных функций класса $\mathcal{H}$ при условии, что последовательность $\{z_n\}$ взята на некоторой хорде $h(\xi, \varphi)$, получено в работе [11].

В качестве следствия леммы 2 можно сформулировать следующий результат

Теорема 4. Пусть $f(z)$ — произвольная гармоническая функция, определенная в D . Для того чтобы функция $f(z)$ имела в точке $\xi \in \Gamma$ угловой предел β , необходимо и достаточно, чтобы:

1. предельное множество $C(f, \xi, \Delta(\xi))$ было ограничено сверху (или снизу) в любом углу $\Delta(\xi)$ числом $\beta \in C(f, \xi, \Delta(\xi))$;
2. существовала такая последовательность $\{z_n\}$, лежащая в некотором углу $\Delta_1(\xi)$, для которой $z_n \rightarrow \xi$, $\overline{\lim}_{n \rightarrow \infty} \sigma(z_n, z_{n+1}) \leq M < +\infty$;
3. существовал предел $\lim_{n \rightarrow \infty} f(z_n)$.

Доказательство теоремы 4. Необходимость условий в теореме 4 очевидна. Достаточность условий в теореме 4 следует из утверждения леммы 2.

Замечание 3. Пример функции $f(z) = \arg(1 - z)$ в точке $z = 1$ показывает, что условие принадлежности одного и того же числа β предельным множествам $C(f, \xi, \Delta(\xi))$ для любого угла $\Delta(\xi)$ является существенным условием.

Академиком М. М. Джрбашяном были введены обобщенные операторы типа Римана — Лиувилля $L^{(\omega)}$, которые ассоциируются с произвольной функцией $\omega(x)$ класса Ω , определяемой условиями:

1. $\omega(x)$ положительна и непрерывна на $[0, 1]$;

2. $\omega(0) = 1$, $\int_0^1 \omega(x) dx < \infty$.

Им же было доказано, что если $f(z)$ — произвольная гармоническая функция, определённая в D и $f_{\omega}(z) = L^{(\omega)}\{f(z)\}$, то функция $f_{\omega}(z)$ — гармоническая в D . Заменяя в рассмотренных теоремах гармоническую функцию $f(z)$ гармонической функцией $f_{\omega}(z)$, где $\omega(x) \in \Omega$, мы получим все утверждения этих теорем для указанных классов гармонических функций.

Российско-Армянский (Славянский) государственный университет

С. Л. Берберян

О некоторых предельных множествах гармонических функций

Исследуется вопрос совпадения у гармонических функций некоторых предельных множеств. Получены новые необходимые и достаточные условия для существования углового предела в произвольной точке единичной окружности.

Ս. Լ. Բերբերյան

Նստումնակ ֆունկցիաների որոշ սահմանային բազմությունների մասին

Ուսումնասիրվում է հարմոնիկ ֆունկցիաների որոշ սահմանային բազմությունների հասցնկնելիության հարցը։ Տրվում են նոր անհրաժեշտ եւ բավարար պայմաններ միավոր շրջանագծի կամայական կետում անկյունային սահմանի գոյության համար։

S. L. Berberyan

About Some Harmonic Functions Cluster Sets

It is studied the question of coincidence of some cluster sets harmonic functions. Besides, new necessary and sufficient conditions were obtained for the existence of angular limit at any point of the unit circle.

Литература

1. Джрбашян М.М. - Мат. сб. 1969. Т. 79 (121). №4(8). С. 517-615.
2. Джрбашян М.М., Захарян В.С. Классы и граничные свойства функций, мероморфных в круге. 1993. М. Изд. фирма "Физ.-мат. лит." 224 с.

3. Гаврилов В.И., Захарян В.С., Субботин А.В. - ДНАН Армении. 2002. Т. 102. N3. С. 203-209.
4. Джрбашян А.М. - Изв. НАН Армении. Математика. 1995. Т. 30. N2. С. 47-75.
5. Ловатер А. - Итоги науки и техники. Мат. анализ. 1973. Т. 10. С. 99-260.
6. Берберян С.Л. - ДНАН Армении. Т. 110. N2. С. 128-136.
7. Берберян С.Л., Гаврилов В.И. - Mathematica Montisnigri. 1993. V. 1. P. 17-25.
8. Монтель П. Нормальные семейства функций. 1936. ОНТИ СССР. 240 с.
9. Берберян С.Л. - Вестник МГУ. Серия 1. Математика, механика. 2007. N1. С. 55-57.
10. Rung D. C. - Mich. Math. Journal. 1963. V. 10. N1. P. 43-51.
11. Гаврилов В.И. - Вестник МГУ. Серия 1. Математика, механика. 1965. N5. С. 3-10.

МАТЕМАТИКА

УДК 517.927, 517.968, 517.984

А. Г. Камалян^{1,2}, академик А. Б. Нерсисян², И. Г. Хачатрян¹

Интегральные операторы $\mathcal{L}$ -свертки на полуоси

(Представлено 6/XII 2010)

Ключевые слова: дифференциальный оператор, интегральное уравнение, оператор $\mathcal{L}$ -свертки, разрешимость, фредгольмовость

1. Введение. Анализ структуры резольвенты интегральных операторов на конечном отрезке с ядрами, удовлетворяющими определенным дифференциальным уравнениям в частных производных, показал близость свойств этих операторов к интегральным операторам с разностным ядром [1]. Осмысление этого факта привело к понятию интегральных операторов $\mathcal{L}$ -свертки на всей оси (см. [2], а также [3]). В данной работе вводится и исследуется интегральный оператор $\mathcal{L}$ -свертки на полуоси.

2. Дифференциальный оператор $\mathcal{L}$. Рассмотрим на $R_+ = (0, \infty)$ дифференциальную операцию ℓ порядка $m = 2n$:

$$\ell = (-1)^n \frac{d^{2n}}{dx^{2n}} + \sum_{k=0}^{n-1} (-1)^k \frac{d^k}{dx^k} p_{2k}(x) \frac{d^k}{dx^k} + \sum_{k=0}^{n-2} \frac{(-1)^{k+1} i}{2} \left\{ \frac{d^k}{dx^k} p_{2k+1}(x) \frac{d^{k+1}}{dx^{k+1}} + \frac{d^{k+1}}{dx^{k+1}} p_{2k+1}(x) \frac{d^k}{dx^k} \right\}, \quad (1)$$

где i — мнимая единица, а каждый коэффициент $p_k(x)$ ($0 \leq k \leq m-2$) вещественная функция на R_+ , удовлетворяющая условию

$$\int_0^1 x^{2n-1-k} |p_k(x)| dx + \int_1^\infty |p_k(x)| dx < \infty, \quad k = 0, 1, \dots, m-2. \quad (2)$$

Для заданной на R_+ функции y точный смысл выражения $\ell(y)$ описывается при помощи квазипроизводных $y^{[\nu]}$ ($\nu = 0, 1, \dots, m$), определяемых по формулам

$$y^{[0]} = y, \quad y^{[k]} = \frac{1}{i^k} \frac{d^k y}{dx^k}, \quad k = 1, 2, \dots, n,$$

$$y^{[n+1]} = \frac{1}{2} p_{2n-3} y^{[n-2]} + p_{2n-2} y^{[n-1]} + \frac{1}{i} \frac{d}{dx} (y^{[n]}),$$

$$y^{[m-k]} = \frac{1}{2} p_{2k-1} y^{[k-1]} + p_{2k} y^{[k]} + \frac{1}{2} p_{2k+1} y^{[k+1]} + \frac{1}{i} \frac{d}{dx} (y^{[m-1-k]}), \quad k = 1, 2, \dots, n-2,$$

$$y^{[m]} = p_0 y^{[0]} + \frac{1}{2} p_1 y^{[1]} + \frac{1}{i} \frac{d}{dx} (y^{[m-1]}),$$

где $p_{m-1} = 0$. Считается, что выражение $\ell(y)$ имеет смысл (т.е. операция ℓ применима к функции y), если все квазипроизводные $y^{[\nu]}$ ($\nu = 0, 1, \dots, m-1$) существуют и абсолютно непрерывны на R_+ (т.е. на каждом конечном отрезке $[\alpha, \beta] \subset R_+$). При этом полагается $\ell(y) = y^{[m]}$. Если выражения $\ell(y)$, $\ell(z)$ имеют смысл, то для $x \in R_+$ обозначим $\ell^*(y) = \overline{\ell(\bar{y})}$ и

$$[y, z]_x = \sum_0^{m-1} y^{[m-1-\nu]}(x) z^{[\nu]}(x).$$

В пространстве $L^2(R_+)$ введем операторы $\mathcal{L}'$ и $\mathcal{L}'_0$ (см. [4,5]). Область определения $\mathcal{D}'$ оператора $\mathcal{L}'$ есть множество всех функций $y \in L^2(R_+)$, для которых выражение $\ell(y)$ имеет смысл и $\ell(y) \in L^2(R_+)$, а оператор $\mathcal{L}'$ действует на функцию $y \in \mathcal{D}'$ по правилу $\mathcal{L}'(y) = \ell(y)$. Оператор $\mathcal{L}'_0$ есть сужение оператора $\mathcal{L}'$ на линейное многообразие $\mathcal{D}'_0 \subset \mathcal{D}'$, состоящее из всех тех функций $y \in \mathcal{D}'$, которые обращаются в нуль вне некоторого конечного отрезка $[\alpha, \beta] \subset R_+$ (своего для каждой функции). Оператор $\mathcal{L}'_0$ является симметрическим оператором и $\mathcal{L}'$ является сопряженным к $\mathcal{L}'_0$ оператором ($\mathcal{L}'_0 = \mathcal{L}'$). Обозначим через $\mathcal{L}_0$ замыкание оператора $\mathcal{L}'_0$, а через $\mathcal{D}_0 \subset \mathcal{D}'$ — область его определения. Операторы $\mathcal{L}_0$ и $\mathcal{L}'_0$ назовем соответственно максимальным и минимальным замкнутым симметрическим операторами, порожденными дифференциальной операцией ℓ .

Для любых функций $y, z \in \mathcal{D}'$ существуют пределы $[y, z]_0 = \lim_{x \rightarrow 0} [y, z]_x$, $[y, z]_\infty = \lim_{x \rightarrow \infty} [y, z]_x$, $y(0) = \lim_{x \rightarrow 0} y(x)$. Кроме того функция $y \in \mathcal{D}'$ принадлежит $\mathcal{D}_0$ тогда и только тогда, когда

$$y^{[\nu]}(0) = \lim_{x \rightarrow 0} y^{[\nu]}(x) = 0, \quad \nu = 0, 1, \dots, 2n-1.$$

Симметрический оператор $\mathcal{L}_0$ имеет равные конечные дефектные числа и по этой причине допускает самосопряженные расширения. Как известно (см. [5]), область определения $\mathcal{D}$ всякого самосопряженного расширения $\mathcal{L}$ оператора $\mathcal{L}_0$ состоит из тех и только тех функций $y \in \mathcal{D}'$, которые

удовлетворяют краевым условиям

$$[y, z_k]_0 = 0, \quad k = 1, 2, \dots, n, \quad (3)$$

где $z_k(x)$ ($k = 1, 2, \dots, n$) — некоторые линейно независимые по модулю D_0 функции из D' , такие, что

$$[z_k, z_j]_0 = 0, \quad k, j = 1, 2, \dots, n. \quad (4)$$

При этом $\mathcal{L}y = \mathcal{L}'y = \ell(y)$ для $y \in D$. Обратно, для любых линейно независимых по модулю D_0 функций $z_k \in D'$ ($k = 1, 2, \dots, n$), удовлетворяющих соотношениям (4), краевые условия (3) порождают область определения некоторого самосопряженного расширения оператора $\mathcal{L}_0$. В частности, такими являются краевые условия $y^{(\nu)}(0) = 0$ ($\nu = 0, 1, \dots, n-1$).

Пусть $\mathcal{L}$ — некоторое самосопряженное расширение оператора $\mathcal{L}_0$. Обозначим через T^+ (T^-) множество всех тех чисел $\lambda > 0$ (соответственно, $\lambda = 0$ или $\arg \lambda = \frac{\pi}{2n}$), для которых λ^{2n} является собственным значением оператора $\mathcal{L}$. Положим $T = T^+ \cup T^-$. Для $\lambda \in T$ кратность собственного значения λ^{2n} обозначим через r_λ , а соответствующее собственное подпространство — через H_λ . Как известно (см. [5]), $r_\lambda \leq n$ для $\lambda \in T^-$ и $r_\lambda \leq n-1$ для $\lambda \in T^+$. Рассмотрим также ортонормированную систему собственных функций $v_s(x, \lambda) = v_{\lambda, s}(x)$ ($\lambda \in T$; $s = 1, 2, \dots, r_\lambda$) и порожденные ими функционалы $V_{\lambda, s}$ ($\lambda \in T$; $s = 1, \dots, r_\lambda$), определенные равенствами:

$$V_{\lambda, s}f = \tilde{f}_s(\lambda) = \int_0^\infty f(x) \overline{v_{\lambda, s}(x)} dx \quad (f \in L^2(\mathbb{R})_+).$$

Для каждого $\lambda \in \mathbb{R}_+ \setminus T^+$ уравнение $\ell(y) = \lambda^{2n}y$ имеет с точностью до постоянного множителя одно нетривиальное ограниченное на $\mathbb{R}_+$ решение $u(x, \lambda)$, удовлетворяющее краевым условиям (3). Функция $u(x, \lambda)$ непрерывна по обоим переменным на множестве $x > 0$, $\lambda \in (0, \infty) \setminus T^+$ и по непрерывности определяется также для значений $\lambda \in T^+$. Функция $u(x, \lambda)$ называется нормированной обобщенной собственной функцией оператора $\mathcal{L}$, соответствующей непрерывному спектру, равному $[0, \infty]$ (см. [5]).

Для каждой функции $f \in L^2(\mathbb{R}_+)$ интеграл

$$(Uf)(\lambda) = \tilde{f}(\lambda) = \int_0^\infty \overline{u(x, \lambda)} f(x) dx, \quad \lambda > 0,$$

сходится по норме $L^2(\mathbb{R}_+)$ и определяет частично изометрический оператор U , отображающий $L^2(\mathbb{R}_+)$ на себя, причем $\ker U$ совпадает с замыканием H

линейной оболочки всех собственных функций оператора $\mathcal{L}$, а $U\mathcal{L}U^*$ является оператором умножения на функцию λ^{2n} в $L^2(\mathbb{R}_+)$.

3. **Интегральный оператор $\mathcal{K}$.** Пусть $\mathcal{L}$ — самосопряженный оператор в $L^2(\mathbb{R}_+)$ (с областью определения $\mathcal{D}$), порожденный операцией ℓ и краевыми условиями (3).

Ниже будем предполагать, что $0 \notin T$. Последнее имеет место, например, когда

$$\int_0^\infty x^{2n-1-k} |p_k(x)| dx < \infty, \quad k = 0, 1, \dots, 2n-2.$$

Функцию $K(x, t)$ ($x, t \in \mathbb{R}_+$) будем называть ядром $\mathcal{L}$ -свертки на полуоси, если она удовлетворяет следующим условиям:

а) операция ℓ применима к $K(x, t)$ по каждой переменной и $\ell_x(K(x, t)) = \ell_t^\#(K(x, t))$, $x > 0$, $t > 0$;

б) $\overline{K(x, t)}$ для каждого $x > 0$ как функция от t принадлежит $\mathcal{D}$;

с) квазипроизводные по x $K_x^{[\nu]}(x, t)$ ($\nu = 0, 1, \dots, 2n$) функции $K(x, t)$ непрерывны по обеим переменным, а интегралы

$$\int_0^\infty |K_x^{[\nu]}(x, t)| dt, \quad \nu = 0, 1, \dots, 2n$$

сходятся равномерно относительно x на каждом конечном отрезке $[\alpha, \beta] \subset \mathbb{R}_+$;

д) выполняются соотношения

$$\lim_{x \rightarrow 0} \int_0^\infty ||K(x, t), z_k(x)||_x dt = 0, \quad k = 1, 2, \dots, n,$$

где $z_k(x)$ — функции из краевых условий (3);

е) существует такое число $M > 0$, что для всех $x > 0$

$$\int_0^\infty |K(x, t)| dt \leq M,$$

причем для любого $\beta > 0$

$$\lim_{x \rightarrow \infty} \int_0^\beta |K(x, t)| dt = 0.$$

Рассмотрим теперь интегральное преобразование $\mathcal{K}$, определяемое равенством

$$\mathcal{K}y(x) = \int_0^\infty K(x, t) y(t) dt, \quad x > 0. \quad (5)$$

С учетом условий б) и е) это преобразование применимо к любой функции $u \in L^2(\mathbb{R}_+) \cup L^\infty(\mathbb{R}_+)$.

В силу условия е) преобразование K определяет в $L^\infty(\mathbb{R}_+)$ ограниченный линейный оператор, спектр которого обозначим через $\sigma_\infty(K)$.

Преобразование K определяет в $L^2(\mathbb{R}_+)$ линейный оператор, который может не быть ограниченным. Область определения $\mathcal{D}_K$ этого оператора состоит из тех функций $u \in L^2(\mathbb{R}_+)$, для которых $Ku \in L^2(\mathbb{R}_+)$. Для операторов в $L^\infty(\mathbb{R}_+)$ и в $L^2(\mathbb{R}_+)$, определенных равенством (5), также будем использовать обозначение K . Действующий в $L^2(\mathbb{R}_+)$ оператор K будем называть оператором $\mathcal{L}$ -свертки на полуоси.

3.1. Представление ядра.

Теорема 1. Пусть $w_{\lambda,s} = Kv_{\lambda,s}$ ($\lambda \in T$, $s = 1, \dots, r_\lambda$) и $w(x, \lambda) = (Ku_\lambda)(x)$ ($x, \lambda \in \mathbb{R}_+$), где $u_\lambda(x) = u(x, \lambda)$. Тогда

а) $w_{\lambda,k} = \sum_{j=1}^{r_\lambda} c_{jk}(\lambda) v_{\lambda,j}$, где числа $c_{jk}(\lambda)$ определяются из равенств $c_{jk}(\lambda) = V_{\lambda,j} w_{k,\lambda}$ ($\lambda \in T$; $j, k = 1, 2, \dots, r_\lambda$). Для каждого $\lambda \in T$ спектр матрицы $\Phi_\lambda = (c_{jk}(\lambda))_{j,k=1}^{r_\lambda}$ содержится в $\sigma_\infty(K)$. В частности, если λ^{2n} является простым собственным значением (т.е. $r_\lambda = 1$), то $c_{11}(\lambda) \leq \|K\|_\infty$;

б) $w(x, \lambda) = c(\lambda) u(x, \lambda)$ ($x, \lambda \in \mathbb{R}_+$), где $c(\lambda)$ — непрерывная и ограниченная функция на $\mathbb{R}_+$, принимающая значения на $\sigma_\infty(K)$. Кроме того, $w(x, \lambda)$ и $\lambda^{2n} w(x, \lambda)$ при каждом $x > 0$ как функции от λ принадлежат $L^2(\mathbb{R}_+)$. При условиях

$$\int_0^\infty |p_k(x)| dx < \infty, \quad k = 0, 1, \dots, 2n - \lambda,$$

для функции $c(\lambda)$ имеет место соотношение $\lim_{\lambda \rightarrow \infty} \lambda^{2n} c(\lambda) = 0$;

с) ядро $K(x, t)$ $\mathcal{L}$ -свертки на полуоси допускает представление

$$K(x, t) = \int_0^\infty c(\lambda) u(x, \lambda) \overline{u(t, \lambda)} d\lambda + \sum_{\lambda \in T} \sum_{j,k=1}^{r_\lambda} c_{jk}(\lambda) v_j(x, \lambda) \overline{v_k(t, \lambda)}. \quad (6)$$

При этом ядро $K(x, t)$ удовлетворяет условию симметрии $K(x, t) = \overline{K(t, x)}$ тогда и только тогда, когда $c_{jk}(\lambda) = \overline{c_{kj}(\lambda)}$ ($\lambda \in T$; $j, k = 1, 2, \dots, r_\lambda$) и $c(\lambda)$ — вещественная.

3.2. Ограниченность. При исследовании ограниченности оператора K важную роль играет (см. п. 3.2 выше) множество

$$\Delta = \{|c_{jk}(\lambda)| : \lambda \in T; j, k = 1, 2, \dots, r_\lambda\}.$$

Теорема 2. Оператор K $\mathcal{L}$ -свертки на полуоси имеет плотную в $L^2(\mathbb{R}_+)$ область определения $\mathcal{D}_K$, причем $H^\perp \subset \mathcal{D}_K$ и $H^\perp$ является инвариантным

подпространством для K , а сужение оператора K на $H^\perp$ ограничено. Кроме того, оператор K ограничен тогда и только тогда, когда ограничено множество Δ . В частности, если число непростых собственных значений оператора L конечно или ядро $K(x, t)$ симметрично, то оператор K ограничен. В случае ограниченности оператора K H также является инвариантным подпространством для K .

3.3. Представление оператора.

Теорема 3. Пусть K — интегральное преобразование (5). Тогда при каждом $x > 0$ для любой $y \in L^2(\mathbb{R}_+)$ справедливо равенство

$$(Ky)(x) = \int_0^\infty c(\lambda) \bar{y}(\lambda) u(x, \lambda) d\lambda + \sum_{x \in T} \sum_{j=1}^{r_\lambda} v_j(x, \lambda) \sum_{k=1}^{r_\lambda} c_{jk}(\lambda) \bar{y}_k(\lambda).$$

Для ограниченного оператора K L -свертки на полуоси справедливо равенство

$$K = U^* \Lambda_c U + \sum_{\lambda \in T} \tau_\lambda^{-1} \Phi_\lambda \tau_\lambda P_\lambda,$$

где Λ_c — оператор умножения на функцию $c(\lambda)$ в пространстве $L^2(\mathbb{R}_+)$ (т.е. $(\Lambda_c y)(\lambda) = c(\lambda) y(\lambda)$ для $y \in L^2(\mathbb{R}_+)$), P_λ — оператор ортогонального проектирования на H_λ , а τ_λ — изометрическое отображение пространства H_λ на r_λ -мерное евклидово пространство $\mathbb{C}^{r_\lambda}$, определяемое равенством

$$\tau_\lambda \left(\sum_{k=1}^{r_\lambda} \eta_k v_k(x, \lambda) \right) = \text{col}(\eta_1, \eta_2, \dots, \eta_{r_\lambda}).$$

4. Разрешимость интегрального уравнения. Рассмотрим интегральное уравнение $(\zeta I + K)f = g$, где K — оператор L -свертки на полуоси, $\zeta \in \mathbb{C}$, $g \in L^2(\mathbb{R}_+)$ — заданная и $f \in L^2(\mathbb{R}_+)$ — искомая функции.

Теорема 4. Пусть $g \in L^2(\mathbb{R}_+)$ и выполнены следующие два условия:

- 1) функция $\bar{g}(\lambda)(\zeta + c(\lambda))^{-1}$ принадлежит $L^2(\mathbb{R}_+)$,
- 2) для каждого $\lambda \in T$ система алгебраических уравнений

$$\zeta z_j(\lambda) + \sum_{k=1}^{r_\lambda} c_{jk}(\lambda) z_k(\lambda) = \bar{g}_j(\lambda), \quad j = 1, 2, \dots, r_\lambda,$$

относительно неизвестных $z_j(\lambda)$ имеет решение, причем

$$\sum_{\lambda \in T} \sum_{j=1}^{r_\lambda} |z_j(\lambda)|^2 < \infty.$$

Тогда функция

$$f(x) = \int_0^\infty u(x, \lambda) \frac{\bar{g}(\lambda)}{\zeta + c(\lambda)} d\lambda + \sum_{\lambda \in T} \sum_{j=1}^{r_\lambda} v_j(x, \lambda) z_j(\lambda), \quad x > 0,$$

принадлежит $L^2(\mathbb{R}_+)$ и является решением уравнения $(\zeta I + K)f = g$. При этом в случае, когда оператор K ограничен, условия 1) и 2) также необходимы для разрешимости уравнения.

5. Фредгольмовость интегрального оператора. Приведем теперь условие фредгольмовости оператора $\zeta I + K$ и вид его обобщенного обратного $(\zeta I + K)^{(-1)}$ (см. [6]). Ниже под нормой $\|\Phi\|$ матрицы Φ порядка $k \times k$ будем подразумевать норму оператора, действующего в k -мерном евклидовом пространстве и определенного этой матрицей. Единичную матрицу порядка $k \times k$ будем обозначать через E_k .

Теорема 5. Пусть оператор K $\mathcal{L}$ -свертки на полуоси ограничен. Тогда для фредгольмовости оператора $\zeta I + K$ ($\zeta \in \mathbb{C}$) необходимо и достаточно выполнение следующих двух условий:

$$1) \inf_{\lambda > 0} |\zeta + c(\lambda)| > 0,$$

2) для некоторого конечного подмножества $T' \subset T$ при каждом $\lambda \in T \setminus T'$ матрица $\zeta E_{r_\lambda} + \Phi_\lambda$ обратима и

$$\sup_{\lambda \in T \setminus T'} \|(\zeta E_{r_\lambda} + \Phi_\lambda)^{-1}\| < \infty.$$

При выполнении этих условий имеют место равенства

$$\dim(\ker(\zeta I + K)) = \sum_{\lambda \in T'} \dim(\ker(\zeta E_{r_\lambda} + \Phi_\lambda)), \quad \text{ind}(\zeta I + K) = 0.$$

и обобщенный обратный $(\zeta I + K)^{(-1)}$ определяется для $g \in L^2(\mathbb{R}_+)$ по формуле

$$((\zeta I + K)^{(-1)} g)(x) = \frac{1}{\zeta} g(x) - \int_0^\infty R(x, t; \zeta) g(t) dt, \quad x > 0,$$

где

$$R(x, t; \zeta) = \frac{1}{\zeta} \int_0^\infty \frac{c(\lambda)}{\zeta + c(\lambda)} u(x, \lambda) \overline{u(t, \lambda)} d\lambda + \sum_{\lambda \in T} \sum_{j,k=1}^{r_\lambda} d_{j,k}(\lambda, \zeta) v_j(x, \lambda) \overline{v_k(t, \lambda)}.$$

$$(d_{j,k}(\lambda, \zeta))_{j,k=1}^{r_\lambda} = \frac{1}{\zeta} E_{r_\lambda} - (\zeta E_{r_\lambda} + \Phi_\lambda)^{(-1)}.$$

¹ Институт математики НАН РА

² Ереванский государственный университет

Ա. Գ. Կամալյան, ակադեմիկ Ա. Բ. Ներսեսյան, Ի. Գ. Խաչատրյան

Интегральные операторы $\mathcal{L}$ -свертки на полуоси

Рассматриваются интегральные операторы на полуоси с ядрами, удовлетворяющими определенным дифференциальным уравнениям в частных производных. Исследуются ограниченность, фредгольмовость этих операторов, а также разрешимость соответствующих уравнений.

Ա. Գ. Քամալյան, ակադեմիկոս Ա. Բ. Ներսիսյան, Ի. Գ. Խաչատրյան

$\mathcal{L}$ -փաթեթային ինտեգրալային օպերատորներ կիսաառանցքի վրա

Դիտարկվում են ինտեգրալ օպերատորներ, որոնց կորիզները բավարարում են որոշ դիֆերենցիալ հավասարումների: Ուսումնասիրվում են այդ օպերատորների սահմանափակությունը եւ ֆրեդհոլմությունը, ինչպես նաեւ համապատասխան հավասարումների լուծելիությունը:

A. G. Kamalyan, academician A. B. Nersessyan, I. G. Khachatryan

$\mathcal{L}$ -Convolution Type Integral Operators on Half-Line

Integral operators on half-line with kernels satisfying certain partial differential equations are considered. Boundedness and fredholmness of the operators and solvability of the coresponding integral equations are investigated.

Литература

1. Нерсесян А.Б. - Изв. АН АрмССР. Математика. 1982. Т. 17. N6. С. 442-463.
2. Камалыан А.Г., Хачатрян И.Г., Нерсесян А.Б. - Изв. НАН Армении. Математика. 1994. Т. 29. N6. С. 31-81.
3. Камалыан А.Г., Нерсесян А.Б., Хачатрян И.Г. В кн: Третье российско-армянское совещание по матем. физике, компл. анализу и смежным вопросам. Ереван. 2010. С. 74-79.
4. Найдмарк М.А. - Линейные дифференциальные операторы. М. Наука. 1969.
5. Хачатрян И.Г. - Обратная задача рассеяния для дифференциальных операторов высших порядков. Докт. дис. Ереван. 1986.
6. Gohberg I., Krupnik N. - One-dimensional linear singular integral operators. Vol. 53, 54 of Operator Theory: Advances and Applications, Birkhauser Verlag. 1992.

МЕХАНИКА

УДК 539.3

М. В. Белубекян, С. Р. Мартиросян

О дестабилизирующем влиянии конструкционного трения на
устойчивость пластинки при сверхзвуковом обтекании и наличии
сосредоточенных инерционных моментов на кромках

(Представлено академиком Г. Е. Багдасаряном 9/IV 2010)

Ключевые слова: *устойчивость неконсервативных систем, конструкционное трение, сосредоточенные моменты, сверхзвуковое обтекание, панельный флаттер*

Своеобразное влияние диссипативных сил на устойчивость распределенных неконсервативных систем представляет большой теоретический и практический интерес [1-7]. Это особенно касается расхождения между результатами, относящимися к системам с исчезающе малым затуханием, и к системам, затухание в которых с самого начала предполагалось равным нулю.

Одно из проявлений своеобразного влияния исчезающе малого трения на устойчивость неконсервативных систем – скачкообразное падение критической нагрузки и частоты, а в случае обтекаемой потоком газа панели – критической скорости. Это явление, получившее название "парадокс дестабилизации", впервые было отмечено Г. Циглером [6] на примере двойного математического маятника, нагруженного на свободном конце "следящей" силой. Впоследствии эффект дестабилизации был обнаружен во многих механических и физических задачах. В.В. Болотин обнаружил зависимость устойчивости при исчезающе малом трении от соотношения между парциальными коэффициентами затухания и показал, что эффект дестабилизации отсутствует лишь при одинаковых парциальных коэффициентах затухания [1]. И.И. Жинжером [5] проведено общее исследование эффекта дестабилизации в неконсервативных системах вследствие исчезающе малого трения. Стройная теория для неконсервативных систем.

качественно и количественно описывающая их парадоксальное поведение под влиянием малого внутреннего и внешнего трения, изложена в [8,9]. Более или менее полное исследование эффекта дестабилизации, обусловленного влиянием реальных законов конструкционного трения на устойчивость неконсервативных систем, с точки зрения охвата интерпретирующих их моделей, проведено в работе [7] на примере консольной балки, нагруженной "следящей" силой.

Однако общие свойства этих систем исчерпывающе еще не изучены.

В данной работе на примере шарнирно опертой вдоль длинных кромок тонкой упругой удлиненной пластинки, обтекаемой сверхзвуковым потоком газа, исследуется эффект дестабилизации при различных моделях конструкционного трения в шарнирах в предположении наличия на закрепленных кромках сосредоточенных инерционных моментов.

1. Постановка задачи. Рассмотрим тонкую упругую удлиненную пластинку, которая в декартовой системе координат занимает область $0 \leq x \leq l$, $0 \leq y \leq b$, $-h \leq z \leq h$. Предполагается, что одна из длинных кромок $x = 0$ имеет неподвижное шарнирное опирание, а другая $x = l$ — свободное шарнирное опирание. Две другие кромки $y = 0$, $y = b$ свободны. Пластинка обтекается с одной стороны в направлении оси Ox сверхзвуковым потоком газа с невозмущенной скоростью V .

В целях упрощения будем полагать, что распределенная масса пластинки и силы сопротивления пренебрежимо малы. Тогда, в предположении справедливости гипотезы Кирхгофа и поршневой теории, уравнение малых изгибных колебаний около невозмущенной формы равновесия имеет вид [1,3]

$$\frac{\partial^4 w}{\partial x^4} + s^3 \frac{\partial w}{\partial x} = 0, \quad w = w(x, t), \quad s^3 = a_0 \rho_0 V D^{-1}, \quad (1.1)$$

где $w = w(x, t)$ — функция прогиба точек срединной поверхности пластинки; ρ_0 — плотность невозмущенного потока газа; a_0 — скорость звука в невозмущенной газовой среде; D — цилиндрическая жесткость на изгиб

Будем полагать, что шарниры обладают вязкоупругими свойствами, а на шарнирно опертых кромках $x = 0$, $x = l$ приложены сосредоточенные инерционные моменты I_1 , I_2 соответственно. При этом, учитывая реальные законы конструкционного трения, возникающего в шарнирах, граничные условия запишутся в виде [1,3,10]

$$\begin{aligned} w = 0, \quad D \frac{\partial^2 w}{\partial x^2} &= I_1 \frac{\partial^3 w}{\partial x \partial t^2} + \epsilon_1 \frac{\partial^2 w}{\partial x \partial t} - \delta_1 \frac{\partial^3 w}{\partial x^2 \partial t}, \quad x = 0, \\ w = 0, \quad D \frac{\partial^2 w}{\partial x^2} &= I_2 \frac{\partial^3 w}{\partial x \partial t^2} + \epsilon_2 \frac{\partial^2 w}{\partial x \partial t} - \delta_2 \frac{\partial^3 w}{\partial x^2 \partial t}, \quad x = l. \end{aligned} \quad (1.2)$$

Здесь $\varepsilon_1, \varepsilon_2, \delta_1, \delta_2$ — коэффициенты, характеризующие конструкционное трение в шарнирах [3,10].

Отыскивая решение задачи (1.1), (1.2) в виде $w(x,t) = f(x)\exp(\lambda t)$, приходим к следующей задаче на собственные значения:

$$f^{IV} + s^3 f' = 0, \quad s^3 = a_0 \rho_0 V D^{-1}; \quad (1.3)$$

$$f = 0, \quad f''' = \alpha_1 \lambda^2 f' + \beta_1 \lambda f' - \gamma_1 \lambda f'', \quad x = 0, \quad (1.4)$$

$$f = 0, \quad f''' = -\alpha_2 \lambda^2 f' - \beta_2 \lambda f' - \gamma_2 \lambda f'', \quad x = l,$$

$$\alpha_i = I_i D^{-1}, \quad \beta_i = \varepsilon_i D^{-1}, \quad \gamma_i = \delta_i D^{-1}; \quad \alpha_i > 0, \quad \beta_i > 0, \quad \gamma_i > 0, \quad i = 1, 2. \quad (1.5)$$

Подставляя общее решение уравнения (1.3)

$$f(x) = C_1 + C_2 \exp(-sx) + C_3 \exp(sx/2) \cdot \cos(sx\sqrt{3}/2) + C_4 \exp(sx/2) \cdot \sin(sx\sqrt{3}/2) \quad (1.6)$$

в граничные условия (1.4), получаем однородную систему алгебраических уравнений четвертого порядка относительно произвольных постоянных C_i , $i = 1, 2, 3, 4$, одновременно не равных нулю. Далее, приравнявая нулю определитель этой системы, получаем алгебраическое уравнение четвертой степени относительно собственного значения λ , которое в безразмерных переменных в предположении $\alpha_1 \neq 0$ ($I_1 \neq 0$) имеет вид

$$\begin{aligned} &\chi A(r) \mu_1^4 + ((\chi \beta_{11} + \beta_{12}) A(r) + (\chi \gamma_{11} + \gamma_{12}) r B(r)) \mu_1^3 + ((1 + \chi + \beta_{11} \gamma_{12} + \\ &+ \beta_{12} \gamma_{11}) r B(r) + \beta_{11} \beta_{12} A(r) + \gamma_{11} \gamma_{12} r^2 C(r)) \mu_1^2 + ((\beta_{11} + \beta_{12} r B(r) + \end{aligned} \quad (1.7)$$

$$+ (\gamma_{11} + \gamma_{12} r^2 C(r)) \mu_1 + r^2 C(r) = 0, \quad \chi \in [0, \infty),$$

$$\chi = \alpha_2 \alpha_1^{-1}, \quad r = sl; \quad (1.8)$$

$$\mu_1 = \lambda \sqrt{\alpha_1 l}; \quad \beta_{11} = \beta_1 \sqrt{\alpha_1^{-1} l}; \quad \beta_{12} = \beta_2 \sqrt{\alpha_1^{-1} l}; \quad \gamma_{11} = \gamma_1 \sqrt{\alpha_1^{-1} l^{-1}}; \quad \gamma_{12} = \gamma_2 \sqrt{\alpha_1^{-1} l^{-1}}; \quad (1.9)$$

$$A(r) = ch r - ch(r/2) \cos(r\sqrt{3}/2) - \sqrt{3} sh(r/2) \sin(r\sqrt{3}/2), \quad (1.10)$$

$$B(r) = 2 sh(r/2) (ch(r/2) - \cos(r\sqrt{3}/2)),$$

$$C(r) ch r - ch(r/2) \cos(r\sqrt{3}/2) + \sqrt{3} sh(r/2) \sin(r\sqrt{3}/2).$$

В предположении $\alpha_1 = 0$ ($I_1 = 0$) и $\alpha_2 \neq 0$ ($I_2 \neq 0$) или $\chi = \infty$ в соответствии с (1.8) алгебраическое уравнение относительно собственного значения λ имеет вид

$$(\beta_{21} A(r) + \gamma_{21} r B(r)) \mu_2^3 + ((1 + \beta_{21} \gamma_{22} + \beta_{22} \gamma_{21}) r B(r) + \beta_{21} \beta_{22} A(r) + \end{aligned} \quad (1.11)$$

$$+ \gamma_{21} \gamma_{22} r^2 C(r)) \mu_2^2 + ((\beta_{21} + \beta_{22} r B(r) + (\gamma_{21} + \gamma_{22} r^2 C(r)) \mu_2 + r^2 C(r) = 0, \quad \chi = \infty.$$

$$\mu_2 = \lambda \sqrt{\alpha_2 l}; \beta_{21} = \beta_1 \sqrt{\alpha_2^{-1} l}; \beta_{22} = \beta_2 \sqrt{\alpha_2^{-1} l}; \gamma_{21} = \gamma_1 \sqrt{\alpha_2^{-1} l}; \gamma_{22} = \gamma_2 \sqrt{\alpha_2^{-1} l^{-1}}. \quad (1.12)$$

В работе [11] с помощью графоаналитических методов исследований показано, что

$$A(r) > 0, rB(r) > 0, C(r) > 0 \text{ при всех } r \neq 0 \text{ и } A(r) = B(r) = C(r) = 0 \text{ при } r = 0. \quad (1.13)$$

Очевидно, что в соответствии с соотношениями (1.5) и (1.13) коэффициенты характеристических уравнений (1.7) и (1.11) положительны при всех $r \neq 0$. Это означает, что исследование поведения корней этих уравнений в зависимости от параметров задачи (1.1), (1.2) можно провести с помощью алгебраического критерия устойчивости Льенара — Шипара [12].

Заметим, что задача панельного флаттера (1.1), (1.2) в предположении отсутствия конструкционного трения ($\beta_1 = \beta_2 = \gamma_1 = \gamma_2 = 0$) подробно исследована в работе [11]. Показано, что при $\chi \in [0; 0.6) \cup (1.66; \infty)$ и $\chi = \infty$ возмущенное движение системы является устойчивым, а при $\chi \in [0.06; 1.66]$ имеет место флаттерная неустойчивость. При этом значение критической скорости потока, приводящее к флаттерной неустойчивости, находится из соотношения

$$B^2(r) - 4\chi(1 + \chi)^{-2} A(r)C(r) = 0, \quad \chi \in [0.6; 1.66], \quad (1.14)$$

откуда следует, что она достигает минимального значения $V_{кр \min} = V_*$ при $\chi = 1$, а для остальных значений $\chi \in [0.6; 1) \cup (1; 1.66]$ $V_{кр} > V_*$. Значение V_* , найденное в [11] с помощью графоаналитических методов исследований, после уточнения численными методами оказалось равным

$$V_* \approx 170,95 D(a_0 \rho_0 l^3)^{-1}, \quad ch_1 = 1. \quad (1.15)$$

Отметим, что значение (1.15) не намного отличается от минимального значения критической скорости $V_{кр \min} \approx 178 D(a_0 \rho_0 l^3)^{-1}$, найденного А. А. Мовчаном [13].

Для нескольких значений $\chi \in [0.6; 1.66]$ найдены соответствующие критические скорости потока $V_{кр}$ (табл. 1).

Таблица 1

χ	1.0	0.9 и 1.1	0.71 и 1.41	0.65 и 1.55	0.6 и 1.66
$V_{кр} \cdot D^{-1}(a_0 \rho_0 l^3)$	170,95	190,12	200,20	233,75	300,50

Рассмотрим некоторые частные случаи.

2.1. Пусть $\beta_1 \neq 0$, а $\beta_2 = \gamma_1 = \gamma_2 = 0$. При этом характеристические уравнения (1.7) и (1.11) запишутся, соответственно, в виде

$$\chi A(r)\mu_1^4 + \chi\beta_{11}A(r)\mu_1^3 + (1 + \chi)rB(r)\mu_1^2 + \beta_{11}rB(r)\mu_1 + r^2C(r) = 0, \chi \in [0, \infty). \quad (2.1)$$

$$\beta_{21}A(r)\mu_1^4 + \chi\beta_{11}A(r)\mu_1^3 + (1 + \chi)rB(r)\mu_1^2 + r^2C(r) = 0, \chi = \infty. \quad (2.2)$$

Подставляя коэффициенты полиномов (2.1) и (2.2) в соответствующие условия критерия устойчивости Льенара – Шипара, получаем следующие соотношения:

$$\beta_{11}^2\chi^2r^2A(r)(B^2(r) - A(r)C(r)) > 0, \chi \in (0, \infty), \quad (2.3)$$

$$\beta_{21}r^2(B^2(r) - A(r)C(r)) > 0, \chi = \infty. \quad (2.4)$$

Условия устойчивости (2.3) и (2.4) в силу соотношений (1.5), (1.9), (1.13) и (1.14) эквивалентны следующему условию:

$$(B^2(r) - A(r)C(r)) > 0 \text{ при всех } r \neq 0, \beta_{1,1} \neq 0, \chi \in (0, \infty) \text{ и } \beta_{2,1} \neq 0, \chi = \infty. \quad (2.5)$$

Отсюда следует, что критическое значение скорости потока $V_{кр}$, приводящее к флаттерной неустойчивости, является решением уравнения (1.14) при $\chi = 1$, а именно

$$(B^2(r) - A(r)C(r)) = 0 \text{ при всех } \beta_1 \neq 0 (\beta_{1,1} \neq 0, \beta_{2,1} \neq 0), r \neq 0, \chi \in (0, \infty) \text{ и } \chi = \infty. \quad (2.6)$$

Это означает, что первое критическое значение скорости потока $V_{кр}$, приводящее к флаттерной неустойчивости, одно и то же при всех $\beta_1 \neq 0$, $r \neq 0$, $\chi \in (0, \infty)$ и $\chi = \infty$ и равно значению критической скорости (1.15) при $\beta_1 \neq 0$ и $\chi = 1$:

$$V_{кр} = V_* \approx 170,95 D(a_0 \rho_0 l^3)^{-1}, \beta_1 \neq 0, r \neq 0, \chi \in (0, \infty) \text{ и } \chi = \infty. \quad (2.7)$$

Иными словами, в возмущенной системе при наличии исчезающе малого конструкционного трения $\beta_1 \neq 0$ в опорах при достижении скорости потока критического значения (2.7), не зависящего от значений β_1 ($\beta_1 \neq 0$) и χ ($\chi \in (0, \infty)$, $\chi = \infty$), возбуждаются флаттерные колебания.

Из сопоставления значений критических скоростей потока, найденных в предположении отсутствия трения ($\beta_1 = 0$) с самого начала (табл. 1), и соответствующих значений критических скоростей потока (2.7), найденных в предположении наличия исчезающе малого трения ($\beta_1 \neq 0$), очевидно, что при всех $\chi \in (0, 1) \cup (1, \infty)$ и $\chi = \infty$ наличие исчезающе малого трения β_1 приводит к эффекту дестабилизации — имеет место скачкообразное падение критической скорости потока. Наиболее ярко явление дестабилизации

наблюдается в случае, когда $\chi \in [0; 0.6) \cup (1.66; \infty)$ и $\chi = \infty$. При этом падение критической скорости потока достигает максимального значения $\Delta V_{кр} = V_* \approx 170.95 D(a_0 \rho_0 l^3)^{-1}$, а при $\chi = 1$ $\Delta V_{кр} = 0$. При $\chi \in [0.6; 1) \cup (1; 1.66)$ $\Delta V_{кр} > V_*$. Например, при $\chi = 0.6$ и $\chi = 1.66$ $\Delta V_{кр} \approx 129.55 D(a_0 \rho_0 l^3)^{-1}$.

Подставляя $\chi = 0$ в соотношение (2.1), получаем квадратное уравнение

$$r B(r) \mu_1^2 + \beta_{11} r B(r) \mu_1 + r^2 C(r) = 0, \text{ при всех } \beta_1 \neq 0 (\beta_{1,1} \neq 0), r \neq 0, \chi = 0. \quad (2.8)$$

В силу соотношений (1.5), (1.9) и (1.13) очевидно, что корни уравнения (2.8) имеют отрицательные вещественные части при всех $\beta_1 \neq 0$. Следовательно, при $\chi = 0$ и при всех $\beta_1 \neq 0$ возмущенное движение пластинки является устойчивым ($V_{кр} = \infty$). А так как возмущенное движение пластинки в соответствии с замечанием, приведенным в разделе 1, является устойчивым и при $\beta_1 = 0$, то при $\chi = 0$ наличие конструкционного трения, характеризуемого параметром β_1 , не приводит к эффекту дестабилизации.

Таким образом, наличие конструкционного трения $\beta_1 > 0$ приводит к эффекту дестабилизации при всех $\chi \in (0, 1) \cup (1, \infty)$ и $\chi = \infty$. Эффект дестабилизации отсутствует только при $\chi = 1$ и $\chi = 0$. При $\chi = 1$ критические значения скоростей потока как при $\beta_1 \neq 0$, так и при $\beta_1 = 0$ совпадают и равны $V_* \approx 170.95 D(a_0 \rho_0 l^3)^{-1}$. А при $\chi = 0$ наличие трения β_1 на поведение возмущенного движения пластинки не влияет.

2.2. Пусть $\gamma_1 \neq 0$, а $\beta_1 = \beta_2 = \gamma_2 = 0$.

Легко показать, что в этом случае в соответствии с критерием устойчивости Льенара — Шипара условие устойчивости при $\chi \in (0, \infty)$ имеет вид

$$\chi \gamma_{11}^2 r^4 C(r) (B^2(r) - A(r) C(r)) > 0, \gamma_1 > 0, \chi \in (0, \infty). \quad (2.9)$$

откуда в силу условия (2.6) следует, что критическая скорость потока, приводящая к флаттерной неустойчивости, одна и та же для всех $\gamma_1 > 0$ ($\gamma_{11} > 0$), $\chi \in (0, \infty)$ и равна (2.7). Тем самым в соответствии с вышеизложенным и в этом случае наличие исчезающе малого конструкционного трения $\gamma_1 > 0$ при всех $\chi \in (0, 1) \cup (1, \infty)$ приводит к эффекту дестабилизации.

Также легко показать, что при $\chi = 0$ и $\chi = \infty$ наличие трения $\gamma_1 > 0$ не влияет на устойчивость возмущенной системы.

Таким образом, в случае, когда $\gamma_1 \neq 0$, а $\beta_1 = \beta_2 = \gamma_2 = 0$, наличие исчезающе малого трения $\gamma_1 > 0$ приводит к эффекту дестабилизации при значениях $\chi \in (0, 1) \cup (1, \infty)$, а при значениях $\chi = 0$ и $\chi = \infty$ эффект дестабилизации отсутствует.

Проведенные аналогичные исследования случаев, когда $\beta_2 \neq 0$, $\beta_1 = \gamma_1 = \gamma_2 = 0$ и $\gamma_2 \neq 0$, а $\beta_1 = \beta_2 = \gamma_1 = 0$, показали, что наличие исчезающе малого конструкционного трения $\beta_2 \neq 0$ приводит к эффекту дестабилизации при

значениях $\chi \in [0, 1) \cup (1, \infty)$, а наличие исчезающе малого конструкционного трения $\gamma_2 \neq 0$ – при $\chi \in (0, 1) \cup (1, \infty)$. Отметим, что в случае, когда $\beta_2 \neq 0$, при $\chi = 0$ наблюдается эффект дестабилизации, а при $\chi = \infty$ наличие $\beta_2 \neq 0$ приводит к затуханию, в отличие от случая, когда $\beta_1 \neq 0$, при котором, наоборот, при $\chi = 0$ имеем затухание, а при $\chi = \infty$ наблюдается эффект дестабилизации. В случае, когда $\gamma_2 \neq 0$, влияние трения $\gamma_2 \neq 0$ на поведение возмущенной системы аналогично влиянию трения $\gamma_1 \neq 0$.

Численные результаты исследований приведены в табл. 2. Здесь символом $V_{кр} = \infty$ обозначена устойчивость возмущенной системы.

Таблица 2

	$I_1 = 0, I_2 \neq 0$	$I_1 \neq 0, I_2 = 0$	$I_1 \cdot I_2 > 0, I_1 \neq I_2$	$I_1 = I_2 \neq 0$
$\beta_i = \gamma_i = 0, i = 1, 2$	$V_{кр} = \infty$	$V_{кр} = \infty$	$V_{кр} > V_*$	$V_{кр} = V_*$
$\beta_1 \neq 0$	$V_{кр} = V_*$	$V_{кр} = \infty$	$V_{кр} = V_*$	$V_{кр} = V_*$
$\beta_2 \neq 0$	$V_{кр} = \infty$	$V_{кр} = V_*$	$V_{кр} = V_*$	$V_{кр} = V_*$
$\gamma_1 \neq 0$	$V_{кр} = \infty$	$V_{кр} = \infty$	$V_{кр} = V_*$	$V_{кр} = V_*$
$\gamma_2 \neq 0$	$V_{кр} = \infty$	$V_{кр} = \infty$	$V_{кр} = V_*$	$V_{кр} = V_*$

Работа выполнена в рамках программы L²-NET-TEAM Advanced Aircraft Network for Theoretical Experimental Aeroelastic Modelling.

Институт механики НАН РА

М. В. Белубекян, С. Р. Мартиросян

О дестабилизирующем влиянии конструкционного трения на устойчивость пластинки при сверхзвуковом обтекании и наличии сосредоточенных инерционных моментов на кромках

Исследуется влияние исчезающе малого конструкционного трения на устойчивость шарнирно опертой вдоль длинных кромок удлиненной упругой пластинки, обтекаемой сверхзвуковым потоком газа, в предположении наличия на закрепленных кромках сосредоточенных инерционных моментов. Показано, что границы устойчивости, установленные для системы с исчезающе малым трением и для системы, трение в которой с самого начала предполагалось равным нулю, не совпадают.

Մ. Վ. Բելուբեկյան, Ս. Ռ. Մարտիրոսյան

Կոնսերվուկցիոն շփման անկայունացնող ազդեցությունը գերձայնային գազի հոսքում
շրջահոս սալի կայունության վրա կենտրոնացված իներցիալ մոմենտների
առկայության դեպքում

Դիտարկված է գերձայնային գազի հոսքում շրջահոս հողակապահեն սալի կայունության
խնդիրը, որի երկար եզրերին առկա են կենտրոնացված իներցիալ մոմենտներ, իսկ
հողակապերում հաշվի է առնված շփումը: Ցույց է տրված, որ կայունության սահմանները
շփման առկայության եւ բացակայության դեպքերում տարբեր են:

M. V. Belubekyan, S. R. Martirosyan

On the Destabilizing Effect of Constructive Friction on the Stability of the Plate in
Supersonic Flow and the Presence of Concentrated Inertial Moments on the Edges

The influence of a vanishingly small constructive friction on the stability of a hinged
along the long edges of an elongated elastic plate, supersonic gas flow are investigated,
the assumption that there is fixed-represented at the edges of the lumped inertia of the
moments. It is shown that the stability boundaries established for the system with vanish-
ingly small friction and for a system in which the friction from the beginning assumed to
be zero, do not coincide.

Литература

1. Болотин В.В. Неконсервативные задачи теории упругой устойчивости. М. Наука. 1961. 329 с.
2. Bolotin V.V., Zhinzher N.I. - Int. J. Solids Structures. 1969. V. 5. P. 965-989.
3. Пановко Я.Г., Губанова И.И. Устойчивость и колебания упругих систем. М. Наука. 1987. 352 с.
4. Пановко Я.Г., Сорокин С.В. - Изв. АН СССР. МТТ. 1987. N 5. С. 135-139.
5. Жинжер Н.И. - Изв. АН СССР. МТТ. 1968. N 3. С. 44-49.
6. Ziegler H. Die Stabilitätskriterien der Elastomechanik. Ing.-Arch. 1952. Bd.20. H.1. (Циглер Г. Основы теории устойчивости конструкций. М. Мир. 1971. 192 с.)
7. Белубекян М.В., Казарян К.Б., Мартиросян С.Р. - Доклады НАН Армении. 2007. Т. 107. N 2. С. 167-172.
8. Кириллов О.Н. - ДАН РФ. Механика. 2004. Т. 395. N 5. С. 614-620.
9. Кириллов О.Н., Сейранян А.П. - Изв. АН РФ. Прикладная математика и механика. 2005. Т. 69. Вып.4. С. 584-611.
10. Ржаницын А.Р. - Изв. АН АрмССР. Механика. 1985. Т. 38. N 5. С. 33-44.
11. Белубекян М.В., Мартиросян С.Р. - Мат. методи та фіз.-мех. поля. 2006. Т. 49. N 3. С. 162-167.
12. Гантмахер Ф.Р. Теория матриц. М. Наука. 1967. 576 с.
13. Мовчан А.А. - Изв. АН СССР. ПММ. 1956. Т. 20. С. 211-212.

PHYSICS

УДК 537.534 + 539.186

M. A. Aginian, K. A. Ispirian, M. K. Ispiryan

Kossel and Okorokov Effects Like Processes Produced by Ions in
Crystalline Targets

(Submitted by academician R.H. Avagyan 29/VI 2010)

Keywords: *Ion beams, Channeling, Electronic excitations and ionization of atoms*

1. Introduction. It is well-known that the characteristic radiation photon produced in an atom A inside the crystal by any particle, in particular, by a projectile ion I^{q+} (q -is the number of the pulled out electrons), can undergo Bragg diffraction, and produce Kossel patterns [1-4]. This effect has been predicted in [1] qualitatively and observed after 11 years (see [2-4]). On the other hand, when a projectile ion passes through the crystallographic planes under certain condition it can take place resonance coherent excitation (RCE) or Okorokov effect predicted qualitatively in [5] and observed later in [6,7]. Let us note that in theoretical and experimental works on coherent bremsstrahlung (CB) [8] and of parametric X-ray radiation (PXR) [9] no energy levels are taken into account. In the works devoted to Kossel and Okorokov effects, it is taken into account only the possible energy levels of the crystal atoms, $\hbar\omega_{lm}$ and of the projectile ions $\hbar\omega_{ik}$, respectively. Especial methods have been developed for detection of both effects [4,7].

However there are some other processes studied for amorphous targets (see, [10]), during which also it takes place the excitation of A or I^{q+} . If these known processes of excitation take place in crystals further they will be called as "Kossel type" and "Okorokov type" processes. Naturally, they can be detected by the same methods developed for Kossel and Okorokov effects.

In section 2 of this work it will be described these known processes. Then in section 3 it will be shown that in the case of crystalline targets there are some other new processes which also can be observed by the above mentioned methods.

2. Known Kossel and Okorokov type processes. 2a. Processes without electron and photon production have the form

$$I^{q+} + A \rightarrow I^{q+} + (A)^{**}, \quad (1)$$

$$I^{q+} + A \rightarrow (I^{q+})^{**} + A. \quad (2)$$

The excited atom $(A)^{**}$ or ion $(I^{q+})^{**}$ further return to their main state emitting an Auger electron or a characteristic radiation (ChR) photon

$$\begin{aligned} (A)^{**} &\rightarrow A^{1+} + e_{\text{Auger}} & \text{or} & & (A)^{**} &\rightarrow A + (\hbar\omega)_{\text{ChR}} \\ (I^{q+})^{**} &\rightarrow I^{(q+1)+} + e_{\text{Auger}} & \text{or} & & (I^{q+})^{**} &\rightarrow I^{q+} + (\hbar\omega)_{\text{ChR}}. \end{aligned} \quad (3)$$

The well-known process of particle induced X-ray emission, PIXE, [11] which found wide application in material analysis, archeology, gamma astronomy, etc, is based on the process (1). Less attention has been paid to the projectile "pure" (without electron exchange) excitation process (2). Recently it has been shown [12] that the cross section of the reaction of the type (2), namely, $U^{90+} + A \rightarrow A + (U^{90+})^{**}$, where A is Kr, Xe or Au atom, at 20 GeV/u, is equal to $\sigma \sim (1 - 8)10^{-21} \text{ cm}^2$.

2b. Resonant transfer of energy (RTE) processes are of the type

$$(Don)^{**} + Acc \rightarrow Don + (Acc)^{**}, \quad (4)$$

where the object (molecule, atom etc) donor, Don , gives its excitation to the acceptor, Acc . I^{q+} or A can be Don or Acc in (4), and the excited $(Don)^{**}$ or $(Acc)^{**}$ return to their main state according to (3). In the work [13] a general expression is derived for the matrix element for RTE, and it is shown that when Don and Acc are almost in rest for some values of distance R between Don and Acc the rate of RTE is proportional to R^{-6} according to Forster's prediction [14]. The process (4) occurs in biological systems, in gas lasers, etc. Unfortunately, up to now no theoretical and experimental studies of RTE when Acc and/or Don move with velocities greater than thermal ones have been carried out. Nevertheless, one can expect that in the case of Don moving with higher or even with relativistic velocities the cross sections for RTE may be large, because shorter R can occur.

2c. K - and L -shell ionization processes with emission of electron are described by

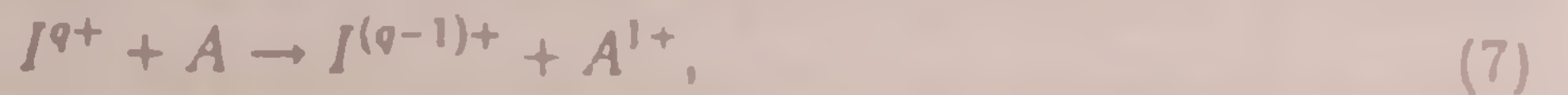
$$I^{q+} + A \rightarrow I^{q+} + A_{K,L}^{1+} + e^-, \quad (5)$$

$$I^{q+} + A \rightarrow I_{K,L}^{(q+1)+} + A + e^-, \quad (6)$$

After a short time, $\sim 10^{-14} \text{ s}$, the vacant levels of $(A)_{K,L}^{1+}$ and $(I^{q+})_{K,L}^{(q+1)+}$ are fulfilled, and with a probability proportional to the fluorescence coefficient a characteristic

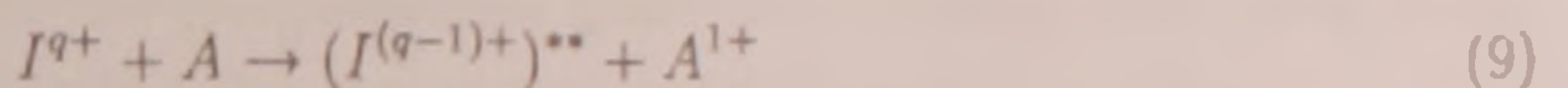
radiation photon is emitted. Recently the cross section of the process, $U^{90+} + A \rightarrow A + (U^{91+})^{**} + e^{-}$, where A is Kr, Xe and Au atom, has been calculated in [12] at 20 GeV/u with result $\sigma \sim (0.1 - 1)10^{-21} \text{ cm}^2$ for measurements at GSI.

2d. *Non-radiative and radiative electron capture (NEC and REC)* have the form



during which the flying ion captures an electron from the target atom, A , without (NEC) or with (REC) photon radiation [10]. NEC and REC are important processes which will be studied at high ion energies, and at a few hundred MeV the total cross section of REC becomes larger than that for NEC [10].

2e. *Resonance transfer of electron and excitation (RTEE)*



occurs at a few hundreds MeV when the velocity of I^{q+} equals to that of one of Auger electrons (see the review [15]).

3. **New Kossel and Okorokov type processes.** Just as in the case of the Kossel and Okorokov effects, all the above discussed Kossel and Okorokov type processes with photon emission can take place also when an ion I^{q+} passes through crystallographic planes under an incidence angle θ_{inc} with respect to them and be detected with the help of characteristic radiation photons. Below it will be shown that taking into account more accurately $\hbar\omega_{lm}$ and $\hbar\omega_{lk}$ some new type of resonance excitation and radiation processes can take place.

3a. *Projectile Ion Excitation due to NEC, REC and RTEE.* Now let us take into account only the levels $h\nu_{lk}$ of I^{q+} .

In crystals the projectile ion can be excited not only due to RCE, but also due NEC and REC, (7) and (8), respectively, when the RCE condition is not fulfilled. Eventually the excited ion can be undergone resonance de-excitation, and a photon detected. Unfortunately, there are only a few experimental works devoted to REC of ions channeled in crystals at low energies [16], using 17-40 MeV oxygen ions in Si, and [17], using 10-20 MeV/u U^{91+} , Pb^{81+} in Si, as well as a theoretical study [18]. There are plans to study them at high energies, of the order of tens GeV/u, for instance, at GSI [19].

The theoretical cross sections for RTEE at resonant energies, $\sim (50-300) \text{ MeV}$, are in satisfactory agreement with the experimental results $\sim (10^{-21} - 10^{-20}) \text{ cm}^2$ (see [15]), measured, mainly in H_2 and He gas targets. The experimental study of

the processes 3a) in crystals when there is no channeling is realistic, since the cross sections are large.

3b. *Resonant Excitation of the Channeled Ions (RECI)*. Now let us again take into account $\hbar\nu_{ik}$ and assume that the projectile ions are channeled between the crystallographic planes with distance between each other d . As it is well known in contrast to channeling of light particles, e or e^+ , the channeling of ions, I^{q+} is a classical phenomenon: I^{q+} make oscillations with frequency, which in the case of harmonic potential $U(x) = U_0(2x/d)^2$ is equal to [20]

$$f = \frac{V}{\pi d} \sqrt{\frac{2U_0}{E}}, \quad (10)$$

where U_0 is the depth of the crystal potential. Just as in the case of RCE, one can expect that RECI will occur if this frequency in the mean rest frame of the ion is equal to $\hbar\nu_{ik}$, i.e. the resonance condition of RECI is

$$\hbar\nu_{ik} = \frac{2\hbar c\beta\gamma}{d} \sqrt{\frac{2U_0}{E}}. \quad (11)$$

For non-relativistic ions $T_K = MV^2/2 \ll E \approx N_{nuc} M_{nuc} c^2 = N_{nuc} 10^9 \text{ eV}$ where N_{nuc} is the number of nucleons (11) gives

$$\hbar\nu_{ik} = \frac{4\hbar c}{d} \frac{1}{N_{nuc}} \sqrt{\frac{T_K U_0}{(M_{nuc} c^2)^2}}. \quad (12)$$

Numerically taking $d \approx 2.4^\circ$, $T_K \approx 400 \text{ MeV}$ and $N_{nuc} \approx 10$, one obtains $\hbar\nu_{ik} \approx 1.2 \text{ keV}$. Therefore, the RECI experiments are possible.

RECI is an Okorokov type effect, and due to resonance or non-resonance de-excitation of the excited ions it will be produced a Doppler shifted RECI photon, which can be detected as the photons of RCE. Let us underline that the resonance condition of RECI, (11) or (12), differs essentially from that of RCE. RECI is similar to the resonance processes due to influence of external fields on channeling radiation [9, 21, 22] which occur under quite other resonance conditions.

3c. *Resonant excitation of the crystal atoms (RECA) by Microbunched Electron Beams*. Now let us take into account only $\hbar\nu_{lm}$. Let an electron beam microbunched with frequency f_{MB} , such as are available at the end of the 100 m long undulators of X-ray SASE FELs [23], passes through the crystallographic planes. If the microbunching frequency f_{MB} is equal to $\hbar\nu_{lm}$

$$f_{MB} = \frac{c}{\lambda_{MB}} = \frac{2\gamma_e^2 c}{d_{und}} = \nu_{lm}, \quad (13)$$

then the RETA occurs. In (13) γ_e is the electron relativistic factor of the microbunched beam, λ_{MB} and d_{und} are the microbunching wavelength and undulator

period. Due to resonance or non-resonance de-excitation of the atoms, characteristic radiation photons will be emitted, which one can detect as PIXE or Kossel effect in the presence of other types of radiation. One can use RECA in order to study the parameters of microbunching. RECA will take place also when a single two level ion is in the field of microbunched electron beam. The radiation process is similar to that when the ion is trapped in a resonance cavity and emits according to the QED theory described by the Jaynes-Cummings model [24]. If it takes place a head-on collision of the moving ion with microbunched beam then the resonance condition (13) must be multiplied by the ion's relativistic factor, $2\gamma_{ion}$.

3d. Resonance Transfer of Energy (RTE) from Projectile Ion to Crystal Atoms and vice versa. Now let us consider the process RTE taking into account both the energy levels $h\nu_{ik}$ and $h\nu_{lm}$ when there is no ion channeling. As donors can serve I^{q+} moving with velocity V i) excited due to RCE in a crystal placed upward the RTE target. ii) radio-active ions (RI) from the facilities of RI beams. iii) Another method of obtaining preliminary excited relativistic ions has been proposed in [25, 26]. Before hitting the target the ions undergo head-on collisions with laser beam with photon energy $\hbar\omega_L$ satisfying the resonance condition $\hbar\omega_{ik} = 2\gamma\hbar\omega_L$.

As it has been mentioned above RTE experimentally and theoretically has been studied only at very low energies [27]. Just as in [1, 5] in these short notes we shall consider only some kinematical problems without developing dynamical theory of RTE at higher energies. As in [8] one can show that RTE is a coherent process and has a longitudinal coherence length $L_{coh} = 2\pi\gamma\beta c/\omega_{lm}$. This means that just as in the case of CB [8] at $\gamma \gg 1$, L_{coh} can exceed the distance between the crystallographic planes, and the cross section of the RTE is enhanced. In this case one must observe the ChR photons of crystal atoms in a Kossel type experiment due RTE in crystals.

In principle there may be also other coherent processes, say, the interaction of microbunched beams in crystal when the photons produced on various planes are coherent and can interfere. Using the Huyghens principle, one obtains the following asymmetric Bragg like formula

$$n\lambda = \frac{d}{\sin\theta_{inc}} \left(\frac{1}{\beta} - \cos(\theta_{inc} + \theta) \right), \quad (14)$$

where λ is the wavelength and θ is the angle of the emitted photons with respect to the crystallographic planes. In general, as it follows from (14), $\theta \neq \theta_{inc}$. For $\theta = \theta_{inc}$ and $\beta = 1$, i.e. when the primary particle is ultra-relativistic or photon, one obtains Bragg formula $n\lambda = 2d\sin\theta_{inc}$. One should not mix this new type of radiation with PXR which is produced by charged particles under angles $\sim 1/\gamma$ with respect to the Bragg diffraction angle because the pseudophotons, accompanying the ion, propagate under angles $\sim 1/\gamma$ with respect to the particle direction. In the same

way one can consider the RTE in the case when instead of ions the crystal atoms in rest are preliminary excited following the methods for the coherent radiation produced in excited matter [28].

4. Conclusion. Thus, with the help of ions passing through crystals and microbunched electron beams it is possible to look for the above new effects. Of course, as in the cases of Kossel and Okorokov effects besides the presented kinematical considerations it is necessary to develop theory of the processes. Designing the experiments it is necessary to take into account that the energy spread $\Delta T/T = \Delta\gamma/\gamma$ of the projectiles results in decrease of the effective cross sections.

Yerevan Physics Institute

M. A. Aginian, K. A. Ispirian, M. K. Ispiryan

Kossel and Okorokov Effect Like Processes Produced by Ions in Crystalline Targets

It is shown that taking into account the energy levels of ions and/or of the crystalline atoms, some new processes with consequences similar to the Kossel and Okorokov effects can take place when certain additional resonance conditions are satisfied.

М. А. Агинян, К. А. Испирян, М. К. Испирян

Процессы типа эффектов Косселя и Окорокова, вызываемые ионами в кристаллических мишенях

Показано, что с учетом энергетических уровней ионов и/или атомов кристалла при удовлетворении некоторых дополнительных резонансных условий могут иметь место новые процессы, приводящие к явлениям, похожим на эффекты Косселя и Окорокова.

Մ. Ա. Ադինյան, Կ. Ա. Իսպիրյան, Մ. Կ. Իսպիրյան

Իոններից առաջացված Կոսելի եւ Օկորոկովի էֆեկտների փիպի պրոցեսներ՝ բյուրեղային թիրախներում

Ցույց է փրված, որ երբ բավարարված են որոշակի պայմաններ, ապա հաշվի առնելով իոնների եւ (կամ) բյուրեղի ատոմների էներգետիկ մակարդակները, կարող են փեղի ունենալ նոր երեւույթներ, որոնք կբերեն Կոսելի եւ Օկորոկովի էֆեկտների նման հետեւանքների:

References

1. *Kossel W.* - *Z. Physik.* 1924. V. 23. P. 278.
2. *Kossel W., Loeck V, Voges H.* - *Z. Physik.* 1935. V. 94. 139.
3. *James R.W.* *The Optical Principles of the Diffraction of X-Rays*, Bell, London. 1982. 438 p.
4. *Langer E., Dabrits S.* - *Material Science, Engineering* 2010. V. 7. 012015.
5. *Okorokov V.V.* - *Yad. Fiz.* 1965. V. 2. P. 1009; *Pisma Zh.Eksp. Teor. Fiz.* 1965. V. 2. P. 175.
6. *Okorokov V.V. et al.* - *Pisma Zh. Eksp. Teor. Fiz.* 1972. V.16. P. 588.
7. *Datz S. et al.* - *Phys. Rev. Lett.* 1978. V. 40. P. 843.
8. *Ter-Mikaelian M.L.* *The Influence of the Medium on High Energy Processes at High Energies*, Publ. House of Acad. of Science of Armenia, Yerevan. 1969 (in Russ.)
9. *Barishevski V.G., Feranchuk I.D., Ulyanov A.P.* *Parametric X-Ray Radiation in Crystals: Theory, Experiments and Application*, Springer Tracts in Modern Physics, Heidelberg. 2005.
10. *Eichler J.* *Lectures on Ion-Atom Collisions from Nonrelativistic to Relativistic Velocities*, Elsevier, Amsterdam. 2005.
11. *Particle Induced X-Ray Emission Spectroscopy (PIXE)*, Eds. Johansson SAE, Campbell J.L and Malmqwist K.G., J. Willey & Sons, New York. 1998.
12. *Voitkiv A., Najjari B., Shevelko V.P.* 2010, ArXive-nucl.phys.atom/ph/1004.0630.
13. *Salam A. J.* - *Chem. Phys.* 2005. V. 122. P. 044122.
14. *Forster T.* - *Ann. Phys.. (Paris).* 1948. V. 6. P. 55.
15. *Tanis J.A.* - *Nucl. Instr. and Meth. A* 1987. V. 262. P. 52.
16. *Appleton B.R. et al.* - *Phys. Rev. B* 1979. V. 19. P. 4347.
17. *Testa E. et al.* - *Nucl. Instr. and Meth. B* 2006. V. 245. P. 476.
18. *Bahmina K. Yu. et al.* - *J. of Physics: Conference Series* 2007. V. 58. P. 327.
19. *Geissel H. et al.* - *Nucl. Instr. and Meth. B* 1992. V. 70. P. 286.
20. *Baier V.N., Katkov V.M., Strakhovenko V.M.* *Electromagnetic Processes at High Energies in Oriented Single Crystals*, World Scientific, Singapore. 1998.
21. *Ikezi H., Lin-Lin Y.R., Ohkawa T.* - *Phys. Rev. B*, 1984. V. 30. P. 1567.
22. *Mkrtchyan A.R., Gasparyan R.A., Gabrielyan R.G.* - *Phys. Lett. A* 1986. V. 115.
23. *Emma P. et al.*, *Proc. FEL2009*, P. 397; *Nature Photonics*, 2010. V. 4. 641 p.
24. *Jaynes E.T., Cummings F.W.* *Proc. IEEE*, 1963. V. 51. P. 89.
25. *Ispirian K.A., Margarian A.T.* - *Phys. Lett. A* 1973. V. 44. P. 377.
26. *Basov N.G., Oraevsky A.N., Chichkov B.N.* - *Zh. Eksp. Teor. Fiz.* 1985. V. 89. P. 66.
27. *Grier A.T. et al.* - *Phys. Rev. Lett.* 2009. V. 102. P. 223201.
28. *Ryazanov M.I.* *Fizika Element. Chastits I Atomnogo Yadra* 1981. V. 12. P. 1035. (in Russian).

БИОХИМИЯ

УДК 577.15

А. П. Тер-Татевосян, А. В. Саркисян, А. А. Ераносян, академик А. А. Галоян

Новые данные о наличии нейрогуморальной оси нейросекреторный
гипоталамус – костный мозг. Участие N.Paraventricularis в регуляции
активности углеводно-фосфорного обмена в селезенке и костном
мозге белых крыс

(Представлено 4/V 2010)

Ключевые слова: гликогенфосфорилаза, щелочная фосфатаза, кислая фосфатаза, костный мозг, селезенка

Открытие нейроэндокринной иммунной системы мозга – образования иммуномодуляторов и цитокинов, продуцируемых нейроэндокринными клетками гипоталамуса [1], сыграло важную роль в понимании механизмов контроля над иммунной системой и функцией костного мозга гипоталамическими ядрами. Экспериментальные данные о влиянии иммуномодуляторов (PRPs) на самые различные функции организма, и в частности на функции костного мозга (через пролиферацию и дифференцировку клеток костного мозга) [2], а также данные о роли симпатической нервной иннервации костного мозга в механизме влияния богатого пролином полипептида (PRP-1) гипоталамуса на углеводно-фосфорный обмен в исследуемых органах [3] послужили основанием для изучения зависимости метаболизма углеводно-фосфорного обмена селезенки и костного мозга крыс от функционального состояния паравентрикулярных ядер (ПВЯ) гипоталамуса.

Опыты ставились на 25 крысах-самцах массой 210-230 г. Были выделены четыре группы: 1) контрольная, 2) десимпатизированные крысы (десимпатизация осуществлялась инъекцией 6-гидроксидофамина (6-OHDA), разбавленного в 1% растворе аскорбиновой кислоты, в/б в дозе 40 мг/кг живого веса, двукратно, через день); 3) крысы, подвергшиеся стимуляции гипоталамических паравентрикулярных ядер под нембуталовым наркозом

(раздражающий электрод вводили в ПВЯ прямоугольными электрическими импульсами длительностью 1 с, с частотой 100 Гц, с общей протяженностью стимуляции 15 с (три раза, с интервалом 5 с), после чего, по истечении времени, крысы забивались); 4) десимпатизированные животные, подвергшиеся последующей стимуляции тех же гипоталамических ядер. Все четыре группы содержались в одинаковых условиях и были декапитированы на пятые сутки. На холоду извлекали костный мозг (из бедра), селезенку и готовили гомогенат на физ. растворе. Активность щелочной (Щ.Ф. 3.1.3.1) и кислой (К.Ф. 3.1.3.2.) фосфатаз определяли методом Шлыгина и Михлина [4]. В качестве субстрата использовали паранитрофенилфосфат (Serva), в концентрации 2×10^{-3} М в медиановом буфере, рН 9.6 для щелочной и 4.6 для кислой фосфатазы. Об активности ферментов судили по нарастанию паранитрофенола в течение 30 мин при 30° и выражали в Е (мк Моль фенола/г ткани/мин). Активность гликогенфосфорилазы определяли по Иллингворту и Кори [5]. Гомогенат инкубировали при 37° с 0.1 мл 4% водного раствора гликогена, 0.1 мл ТЭМ буфера, 0.1 мл исследуемого гомогената, и далее для хода опыта через 2 с добавляли в инкубационную смесь 0.1 мл 64 мМ глюкозо-1-фосфата. Через 5 мин реакцию приостанавливали 1.6 мл 5% ТХУ, активность фермента определяли по Таусски и Шор [6] и выражали в Е (мк Моль фосфора/г ткани/мин). Приведенные средние данные 5-6 опытов, статистически достоверные.

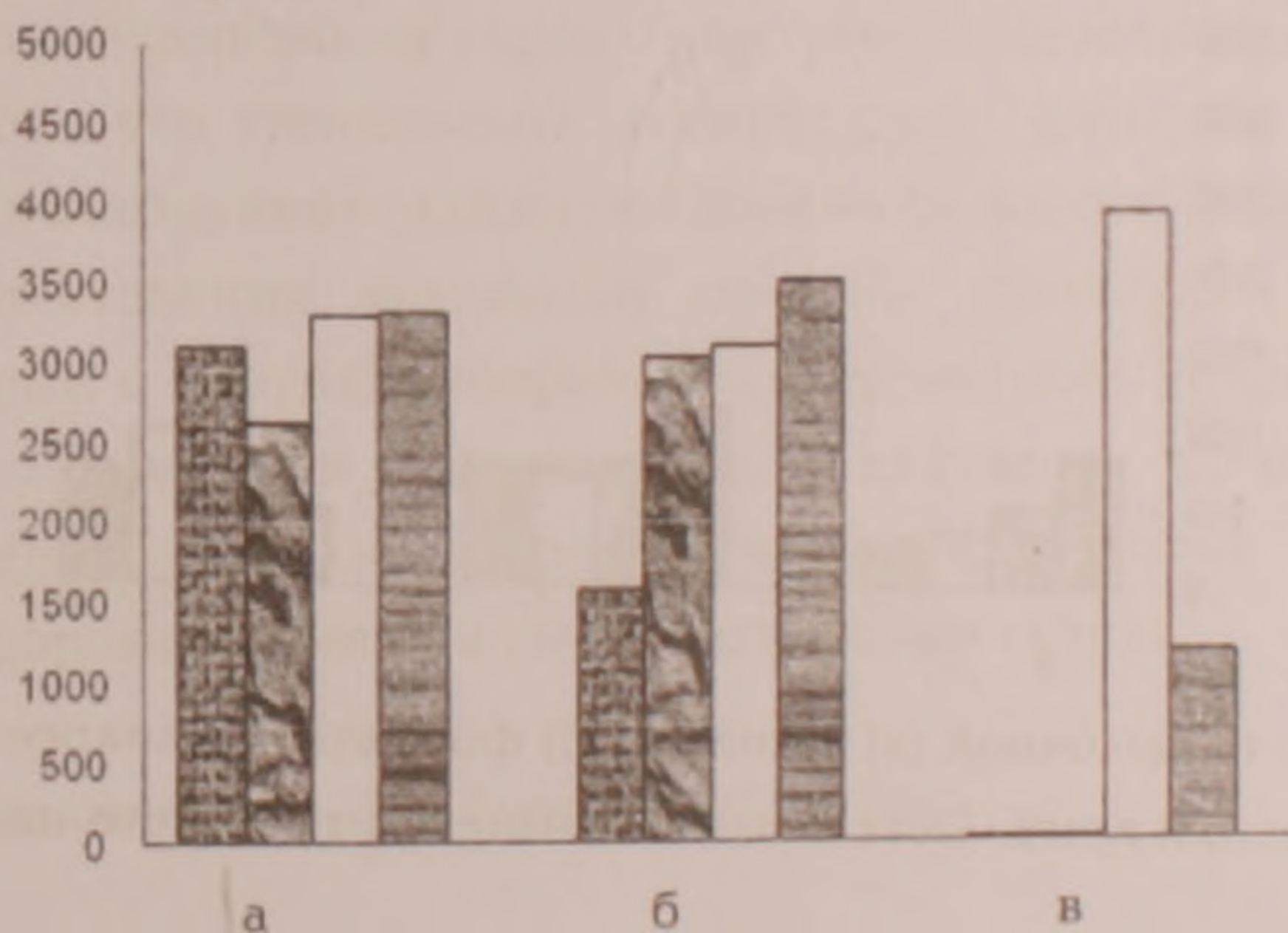


Рис. 1. Активность щелочной (а) и кислой (б) фосфатаз и гликогенфосфорилазы (в) костного мозга крыс. По оси ординат - ферментативная активность в Е. Столбики: I - контроль; II - крысы, инъецированные 6-OHDA; III - раздражение ПВЯ; IV - 6-OHDA + раздражение ПВЯ.

В опытах (рис.1), в которых катехоламинэргические нейроны были подвергнуты фармакологическому разрушению с помощью аденолитика 6-OHDA, т.е. был уменьшен приток симпатических нервных импульсов к

органам и тканям животного, обнаружен незначительный спад ферментативной активности щелочной фосфатазы селезенки и костного мозга, не изменились также количественные показатели гликогенфосфорилазы этих тканей, в то же время каталитическая активность кислой фосфатазы костного мозга после десимпатизации возросла по сравнению с контролем более чем в два раза. Эксперименты по изучению влияния раздражения паравентрикулярных ядер гипоталамуса на активность обеих фосфатаз и гликогенфосфорилазы в исследуемых тканях показали неравнозначную реакцию ферментов (см. также [7]). Щелочная и кислая фосфатазы селезенки подвергаются ингибированию и, наоборот, более чем вдвое повышается активность гликогенфосфорилазы. Отмеченные сдвиги в активности кислой фосфатазы костного мозга при десимпатизации повторились и у крыс со стимуляцией ядер гипоталамуса. Снова был зафиксирован заметный подъем каталитической активности гликогенфосфорилазы бедренного костного мозга. Результаты экспериментов показали, что при блокировке симпатических нервных путей, равно как и при раздражении нейросекреторных ядер гипоталамуса фиксируется повышение активности кислой фосфатазы и гликогенфосфорилазы в костном мозге.

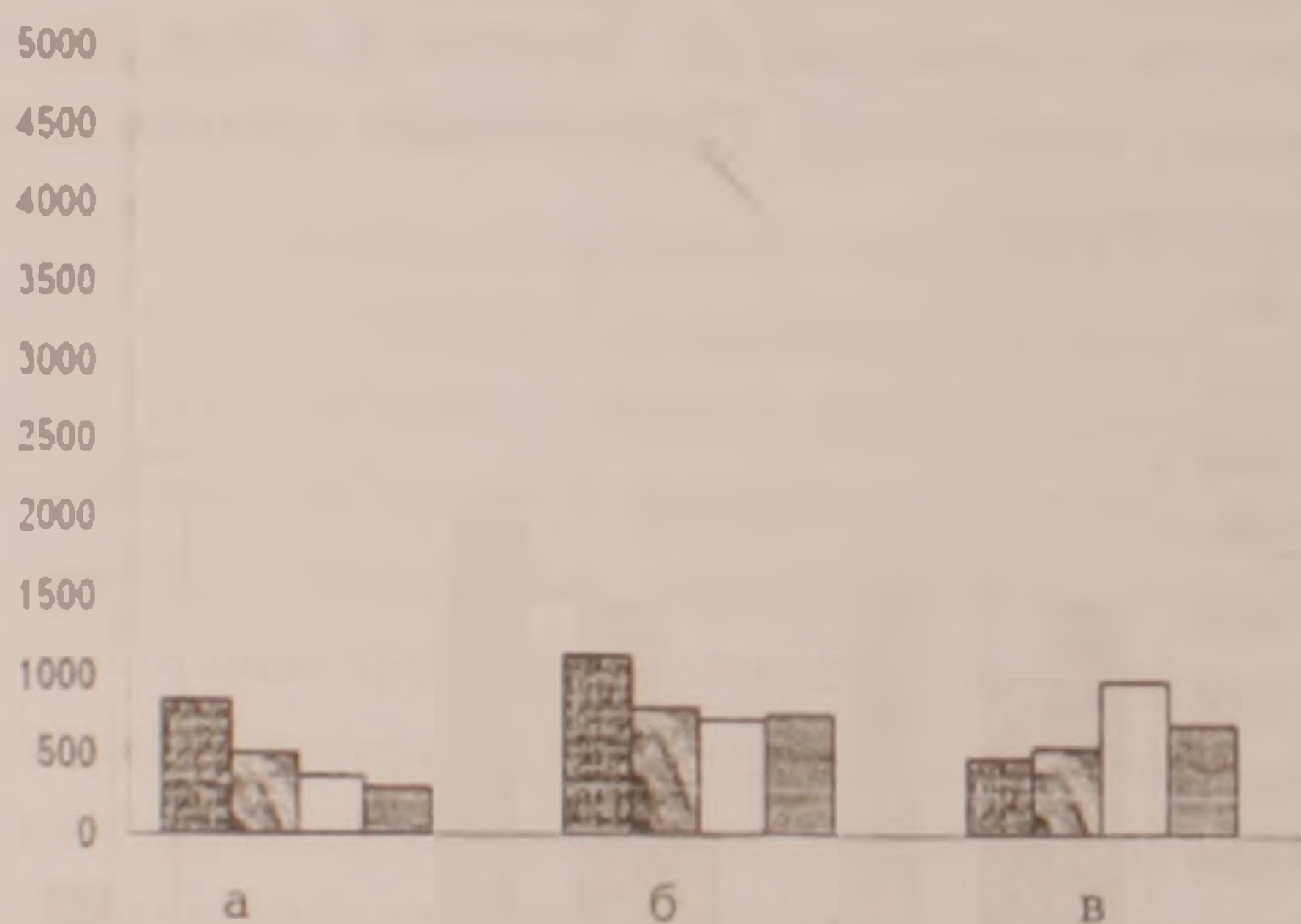


Рис. 2. Активность щелочной (а) и кислой (б) фосфатаз и гликогенфосфорилазы (в) селезенки крыс. Остальные обозначения те же, что на рис. 1.

Данное положение косвенным образом подтверждено результатами следующего исследования. На фоне фармакологической десимпатизации крыс проводилась стимуляция ядер ПВН и определялась активность изучаемых фосфатаз в исследуемых органах. Данные, полученные у этой группы крыс (рис. 1, 2), показали идентичность в понижении ферментативной активности. Фосфатазы селезенки подверглись незначительному ингибированию, гликогенфосфорилаза слегка активировалась. Абсолютная величина активности щелочной фосфатазы костного мозга практически не

отличалась от контрольных величин. Кислая фосфатаза показала максимум энзиматической активности: по сравнению с показателями интактных крыс ее активность возросла более чем в два раза. Феномен активирования гликогенфосфорилазы бедренного костного мозга повторился и у этой группы крыс, несмотря на нарушение гормонального баланса, вызванного состоянием животного (десимпатизация + раздражение ядер). Таким образом, активация кислой фосфатазы и гликогенфосфорилазы в той или иной степени прослеживается во всех группах подопытных крыс независимо от их функционального состояния и в значительной мере определяется особенностями метаболизма и функции исследуемого органа. Известно, что эффекты, наблюдаемые при раздражении гипоталамуса, частично обусловлены его связями с ретикулярной формацией и центрами симпатических и парасимпатических систем, частично же — с усилением секреции гормонов гипофиза, действующих непосредственно или опосредованно через железы внутренней секреции. Фосфорилаза — фермент, находящийся под гормональным контролем [8]. Резкое понижение катехоламинов приводит к срыву нервных импульсов и соответственно к временному нарушению функций костного мозга. Активацию гликогенфосфорилазы, а также кислой фосфатазы при данных обстоятельствах объяснить непросто. Тем не менее, мы попытаемся интерпретировать результаты экспериментов. Не исключая возможности регуляции исследуемых ферментов другими дистанционными механизмами управления внутриклеточных процессов, можно предположить, что гипоталамус контролирует функции костного мозга не только кортиколиберинпродуцирующими нейронами паравентрикулярного ядра. В осуществлении активации системы участвуют также нервные центры, связанные с кортиколиберинпродуцирующими нейронами вне паравентрикулярного ядра. Эти нейропептиды и цитокины, по-видимому, прямо или опосредованно выполняют роль иммуномодуляторов для ферментов углеводно-фосфорного обмена в гемопоетических тканях.

Институт биохимии им. Г.Х. Бунятына НАН РА

Л. П. Тер-Татевосян, Л. В. Саркисян, Л. А. Ераносян, академик А. А. Галоян

Новые данные о наличии нейрогуморальной оси нейросекреторный гипоталамус-костный мозг. Участие N.Paraventricularis в регуляции активности углеводно — фосфорного обмена в селезенке и костном мозге белых крыс

Паравентрикулярные ядра (ПВЯ) гипоталамуса фармакологически десимпа-

тизированных крыс были подвергнуты раздражению, после чего определялась активность щелочной и кислой фосфатазы, а также гликогенфосфорилазы в бедренном костном мозге и селезенке. Установлено, что в исследуемых тканях активность изучаемых ферментов меняется неоднозначно. Стимуляция ПВЯ вызывает резкий подъем ферментативной активности гликогенфосфорилазы костного мозга. В этой же ткани обнаруживается двукратное повышение каталитической активности кислой фосфатазы. Подтверждается наличие феномена нейросекреторный гипоталамус — костный мозг.

**Լ. Պ. Տեր-թադևոսյան, Լ. Վ. Սարգիսյան, Լ. Ա. Երանոսյան,
ակադեմիկոս Ա. Ա. Գալոյան**

**Նոր տվյալներ հիպոթալամուս-ոսկրածուծ նեյրոսեկրետոր առանցքի գոյության մասին:
N.Paraventricularis-ի մասնակցությունը ածխաջրաֆոսֆորային փոխանակության
ակտիվության կարգավորման գործում սպիտակ առնեքների ոսկրածուծում եւ
փայծաղում**

Դեղաբանորեն դեսիմպաթիզացված առնեքներ ենթարկվել են հիպոթալամուսի պարասիմպաթիկ կորիզների գրգռմանը, որից հետո որոշվել է թթու եւ հիմնային ֆոսֆատազաների եւ գլիկոգենֆոսֆորիլազայի ակտիվությունը ազդրոսկրի ոսկրածուծում եւ փայծաղում: Փորձի արդյունքում հաստատվել է, որ ուսումնասիրվող հյուսվածքներում վերոհիշյալ ֆերմենտների ակտիվությունները փոխվում են ոչ միանշանակ կերպով: Պարավենտրիկուլյար կորիզների գրգռման արդյունքում նկատվում է ազդրոսկրի ոսկրածուծում գլիկոգենֆոսֆորիլազայի ակտիվության կտրուկ աճ, նույն հյուսվածքում գրանցվել է նաեւ թթու ֆոսֆատազայի ակտիվության կրկնակի ավելացում եւ հայտնաբերվել է թթու ֆոսֆատազայի կրկնակի աճ: Հաստատվում է նեյրոսեկրետոր հիպոթալամուս-ոսկրածուծ ֆենոմենը:

L. P. Ter-Tatevosyan, L. V. Sargisyan, L. A. Yerosyan, academician A. A. Galoyan

**New Data about the Existence of Hypothalamus – Bone Marrow Neurohumoral Axis.
Participation of NPV in Regulation of Carbohydrate-Phosphorus Metabolism in Bone
Marrow and Spleen**

Pharmacologically desympathized rats were exposed to irritation of NPV nuclei of hypothalamus, at the later enzymatic activities of acid and alkaline phosphatases and glycogenphosphorylase were measured in bone marrow and spleen tissues. According to experimental data, changes in enzymatic activity were not similar (single-valued). Stimulation of NPV causes glycogenphosphorylase activity increase in bone marrow. In the same tissue a twofold increase of catalytic activity of acid phosphatase is revealed. It confirms the existence of phenomenon of neurosecretary hypothalamus-bone marrow.

Литература

1. Galoyan A.A. Brain Neurosecretory cytokines: Immune Respons and Neuronal survival. Kluwer Academic/plenum publishers, N.-Y. 2004. 188p.
2. Galoyan A.A., Bezirganyan K.B., Davtyan T.K. International Scientific-Practical Conference on "Perspectives of Haematology and Transfusiology Development" dedicated to the 75th anniversary of the establishment of Haemathological Center after Prof. R.O.Yeolyan, Yerevan, Oct. 9-10, 2008.
3. Тер-Татевосян Л.П., Саркисян Л. В., Ераносян Л.А., Аракелян Л.Н., Ширинян Э.А., Галоян А.А. - Нейрохимия. 2009. Т. 26. N 4. С. 333-336.
4. Шлыгин Г.К., Михлин С.Я. - Вopr. мед. химии. 1955. Т. 1. С. 461-465.
5. Illingworth B., Cori G.T. - Biochemistry Preparations. 1953. V. 3. P. 1-9.
6. Tausschy H.H., Shorr F. - J. Biol. Chem. 1953. V. 202. P. 675-685.
7. Тер-Татевосян Л. П., Саркисян Л. В., Асланян И. Г., Галоян А. А. - ДНАН РА. 2006. V. 106. N4. С. 349-354.
8. Hammond K.D., Mohamed E., Gregor R.T. - Biochem. Med. Metab. Biol. 1990. V. 43. P. 75-79.
9. Galoyan A.A. The brain Immune System: Chemistry and biology of the signal molecules: In Handbook of Neurochemistry and Molecular Neurobiology (Editor - in chief A.Lajtha), v. Neuroimmuneology (ed.: A.Galoyan and H.Besedovsky). 2008. P. 155-195.

БИОХИМИЯ

УДК 577.539.612.14

Л. Г. Тадевосян

Влияние доксорубина на уровень и активность металлопротеинов
из тканей крыс *in vitro*

(Представлено академиком А.А. Галояном 4/VIII 2010)

Ключевые слова: доксорубин, металлопротеины, активности, супероксидный радикал

Доксорубин (ДР) является потенциальным антиопухолевым препаратом при терапии различных видов злокачественных опухолей (лейкемия, лимфома, опухоли молочной железы, легких, яичников, поджелудочной железы и др.) [1]. Однако длительное употребление ДР вызывает необратимую кардиомиопатию путем стимулирования образования свободных кислородных радикалов, которые нарушают функционирование митохондрий и других клеточных образований сердечной ткани. При этом дексразоксан подавляет ДР-индуцированную кардиотоксичность, снижая уровень продуцированных O_2^- [2]. В опытах *in vitro* препарат крисоериол (флавоновое соединение) существенно снижает ДР-индуцированный апоптоз и гибель клеток HSc2 путем снижения уровня малонового диальдегида и повышения активности супероксид дисмутазы (СОД) и глутатион пероксидазы (ГПО) [3]. При инкубировании ДР со свеженабраными тромбоцитами человека *in vitro* наблюдаются дозозависимое индуцирование токсичности тромбоцитов на фоне повышения генерации O_2^- , снижения уровня глутатиона, а также расщепление тиоловых групп белков.

При инкубации ДР с р53 остеосаркоматическими клетками человека (Saos-2) *in vitro* в течение 48 ч наблюдаются повышение уровня внутриклеточных H_2O_2 и O_2^- , а также деполяризация митохондриальных мембран, высвобождение цитохрома С, активация каспаз [4]. При взаимодействии ДР *in vitro* с клетками крови человека (ПМН лейкоциты и клетки K562) препарат

нарингенин подавляет рост активных форм кислорода (АФК) и перекисное окисление липидов, индуцированных ДР, происходит повышение активности СОД и ГПО в ПМН лейкоцитах, однако эти показатели практически не изменяются в K562 клетках. Таким образом, нарингенин снижает фон оксидативного повреждения, вызванного ДР, в нормальных клетках крови, но не в K562 клетках [5].

Использование ДР как противоопухолевого агента ограничивается из-за его кардиотоксичного эффекта. Гибель клеток сердца под влиянием ДР является ключевым фактором кардиотоксичности. Однако механизм такого эффекта еще окончательно не выявлен. Показано, что пероксинитрит является ключевым фактором при ДР индуцированной гибели кардиоцитов *in vivo* и *in vitro* [6].

NAD(P)H-оксидаза, которая включена не только в процесс опухолеобразования, но и используется ДР как противоопухолевый агент, является ключевым эндогенным источником АФК [7]. Одним из механизмов кардиотоксичности ДР является повышение продуцирования АФК митохондриальной NADPH-дегидрогеназой, которая вызывает апоптоз кардиомиоцитов [8]. Однако NADPH-оксидаза также является мембраносвязанным ферментом и за счет интенсивного продуцирования O_2^- вызывает апоптоз клеток сердечной ткани под влиянием ДР (наблюдается активация NADPH-оксидазы). При ингибировании NADPH-оксидазы апоцинином или дифенилйодонином наблюдается снижение уровня АФК и активности каспаз-3. Таким образом, NADPH-оксидаза вовлечена в процесс ДР-зависимого апоптоза клеток сердечной ткани, однако в настоящее время отсутствуют данные о непосредственном влиянии ДР на уровень, оптико-спектральные характеристики и активность ключевых металлопротеинов крови и селезенки крыс — регуляторов метаболизма АФК.

Целью настоящей работы являлось определение характерных изменений на оптико-спектральном уровне, а также изменений NADPH-зависимой O_2^- -продуцирующей и ферриHb-восстанавливающей активности изоформ цитохрома (цит) b_{558} кислого характера из эритроцитарных мембран (ЭМ), мембран клеток селезенки (МКС), сыворотки крови (экстрацеллюлярный цит b_{558}), супрола (супероксидпродуцирующего липопротеина высокой плотности сыворотки), а также активности ключевых металлопротеинов антиоксидантной активности (МАО) Cu,Zn-СОД и каталазы под непосредственным влиянием ДР *in vitro*.

Электрофоретически гомогенные препараты изоформ цит b_{558} кислого характера (получены в лаборатории метаболизма активного кислорода Института биохимии им. Г.Х.Бунятына НАН РА) выделяются из сыворотки крови.

ЭМ, МКС крыс лицензированным способом (без применения детергентов для солюбилизации мембранных цит b_{558} , т.к. детергент существенно снижает стабильность и активность этих гемопротеинов) [9]. МАА (Cu,Zn-СОД, каталаза), супрол также получают лицензированным способом в указанной лаборатории [10]. В первой серии экспериментов цит b_{558} кислого характера из ЭМ ($A_{530} = 0.8$), МКС ($A_{530} = 0.8$), сыворотки крови (экстрацеллюлярный цит b_{558}) ($A_{530} = 0.15$) по 3 мл, Cu, Zn-СОД по 3 мл (500 ед/мг) и каталаза (2000 ед/мг) из печени быка были инкубированы с 0.1 мг (0.03 мг/мл) ДР (наиболее эффективная концентрация ДР) *in vitro* в течение 24 ч при 4°. В контрольных опытах вместо ДР использовали 0.05 мл 0.9% NaCl. В конце инкубации металлопротеинов с ДР следы ДР удаляли диализом против воды. Во второй серии экспериментов инкубацию крови (по 5мл) с ДР (по 0.03 мг/мл) осуществляли в течение 4 суток при 4° (в контрольных пробах в сыворотку добавляли 0.05 мл 0.9% NaCl), после чего из этих проб выделяли экстрацеллюлярный цит b_{558} методом ионообменной хроматографии на сефадексе DEAE A-50 и целлюлозе DE-52 [10].

СОД активность и NADPH-зависимую O_2^- -продуцирующую активность определяли нитротетразолиевым синим (НТС) путем измерения плотности максимального оптического поглощения формазана (при A_{560} нм), образовавшегося в результате восстановления НТС супероксидными радикалами. За единицу активности СОД принимали количество фермента, снижающее образование формазана на 50%. За единицу NADPH-зависимой O_2^- -продуцирующей активности изоформ цит b_{558} кислого характера принимали количество гемопротеинов, повышающее плотность оптического поглощения формазана (при A_{560} нм) на 50%. Каталазную активность определяли перманганометрическим титрованием растворов H_2O_2 в отсутствие и в присутствии каталазы. За единицу каталазной активности принимали количество каталазы, расщепляющей 0.1М H_2O_2 в течение 1 мин при 20°. ФерриHb-восстанавливающую активность изоформ цит b_{558} определяли кинетическим методом [11] путем измерения снижения плотности α -поглощения (при 565 нм) ферриHb под влиянием этих цитохромов. За единицу ферриHb-восстанавливающей активности принимали количество цит b_{558} , способное снизить плотность α -поглощения ферриHb до 0.05 оптической единицы в течение 30 мин при 36°. Опыты повторялись 6 раз, а статистическую обработку полученных результатов осуществляли общеизвестным методом вариационной статистики Стьюдента-Фишера с определением критерия достоверности Р. Оптические спектры поглощения были регистрированы на спектрофотометре "Specord UV/VIS" (Германия) с длиной оптического пути 1 см. В ходе экспериментов использовались также

центрифуги К-70 и К-24 (Германия).

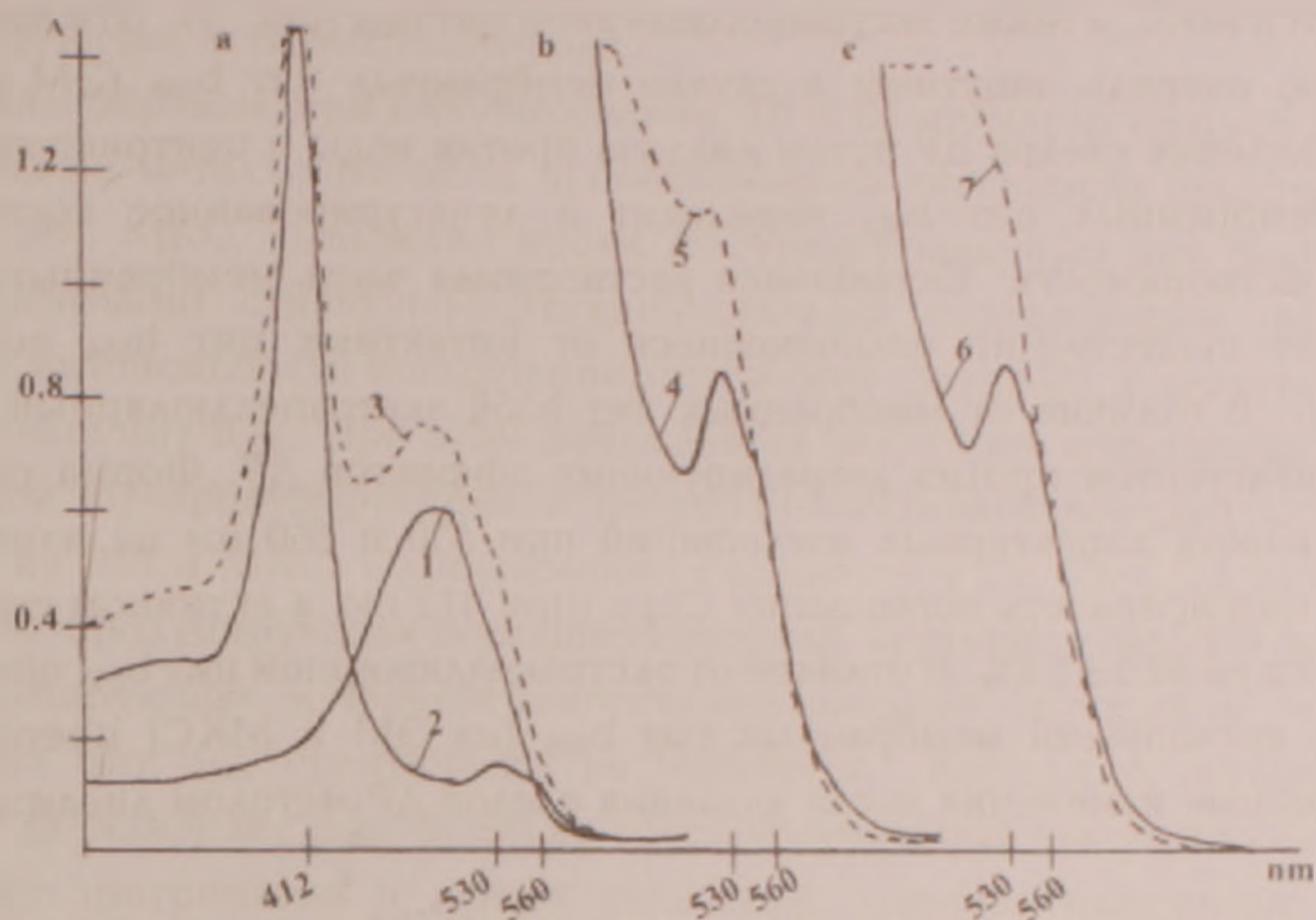


Рис. 1. Оптические спектры поглощения изоформ цит b_{558} кислого характера под влиянием ДР (0.03 мг/мл) после его 24 ч инкубирования с этими гемопротеинами при 4°C : а — оптические спектры поглощения: ДР (1), экстрацеллюлярный цит b_{558} до (2) и после (3) его инкубирования с ДР; б — оптические спектры поглощения цит b_{558} кислого характера из ЭМ крыс до (4) и после (5) инкубирования с ДР; в — оптические спектры поглощения цит b_{558} кислого характера из МКС крыс до (6) и после (7) инкубирования с ДР.

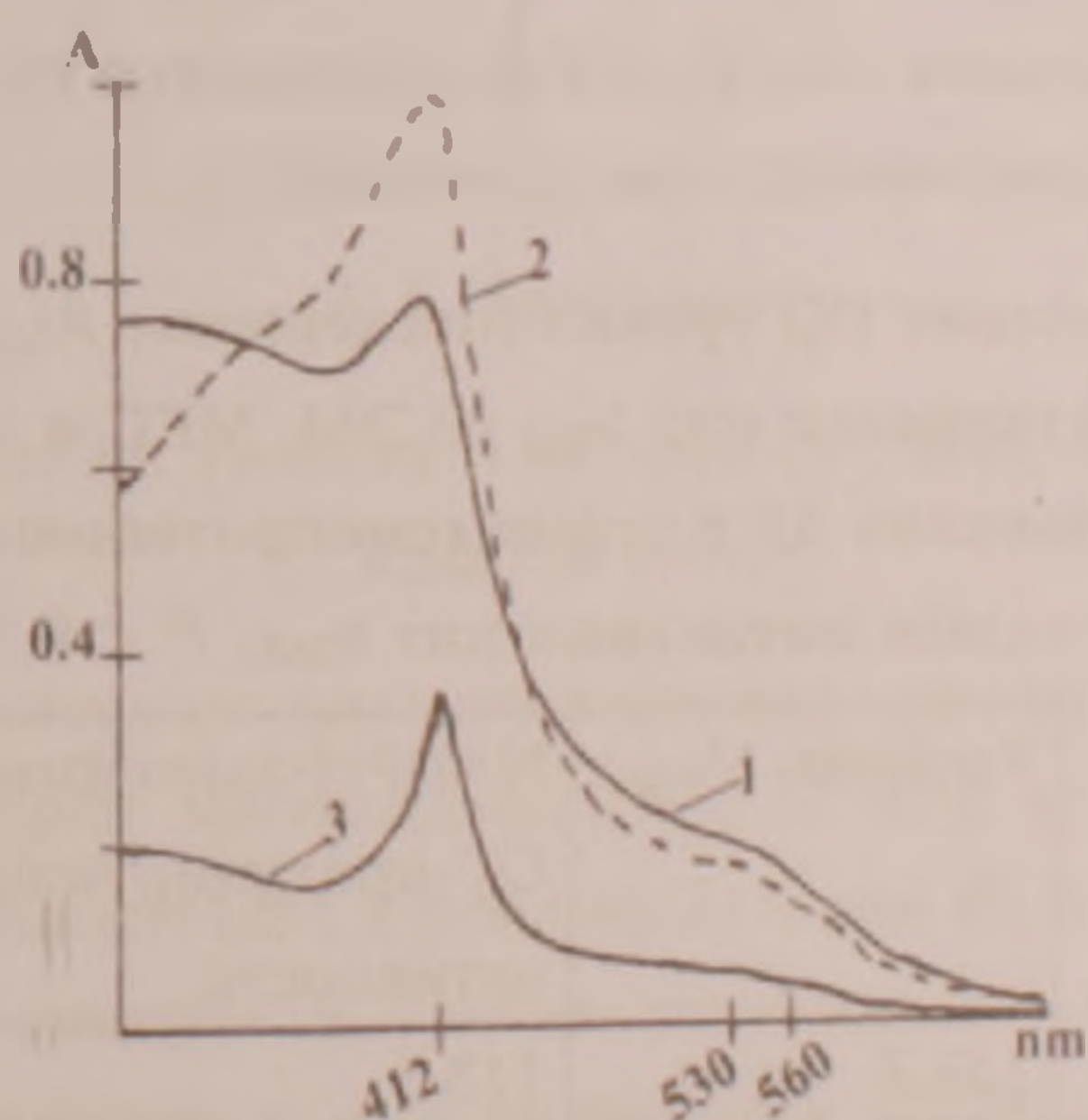


Рис. 2. Оптические спектры поглощения изоформ цит b_{558} кислого характера из МКС, ЭМ и экстрацеллюлярного цит b_{558} крыс после 24 ч инкубирования с ДР, диализа против воды и центрифугирования: 1 — для цит b_{558} МКС (10 мл); 2 — для цит b_{558} ЭМ (8.5 мл); 3 — для экстрацеллюлярного цит b_{558} (11 мл).

В первой серии экспериментов инкубирование ДР непосредственно с изоформами цит b_{558} в указанных условиях *in vitro* приводит к существенным

изменениям оптико-спектральных свойств изоформ цит b_{558} кислого характера из ЭМ и МКС, а также экстрацеллюлярной цит b_{558} (рис. 1). Эти изменения, в первую очередь, ощутимы в случае мембранных цит b_{558} (ЭМ и МКС). После удаления следов ДР путем диализа против воды и центрифугирования часть мембранных цит b_{558} переходит в денатурированное состояние и теряет растворимость. Оставшаяся растворимая часть мембранных цит b_{558} проявляет существенно отличающиеся от интактных цит b_{558} показатели (рис. 2). В отличие от мембранных цит b_{558} экстрацеллюлярный цит b_{558} более резистентен против деградирующих эффектов ДР. Форма спектра и интенсивность характерных поглощений при 530 и 560 нм не изменяются. Однако интенсивность поглощения Core (при 412 нм, в активном состоянии) снижается на $52.3 \pm 8.4\%$. В отличие от экстрацеллюлярной цит b_{558} оптические спектры поглощений мембранных цит b_{558} (из ЭМ и МКС) претерпевают существенные изменения после удаления следов ДР методом диализа против воды.

Интенсивность поглощений β -полосы (при 530 нм) и поглощение Core этих цит b_{558} резко снижаются, изменяется и форма спектров (рис. 2). Можно констатировать, что ДР пагубно действует на хромофорную группу мембранных цит b_{558} , в отличие от показателей экстрацеллюлярной цит b_{558} . Однако эти изменения не вызывают снижения NADPH-зависимой O_2^- -продуцирующей активности, она даже повышается (таблица), в отличие от ферриHb-восстанавливающей активности, которая снижается под влиянием ДР. В результате инкубации ДР с Cu, Zn-СОД и каталазой в приведенных условиях *in vitro* активность Cu, Zn-СОД снижается на $31.4 \pm 4.4\%$ ($P < 0.03$), а активность каталазы практически не изменяется.

Относительное изменение (%) уровня (поглощение A_{530}) NADPH-зависимой O_2^- -продуцирующей активности цит b_{558} из ЭМ, МКС и экстрацеллюлярной цит b_{558} после 24 ч инкубирования ДР с этими гемопротейнами, по сравнению с 100% показателями интактных цит b_{558} , $P < 0.05$, $n = 6$

Цит b_{558} из	Уровень (A_{530})	NADPH-зависимая O_2^- -продуцирующая активность	МетHb-восстанавливающая активность
ЭМ крыс	↓57.7	↑18.3	↓21.4
МКС крыс	↓42.5	↑10.9	↓18.9
Сыворотки крови крыс (экстрацеллюлярный цит b_{558})	0	↑12.3	↓10.1

Во второй серии экспериментов при инкубировании сыворотки крови крыс с ДР уровень NADPH-зависимой O_2^- -продуцирующей и ферриHb-

восстанавливающей активности экстрацеллюлярных цит b_{558} [11] существенным изменениям не подвергался. Незначительно менялась и O_2^- -продуцирующая активность супрола.

Таким образом, при инкубировании ДР (0.03 мг/мл) *in vitro* его действие на ключевые металлопротеины прооксидантной активности (изоформы цит b_{558}) из ЭМ, МКС, сыворотки крови (экстрацеллюлярный цит b_{558}) связано с необратимыми структурно-функциональными нарушениями (изменения формы и интенсивности поглощения оптических спектров), в первую очередь, мембранных цит b_{558} . При этом наблюдается некоторое повышение NADPH-зависимой O_2^- -продуцирующей и ферриHb-восстанавливающей активности цит b_{558} из ЭМ и МКС. Одновременно снижается и Cu, Zn-COD активность, однако O_2^- -продуцирующая активность супрола, каталазы и NADPH-зависимая O_2^- -продуцирующая и ферриHb-восстанавливающая активность экстрацеллюлярных цит b_{558} практически не меняются. Возможно, именно таким образом ДР изменяет окислительно-восстановительный статус и кислородный гомеостаз эритроцитов и клеток селезенки, вызывая нарушение их нормального функционирования. Этим путем ДР может способствовать гибели опухолевых клеток. Не исключена также его роль в нарушении функционирования и нормальных клеток (в частности эритроцитов и клеток селезенки) у больных с опухолями, из чего следует необходимость более осторожного выбора употребляемой дозы и периодичности его использования в клинике.

Институт биохимии им. Г.Х. Бунятына НАН РА

Л. Г. Тадевосян

Влияние доксорубина на уровень и активность металлопротеинов из тканей крыс *in vitro*

После инкубации изоформ кислого характера цитохрома b_{558} (цит b_{558}) (по 3 мл), полученных из мембран эритроцитов ($A_{530} = 0.8$), мембран клеток селезенки ($A_{530} = 0.8$), с доксорубином (ДР) в течение 24 ч при 4^0 , наблюдается значительное снижение оптических спектров и уровня мембранного цитохрома b_{558} при 412 нм. Эти изменения приводят к повышению (на 10-20%) NADPH-зависимой O_2^- -продуцирующей активности и снижению (10-20%) ферриHb-восстанавливающей активности цит b_{558} . Одновременно снижается (на 30-32%) и Cu, Zn-COD активность, однако O_2^- -продуцирующая активность супрола, активность каталазы и NADPH-зависимая O_2^- -продуцирующая и ферриHb-восстанавливающая активность экстрацеллюлярных цит b_{558} практически не изменяются.

Таким образом, ДР может влиять на свойства мембранных цит b_{558} , нарушая окислительно-восстановительный статус и кислородный гомеостаз эритроцитов.

L. Ն. Թադևոսյան

Դոքսոռուբինի ազդեցությունը առնետների հյուսվածքների մեմբրալապրոտեինների մակարդակների և ակտիվությունների վրա *in vitro*

Էրիթրոցիտների թաղանթներից ($A_{530} = 0.8$), փայծաղի բջջաթաղանթներից ($A_{530} = 0.8$) ստացված 3-ական մլ թթվային բնույթի ցիտոբրոմ (ցիտ) b_{558} իզոմերների և դոքսոռուբինի (ԴՌ) (0.03 մլ/մգ), 24 ժ 4⁰-ում ինկուբացիայից հետո 412 նմ-ում դիտվում է այդ թաղանթային ցիտ b_{558} օպտիկական կլանման սպեկտրների զգալի նվազում և մակարդակների իջեցում (ազդեցացման խթանման շնորհիվ մինչև 40-50%): Այդ փոփոխությունները հանգեցնում են ցիտ b_{558} NADPH-կախյալ O_2^- արտադրող ակտիվության 10-20%-ով բարձրացմանը և մեթՀբ վերականգնող ակտիվության 10-20%-ով նվազմանը: Այս պայմաններում ԴՌ-ն գործնականորեն չի փոխում արյան շիճուկից ստացված արտաբջջային ցիտ b_{558} մակարդակը, NADPH-կախյալ O_2^- արտադրող և մեթՀբ վերականգնող ակտիվությունը և օպտիկական կլանման սպեկտրի ձևը: ԴՌ-ի հետ ինկուբացումը չի հանգեցնում շիճուկից ստացված և O_2^- արտադրող լիպոպրոտեինի՝ սուպրոլի ակտիվության փոփոխմանը, չի փոխվում նաև կապտալազի ակտիվությունը, սակայն նվազում է (30-32 %) Cu, Zn/ՍՕԴ-ի ակտիվությունը:

Այսպիսով, ԴՌ կարող է փոփոխել թաղանթային ցիտ b_{558} հատկությունները՝ հանգեցնելով էրիթրոցիտների օքսիդավերականգնման կարգավիճակի և թթվածնային հոմեոստազի որոշակի շեղման:

L. H. Tadevosyan

The Influence of Doxorubicin on the Level and Activity of Rat Tissue Metalloproteins *in vitro*

After the incubation of doxorubicin (DR) (0.03 mg/ml) with 3 ml acidic isoforms of cytochrome b_{558} from erythrocytes membranes ($A_{530} = 0.8$), spleen cell membranes, ($A_{530} = 0.8$), during 24 h at 4⁰, 40-50% decrease of optical absorption spectrum intensity at 412 nm, (A_{530} nm) to (as a result of the aggregation) and 10-20% of ferrihemoglobin (ferriHb)-reducing activity as well as increase of NADPH dependly O_2^- -producing activity (10-20%) took place. In these conditions DR doesn't change the level of NADPH depending O_2^- producing and ferriHb reducing activities and the form of optical spectrum of extracellular cyt b_{558} (from blood serum). The O_2^- -producing activity of suprol (O_2^- -producing lipoprotein), as well as catalase activity are not changed, moreover in these conditions the Cu, Zn - SOD activity decreases to 30-32%. Thus, it is possible that DR can change the oxidation-reduction status of red blood cells and spleen cells.

Литература

1. Injac R., Strukelj B. - *Technol.Cancer Res.Treat.* 2008. V. 7(6). P. 497-516.
2. Che F.F., Liu Y., Xu C.G. - *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2010. V. 41(1). P. 24-28.
3. Liu Z., Song X.D., Xin Y., Wang X.J., Yu H., Bai Y.Y., Liu J.H., Zhang C.N., Hui R.T. - *Chin Med. J. (Engl).* 2009. V. 122(21). P. 2652-2656.
4. Kim E.J., Lim K.M., Kim K.Y., Bae O.N., Noh J.Y., Chung S.M., Shin S., Yun Y.P., Chung J.H. - *J. Thromb. Haemost.* 2009. V. 7(7). P. 1172-1183.
5. Feng Y.Q., Zuo X.L., Li R.F., Zhang K.J., Chen F., Xiao H. - *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi* 2008. V. 16(4). P. 790-793.
6. Mukhopadhyay P., Rajesh M., Batkai S., Kashiwaya Y., Hasko G., Liaudet L., Szabo C., Pacher P. - *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2009. V. 296(5) H1466-483
7. Hoffmann M., Schirmer M.A., Tzvetkov M.V., Kreuz M., Ziepert M., Wojnowski L., Kube D., Pfreundschuh M., Trumper L., Loeffler M., Brockmoller J. - *Cancer Res.* 2010. V. 70(6). P. 2328-2338.
8. Gulleron M., Marechal X., Montaigne D., Franczak J., Nevriere R., Lancel S. - *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2009. V. 388(4). P. 727-731.
9. Симомян Г.М., Симомян Р.М., Симомян М.А. Способ получения цитохромов типа b из клеточных компонентов. Лицензия изобретения Армпатента А2233. Ереван 2008.
10. Симомян М.А., Симомян Г.М., Симомян Р.М. Способ получения металлопротеинов. Лицензия изобрет. Армпатента 341, Ереван 1997.
11. Simonyan G.M., Simonyan R.M., Simonyan M.A. - *NAS RA Electronic J. of Natural Sciences* 2006. V. 2(7). P. 3-6.
12. Симомян Г.М., Симомян Р.М., Симомян М.А. - *Мед. наука Армении* 2005. Т. 45(2). P. 26-29.

БИОХИМИЯ

УДК 547.953+611.81+611.96+612.1

Академик К. Г. Карагезян¹, Г. А. Овеян², М. А. Бадалян², А. Г. Овеян³

Изменение фосфолипидного состава митохондриальной фракции
головного мозга и печени белых крыс в условиях
ганглиосимпатэктомии, ваготомии, солярэктомии

(Представлено 8/X 2010)

Ключевые слова: ганглиосимпатэктомия, ваготомия, солярэктомия, митохондриальная фракция, фосфолипиды, лизофосфатидилхолины, фосфолипаза А₂, фосфатидилхолиновый цикл

В современной медико-биологической науке особый интерес представляет выяснение молекулярных механизмов адаптационного действия вегетативной нервной системы (ВНС), и в частности ее периферических отделов, на субклеточные структуры клетки и организм в целом [1,2]. При этом большое значение приобретает изучение изменений качественного и количественного состава фосфолипидов (ФЛ) митохондриальной фракции головного мозга и печени при односторонней ганглиосимпатэктомии (ГСЭ – удаление правого верхнего шейного симпатического ганглия), двусторонней поддиафрагмальной ваготомии, солярэктомии (удаление солнечного сплетения) и сочетании двух последних на седьмые сутки после проведенных вмешательств с учетом наивысшей выраженности наблюдаемых отклонений.

Исследования проводились на 100 беспородных крысах-самцах массой 180-200 г. Удаление ганглия (с констатацией синдрома Клода Бернара-Горнера), поддиафрагмальную ваготомию, солярэктомию и их сочетание производили под легким эфирным наркозом. Крыс декапитировали через 7 суток под легким эфирным наркозом. Выделение митохондриальной фракции головного мозга и печени проводили методом дифференциального центрифугирования [3]. Экстракцию ФЛ осуществляли по Фолчу [4] в модификации Карагезяна [5], состоящей в получении обезвоженных ацетоновых

порошков исследуемого материала как важного условия для достижения максимально эффективного извлечения ФЛ из первоисточников, фракционирование их индивидуальных представителей – методом одномерной восходящей хроматографии в тонком слое силикагеля с использованием системы растворителей: хлороформ – метанол – аммиак в объемных соотношениях 65:35:5. Пятна ФЛ идентифицировали с помощью химически чистых свидетелей производства фирмы "Sigma" (США) в атмосфере, насыщенной парами йода. Минерализацию липидного фосфора проводили в среде концентрированных серной и азотной кислот [6], с последующим пересчетом его содержания в мкг на 1 мг сухого остатка митохондриальной фракции. Полученные данные были обработаны по методу Стьюдента и программе SPSS 12.0.

Таблица 1

Динамика количественных изменений индивидуальных фракций фосфолипидов (в мкг липидного фосфора/мг сухого остатка исследуемого материала) в митохондриальной фракции головного мозга белых крыс при односторонней ганглиосимпатэктомии (абсолютные количества $M \pm m$, % разницы от контроля, $n = 8$)

Фосфолипиды	Контроль (К)	Митохондрии правого полушария	% разницы от К	Митохондрии левого полушария	% разницы от К
ЛФХ	0.619 ± 0.004	$1.177 \pm 0.024^*$	+ 90.1	$0.942 \pm 0.016^*$	+ 52.2
ФХ	4.417 ± 0.032	$3.307 \pm 0.016^*$	-25.1	$3.552 \pm 0.031^*$	-19.6
ФЭА	3.155 ± 0.037	$2.085 \pm 0.024^*$	-33.9	$2.533 \pm 0.320^*$	-19.7
ФС	1.787 ± 0.024	$2.278 \pm 0.010^*$	+ 27.5	$2.155 \pm 0.040^*$	+ 20.6
СФМ	1.213 ± 0.037	$1.902 \pm 0.013^*$	+ 56.8	$1.723 \pm 0.024^*$	+ 42.0
МФИ	0.721 ± 0.004	$0.431 \pm 0.002^*$	-40.2	$0.513 \pm 0.004^*$	-28.8
ФК и КЛ	1.000 ± 0.005	$0.713 \pm 0.011^*$	-28.7	$1.178 \pm 0.018^*$	+ 17.8
СНФЛ	9.404 ± 0.108	$8.471 \pm 0.077^*$	-9.9	$8.750 \pm 0.098^{**}$	-7.0
СКФЛ	3.508 ± 0.033	3.422 ± 0.023	-2.5	$3.846 \pm 0.062^{**}$	+ 9.6
СФЛ	12.912 ± 0.141	$11.893 \pm 0.100^{**}$	-7.9	12.596 ± 0.160	-2.4
КФ СНФЛ/СКФЛ	2.68	2.48	-7.5	2.28	-14.9

Примечание: ЛФХ – лизофосфатидилхолины, ФХ – фосфатидилхолины, ФЭА – фосфатидилэтанолламины, ФС – фосфатидилсерины, СФМ – сфингомиелины, МФИ – монофосфоинозитиды, ФК и КЛ – фосфатидные кислоты и кардиолипины, СНФЛ – сумма монофосфоинозитидов, ФК и КЛ – фосфатидные кислоты и кардиолипины, СНФЛ – сумма нейтральных фосфолипидов, СКФЛ – сумма кислых фосфолипидов, СФЛ – сумма всех фосфолипидов, КФ СНФЛ/СКФЛ – коэффициент отношения суммы нейтральных к сумме кислых фосфолипидов, * – $p < 0.001$, ** – $p < 0.01$.

Таблица 2

Динамика количественных изменений индивидуальных фракций фосфолипидов (в мкг липидного фосфора/мг сухого остатка исследуемого материала) в митохондриальной фракции гепатоцитов белых крыс при двусторонней ваготомии, солярэктомии и их сочетании (абсолютные количества $M \pm m$, % разницы от контроля, $n=8$)

Фосфолипиды	Контроль (К)	Ваготомия	% разницы от К	Солярэктомия	% разницы от К	Сочетание	% разницы от К
ЛФХ	0.646 ± 0.02	$1.20 \pm 0.06^*$	+85.7	$1.00 \pm 0.04^*$	+55.8	$1.21 \pm 0.04^*$	+87.3
ФХ	2.43 ± 0.12	$1.31 \pm 0.10^*$	-46.0	$1.44 \pm 0.10^*$	-40.7	$1.53 \pm 0.10^*$	-37.0
ФЭА	1.47 ± 0.09	$1.176 \pm 0.05^{***}$	-20.0	$1.03 \pm 0.03^{**}$	-29.6	$1.12 \pm 0.03^{**}$	-23.8
ФС	1.04 ± 0.03	$0.88 \pm 0.05^{***}$	-15.5	1.15 ± 0.02	+10.5	$1.38 \pm 0.01^*$	+32.7
СФМ	1.09 ± 0.02	$0.855 \pm 0.02^*$	-21.6	$1.315 \pm 0.02^*$	+20.6	$1.58 \pm 0.01^{**}$	+44.9
МФИ	0.765 ± 0.02	$0.597 \pm 0.01^*$	-22.0	0.735 ± 0.01	-4.3	$0.44 \pm 0.01^*$	-42.4
ФК и КЛ	0.77 ± 0.01	$0.447 \pm 0.01^*$	-42.8	$0.421 \pm 0.01^*$	-45.3	$0.525 \pm 0.01^*$	-31.9
СНФЛ	5.653 ± 0.18	$4.597 \pm 0.15^{**}$	-19.4	$4.79 \pm 0.13^{**}$	-15.0	5.42 ± 0.12	-3.6
СКФЛ	2.586 ± 0.05	$1.923 \pm 0.14^*$	-25.6	$2.31 \pm 0.05^{**}$	-10.5	$2.35 \pm 0.03^*$	-9.1
СФЛ	8.238 ± 0.18	$6.518 \pm 0.17^*$	-21.3	$7.1 \pm 0.13^*$	-13.8	7.8 ± 0.13	-5.3
КФ СНФЛ/СКФЛ	2.19 ± 0.09	2.36 ± 0.06	+7.9	2.07 ± 0.06	+8.0	2.32 ± 0.05	+5.9

Примечание: ЛФХ - лизофосфатидилхолины, ФХ - фосфатидилхолины, ФЭА - фосфатидилэтаноламины, ФС - фосфатидилсерины, СФМ - сфингомиелины, МФИ - монофосфоинозитиды, ФК и КЛ - фосфатидные кислоты и кардиолипиды, СНФЛ - сумма нейтральных фосфолипидов, СКФЛ - сумма кислых фосфолипидов, СФЛ - сумма всех фосфолипидов, КФ СНФЛ/СКФЛ - коэффициент отношения суммы нейтральных к сумме кислых фосфолипидов, * - $p < 0.001$, ** - $p < 0.01$, *** - $p < 0.02$.

Результаты проведенных исследований, отраженные в табл. 1, показывают выраженные изменения содержания отдельных ФЛ на фоне недостоверного уменьшения содержания суммарных ФЛ, в частности, митохондриальной фракции эктомированного полушария головного мозга. Так, происходит заметное уменьшение содержания монофосфоинозитидов (МФИ), фосфатидилэтаноламинов (ФЭА), фосфатидных кислот и кардиолипинов (ФК и КЛ), фосфатидилхолинов (ФХ) (на 40.2, 33.9, 28.7 и 25.1% соответственно) и, напротив, увеличение количества лизофосфатидилхолинов (ЛФХ), сфингомиелинов (СФМ) и фосфатидилсеринов (ФС) (на 90.1, 56.8 и 27.5% соответственно). Такое резкое увеличение содержания ЛФХ, являющееся результатом повышения активности фосфолипазы A_2 , может стать причиной интенсификации процессов свободнорадикального окисления (СРО) липидов в результате ускорения процессов деацилирования, что находит свое подтверждение в уменьшении содержания ФХ (на 25.1%). Особый интерес представляет также изменение содержания ФК и КЛ, являющихся маркерными ФЛ митохондрий. В интактном полушарии эти изменения носят умеренный характер, а содержание ФК и КЛ, наоборот, достоверно возрастает (на 17.8%), что, возможно, имеет компенсаторный характер. Изменения в содержании индивидуальных ФЛ обоих полушарий головного мозга отражаются также на соотношении суммы нейтральных к сумме кислых фосфолипидов (СНФЛ/СКФЛ), что обусловлено разнонаправленными сдвигами содержания нейтральных и кислых ФЛ.

В табл. 2 отражены сдвиги содержания как тотальных, так и индивидуальных ФЛ митохондриальной фракции гепатоцитов при ваготомии, солярэктомии и их сочетании. Здесь особый интерес представляет, с одной стороны, значительное увеличение содержания ЛФХ (на 85.7, 55.8 и 87.3% соответственно), с другой — параллельное уменьшение ФХ (на 46.0, 40.7 и 37.0% соответственно), ФЭА (на 20.0, 29.6 и 23.8% соответственно) и в какой-то степени ФС при ваготомии (~ на 15.5%), тенденция к увеличению при солярэктомии (на 10.5%) и достоверное увеличение при их комбинации (на 32.7%). Эти данные свидетельствуют о расстройствах в нормальном функционировании фосфатидилхолинового цикла в изучаемых структурах, а также и процессов де- и рецилирования митохондриальных ФЛ [7,2], чреватых изменениями интенсивности процессов СРО и приводящих к подавлению активности мембраносвязанных липидзависимых ферментных систем [8,9], что может привести к расстройствам структурной организации и функциональной активности этих важнейших субклеточных элементов головного мозга и печени. Так, расстройства статуса ФЛ-ФЛ соотношений в митохондриальной фракции клеток мозга и печени чреваты резким

нарушением активности различных цитохромов, катализирующих электрон-транспортующие механизмы на уровне внутренних мембран этих образований [10,11]. А стимулирующая роль ФК и КЛ в функциональной активности Na^+, K^+ -АТФаз [12] оказывается несовершенной, поскольку содержание этих липидов в изучаемых экстремальных условиях заметно убывало. Заслуживает особого внимания и прослеженная при ваготомии и ГСЭ убыль содержания ФХ и ФЭА (на 46.0 и 20.0; 25.1 и 33.9% соответственно), отрицательно отражающаяся на активности пируватоксидазы и Mg^{2+} -АТФазы [13], и содержания ФК и КЛ (на 42.8 и 28.7% соответственно) – на функциональное состояние сукцинатдегидрогеназы, NADH-дегидрогеназы [14] и глутаматдегидрогеназы, что в конечном счете может привести к разному извращению статуса клеточной активности в целом. Кроме того, меняются СНФЛ, СКФЛ, коэффициент СНФЛ/СКФЛ и содержание тотальных ФЛ в целом также при ваготмии, солярэктомии и их сочетании. Данные по изменению содержания СФМ, в частности, определенное уменьшение их количества при ваготмии (на 21.6%) и достоверное увеличение при солярэктомии и ее сочетании с ваготмией (на 20.6 и 44.9% соответственно) и ГСЭ (на 56.8%) носит компенсаторный характер и может играть определенную роль в реорганизации митохондриальных мембран.

Таким образом, при изучаемых экстремальных состояниях имеют место глубокие изменения структурных единиц митохондрий мозга и печени, чреватые последующими осложнениями, в частности, деструкцией митохондриальных мембран. Эти изменения свидетельствуют также о важной роли ВНС, особенно ее периферических отделов в регуляции нормальной жизнедеятельности субклеточных структур, клеток, органов и организма в целом [1,2,15].

¹ Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии НАН РА

² Институт биохимии им. Г.Х. Бунятыана НАН РА

³ Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци

Академик К. Г. Карагезян, Г. А. Овеян, М. А. Бадалян, А. Г. Овеян

Изменение фосфолипидного состава митохондриальной фракции головного мозга и печени белых крыс в условиях ганглиосимпатэктомии, ваготомии, соларэктомии

Показаны значительные изменения качественного и количественного состава фосфолипидов митохондриальной фракции клеток головного мозга и печени белых крыс в условиях ганглиосимпатэктомии, ваготомии, соларэктомии и при их сочетании, свидетельствующие о серьезных расстройствах в структурной организации и функциональной активности вышеуказанных субклеточных структур.

Ակադեմիկոս Կ. Գ. Ղարազյոզյան, Գ. Ա. Նովեյան, Մ. Ա. Բադալյան, Ա. Գ. Նովեյան

Սպիտակ առնետների գլխուղեղի եւ լյարդի միտոքոնդրիումային ֆրակցիաների ֆոսֆոլիպիդային կազմի փոփոխությունները գանգլիոսիմպաթեկտոմիայի, վագոտոմիայի, սոլարեկտոմիայի պայմաններում

Ցույց են տրված սպիտակ առնետների գլխուղեղի եւ լյարդի բջիջների միտոքոնդրիումային ֆրակցիաների ֆոսֆոլիպիդների որակական եւ քանակական կազմի զգալի փոփոխություններ գանգլիոսիմպաթեկտոմիայի, վագոտոմիայի, սոլարեկտոմիայի եւ դրանց զուգակցման պայմաններում՝ վկայելով վերոնշյալ ենթաբջջային գոյացությունների կառուցվածքային կազմալուծման եւ ֆունկցիոնալ ակտիվության լուրջ տեղաշարժերի մասին:

Academician K. G. Karageuzyan, G. A. Hoveyan, M. A. Badalyan, A. G. Hoveyan

Changes of Phospholipids Composition of White Rat Brain and Liver Mitochondrial Fractions under Conditions of Gangliosympathectomy, Vagotomy, Solarectomy

The obtained data have shown the considerable changes in the qualitative and quantitative composition of phospholipids in white rat brain and liver cells mitochondrial fractions under conditions of gangliosympathectomy, vagotomy, solarectomy and their combination, testifying serious disturbances in structural organization and functional activity of above mentioned subcellular structures.

Литература

1. Hoveyan G.A. - Neurochemistry (Russia). 2002. V. 19. N1. P. 66-69.
2. Badalyan M.A., Hoveyan G.A. Sukiasyan L.M. et al. - Neurochemistry (Russia). 2002. V. 19. N1. P. 70-74.

3. Прохорова М.И. В кн.: Методы биохимических исследований. Липидный и энергетический обмен. Учебное пособие. 1982. С. 29-43.
4. Folch J., Lees M., Sloane-Stane G. - J. Biol. Chem. 1957. V. 226. P. 497-509.
5. Карагезян К.Г. В кн.: Фосфолипиды и их роль в жизнедеятельности организма. Ереван, Айастан. 1972. 267 с.
6. Ames B.N. - Meth. Enzymol. 1966. V. 8. P. 115-118.
7. Steven L., Pelech A., Vence E. - Trends Biochem. Sci. 1989. V. 14. N1. P. 28-30.
8. Бурлакова Е.Б., Архипова Г.А., Голощапов А.Н. и др. В кн.: Биоантиокислители в регуляции метаболизма в норме и патологии. М. Наука. 1982. С. 74-83.
9. Melkonyan M.M., Karageuzyan K.G., Hoveyan G.A. et al. - J. Neurochemistry. 1997. P. 761-764.
10. Крепс Е.М. В кн.: Липиды клеточных мембран. Л. Наука. 1981. 330 с.
11. Teclebran H., Jacobssonborin A., Brunk U., Dallner G. - BBA-Lipid Lip Med 1995. V. 1256. N2. P. 157-163.
12. Coleman R. - Biochim. et Biophys. acta. 1973. V. 300. N1. P. 1-30.
13. Peter H.W., Wiese F., Grasyński K. - J. Develop. Biol. 1975. V. 46. N2. P. 439-445.
14. Brierley G.P., Morola A.J. - Biochim. et Biophys. acta. 1962. V. 64. P. 205-217.
15. Karageuzyan K.G., Hoveyan G.A., Kevorkian G.A., Hoveyan A.G. - Reports of NAS RA. 2010. V. 110. N3. P. 285-290.

БИОХИМИЯ

УДК 577.1 + 577.15 + 547.953.61

П. А. Казарян^{1,3}, С. С. Дагбашян¹, А. А. Галоян²

Мембранные аспекты патогенеза и терапии лимфопролиферативных заболеваний

(Представлено 27/X 2010)

Ключевые слова: лейкозы, лимфопролиферативные заболевания, мембранные белки, АТФазы, фосфолипиды

Для оценки функциональной активности тканевых клеток при различных патологических состояниях вполне обоснованную информацию дает исследование структурно-функциональной организации биомембран. Нарушение физиологического состояния клетки сопровождается определенными изменениями в липидном спектре биомембран, приводящими к изменениям метаболизма белков мембран. Вместе с тем увеличение числа лимфопролиферативных заболеваний (ЛПФЗ) диктует необходимость более глубокого изучения биохимических механизмов нарушенных метаболических процессов и разработки методов терапии [1-3].

В настоящей статье исследованы особенности изменений белковых и липидных компонентов биомембран, деятельность фосфоинозитидной сигнальной системы и некоторых мембраносвязанных ферментов, а также мембранные аспекты патогенеза ЛПФЗ и их осложнений и разработка информативных критериев прогнозирования, диагностики и оценки эффективности проводимой терапии.

Материал и методы. Изучали кровь 52 больных ЛПФЗ, в частности пациентов с острым лимфолейкозом (ОЛЛ), хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ), лимфогранулематозом (ЛГМ), множественной миеломой и лимфомами.

Для выделения мембранных эритроцитов к 4.5 мл крови добавляли 0.5 мл 1.05% раствора оксалата натрия, перемешивали и центрифугировали при 1000

g (15 мин). Осадок (эритроцитарная масса) дважды промывали изотоническим раствором NaCl и центрифугировали. Отмытую эритроцитарную массу суспендировали в буферном растворе, содержащем 0.01 М NaHCO₃ и 0.003 М NaCl с ЭДТА (1:5) и центрифугировали 40 мин при 12000 g на центрифуге К-24. Осадок дважды промывали с последующим центрифугированием при 12000 g. Процедуру повторяли еще 2 раза в трис-HCl буфере [4]. Лимфоциты получали из цельной крови в градиенте свежеприготовленного раствора фиколла – верографина (1 часть 32.8% верографина и 2.4 части 8% водного раствора фиколла – 400, d = 1.076-1.077). Лимфоциты осаждали и суспендировали ($10^5 - 10^6$ клеток/мл) в минимальной основной среде Игла (pH = 7.4).

В мембранах эритроцитов и лимфоцитов крови больных исследовали состояние компонентов фосфоинозитидной сигнальной системы, индивидуальных фосфолипидов (ФЛ) и их соотношений, адениловой системы, активность фосфолипазы A₂, Na/K-, Ca- и Mg-АТФаз, а также 5'-нуклеотидазы (5'-НТ). Фракционирование индивидуальных фосфолипидов осуществляли методом тонкослойной хроматографии [5] в модификации П.А.Казаряна [6] на закрепленном слое силикагеля марки ЛС 5/40 мк (ЧССР). Определение активности фосфолипазы A₂ проводили в лимфоцитах и эритроцитарных мембранах спектрофотометрическим методом [1] в модификации П.А. Казаряна [6].

Фракционирование адениловых нуклеотидов осуществляли методом тонкослойной хроматографии [6] на закрепленном слое силикагеля марки ЛС 5/40 мк (ЧССР). Идентификацию нуклеотидов производили с помощью свидетелей (стандартов), а затем в каждой фракции определяли количество неорганического фосфора [8]. Количество нуклеотидов рассчитывали по формуле с использованием коэффициентов молярных экстинкций Аткинсона [9]. Активность АТФаз определяли по модифицированному методу Ху и соавт. [10], основанному на регистрации прироста неорганического фосфора в среде в ходе АТФазной реакции, активность 5'-НТ – по методу Музбека и соавт. [11]. Фракционирование компонентов фосфоинозитидного цикла проводили методом тонкослойной хроматографии [12] на закрепленном слое силикагеля марки ЛС 5/40 мк в системе хлороформ:метанол:аммиак. Экстракцию и разделение фосфатидной кислоты проводили также методом тонкослойной хроматографии [5] в модификации П.А.Казаряна [6].

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью критериев достоверности и различий Фишера – Стьюдента.

Результаты и обсуждение. Результаты проведенных исследований свидетельствуют об особенностях изменений липид-липидных соотношений в мембранах эритроцитов (рис. 1) и лимфоцитов крови больных ЛПФЗ,

что проявляется в значительном изменении качественного и количественного состава почти всех классов мембранных фосфолипидов (ФЛ) и их соотношений.

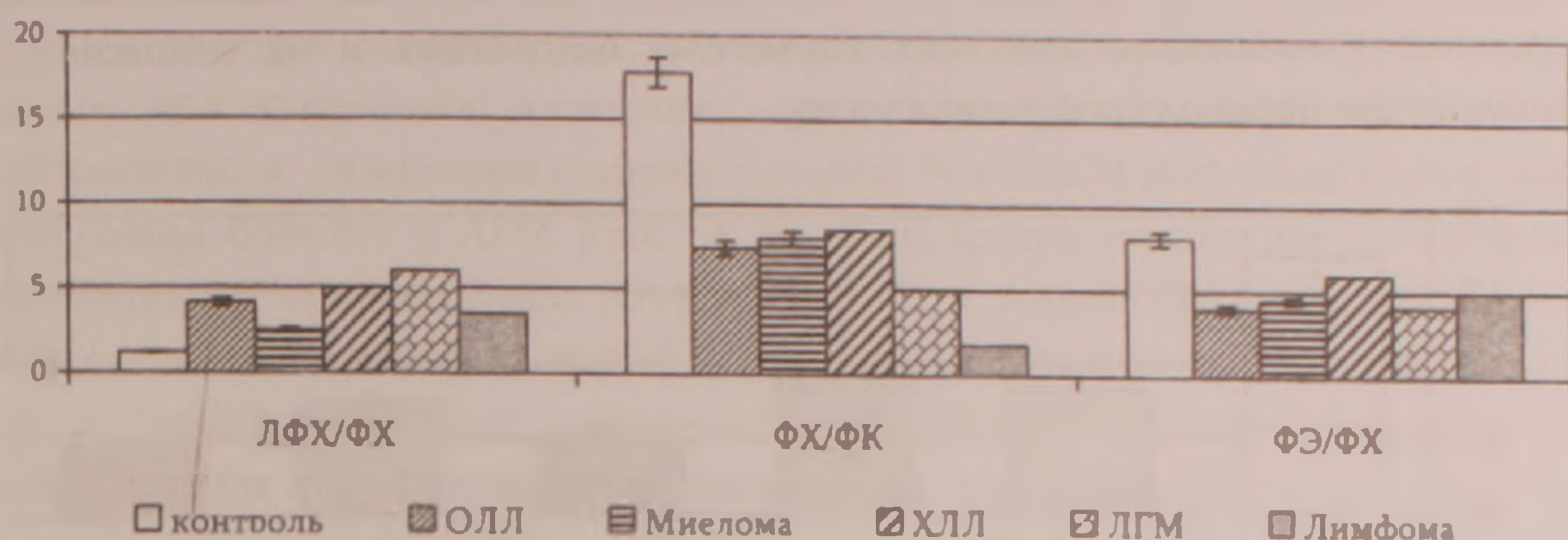


Рис. 1. Изменение коэффициентов ФЛ/ФЛ соотношений в мембранах эритроцитов крови при ЛПФЗ

Примечательно, что во всех изученных нозологиях ЛПФЗ как в эритроцитарных, так и лимфоцитарных мембранах резко повышается уровень цитотоксичных и мембранолитических лизофосфатидилхолинов (ЛФХ), а также коэффициент соотношения ЛФХ/фосфатидилхолины (ФХ) ($p < 0.001$), что указывает на преобладание процессов деградации глицерофосфолипидов. Эти изменения наиболее выражены при лимфомах, ХЛЛ и ОЛЛ.

В лимфоцитах крови больных неходжкинскими лимфомами коэффициент ЛФХ/ФХ повышается семикратно (7.5 против контрольных 1.0). При этом в мембранах эритроцитов и лимфоцитов резко ($p < 0.001$) снижается коэффициент соотношения ФХ/фосфатидная кислота (ФК), что свидетельствует о подавлении процессов фосфатидогенеза, наиболее выраженном при лимфомах и ЛГМ.

Резкое (многократное) снижение коэффициента соотношения ФХ/ФК в мембранах эритроцитов и лимфоцитов крови больных ЛПФЗ обусловлено значительным уменьшением содержания ФХ и накоплением промежуточных продуктов липогенеза, в частности, основных промежуточных продуктов метаболизма фосфатидов-глицеридов.

Исследование коэффициента соотношения фосфатидилэтаноламины (ФЭ)/ФХ, позволяющего судить о состоянии процессов их взаимопревращений и изменениях микровязкости липидного бислоя в эритроцитарных и лимфоцитарных мембранах при ЛПФЗ, выявило статистически достоверное снижение его при всех изученных нозологиях крови.

Исследование уровня компонентов адениловой системы выявило значительное снижение уровня АТФ в эритроцитах и лимфоцитах крови на фоне повышения ($p < 0.01$) содержания аденозинмонофосфата (АМФ) и аденозиндифосфата (АДФ). Примечательно, что картина изменений адениловых нуклеотидов при всех изученных патологиях и их осложнениях аналогична предыдущим показателям.

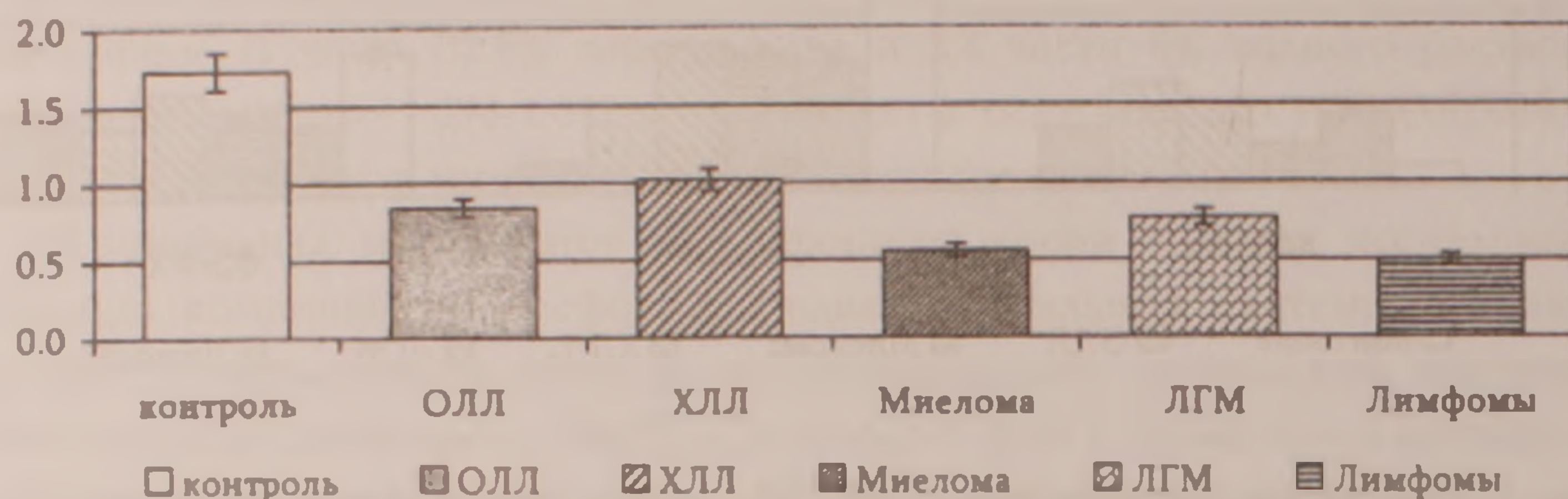


Рис. 2. Изменение активности 5'-НТ в эритроцитах крови при ЛПФЗ

Нет сомнений, что в основе выявленных изменений лежит развивающаяся при этом гипоксия с усилением анаэробного окисления углеводов и подавлением процессов окислительного фосфорилирования. Нам представляется, что статистически достоверное снижение уровня основного энергетического субстрата – АТФ может привести к развитию энергетического криза, что было доказано в наших предыдущих исследованиях [14]. Накопление же содержания АДФ и АМФ указывает на нарушение метаболизма этих важнейших соединений, в частности, биосинтеза цАМФ, вторичного мессенджера аденилатциклазной сигнальной системы.

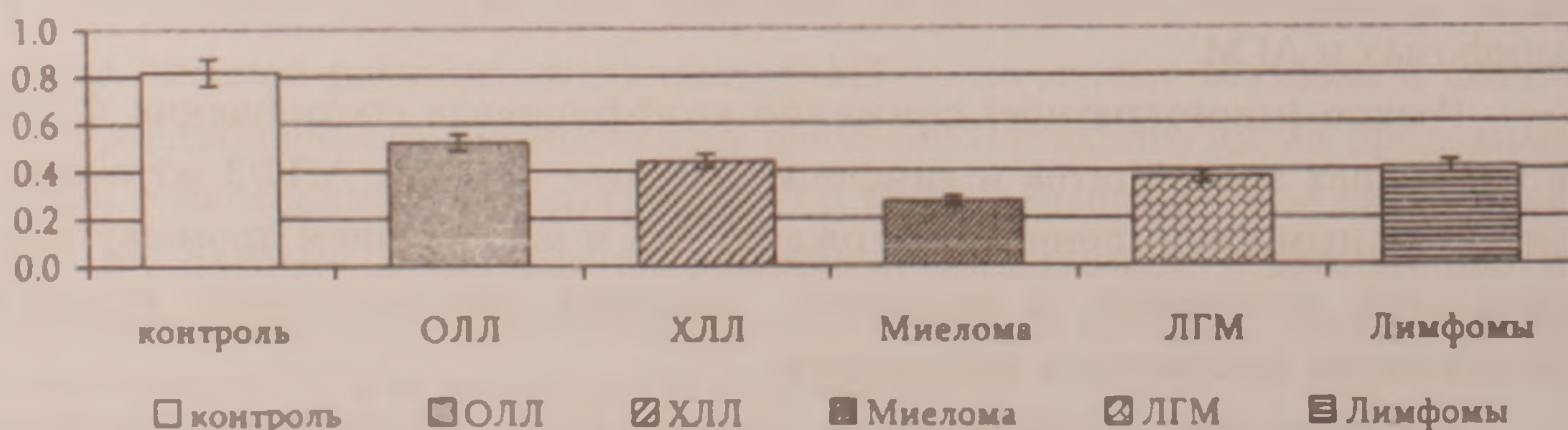


Рис. 3. Изменение активности 5'-НТ в лимфоцитах крови при ЛПФЗ

В условиях патологии наблюдается также значительное ($p < 0.01$) изменение активности маркерного фермента 5'-НТ как в эритроцитах, так и

лимфоцитах крови (рис. 2, 3). Подавление активности 5'-НТ в эритроцитах крови наиболее выражено при множественной миеломе и лимфомах, а в лимфоцитах наблюдается подавление активности фермента при миеломной болезни и ЛГМ.

Интересные закономерности выявлены в отношении ион-транспортных систем при указанных состояниях организма. В условиях патологии в эритроцитах и лимфоцитах крови уровень Na/K-АТФазы повышается при миеломной болезни и ЛГМ (рис. 4, 5). При других нозологиях он заметно ингибирован, особенно при ХЛЛ и ОЛЛ. Эти изменения сопровождаются также изменением Mg- и общей АТФазной активности как в эритроцитах, так и лимфоцитах крови. Активность Mg-АТФазы в эритроцитах заметно возрастает (за исключением у больных ОЛЛ).



Рис. 4. Изменение активности АТФаз в эритроцитах крови при ЛПФЗ

Несколько иная картина наблюдается в лимфоцитах крови больных ЛПФЗ. Так, при миеломе и ХЛЛ отмечается повышение активности фермента. При других нозологиях, особенно при ОЛЛ и ЛГМ, она значительно ($p < 0.01$) подавляется.

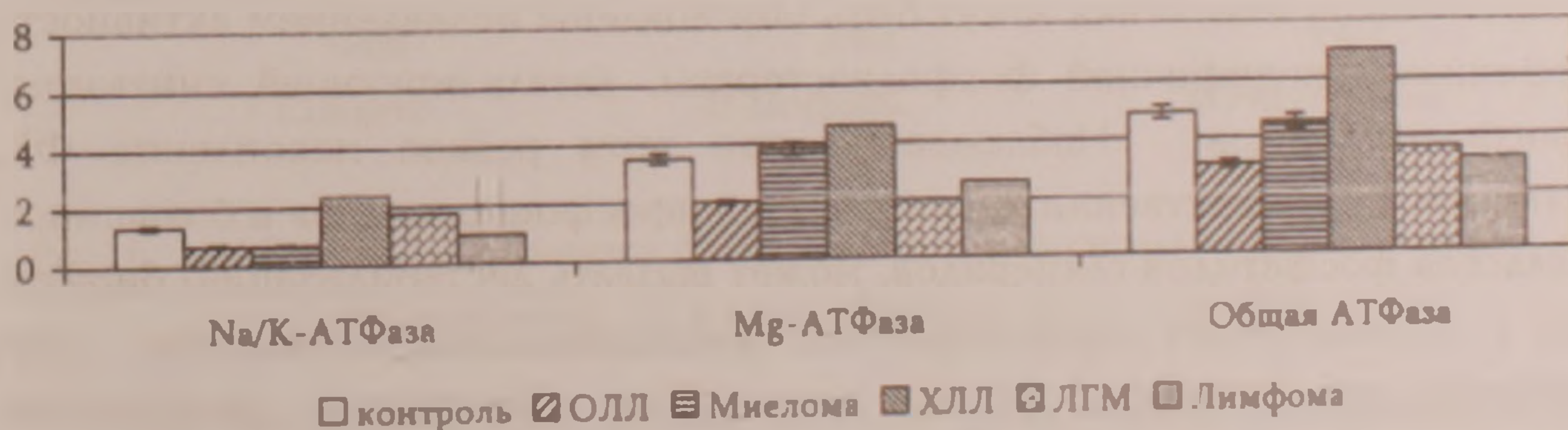


Рис. 5. Изменение активности АТФаз в лимфоцитах крови при ЛПФЗ

Вышеизложенное позволяет заключить, что ЛПФЗ характеризуются существенными нарушениями как липидных, так и белковых компонентов

биомембран, что несомненно указывает на информативность определения указанных показателей при оценке метаболических и, возможно, патогенетических нарушений.

Для выяснения биохимических механизмов нарушения процессов метаболизма мембранных липидов была исследована активность фосфолипазы A_2 в эритроцитах и лимфоцитах крови обследованных больных. Установлено резкое усиление деятельности этого фермента при всех нозологических формах. Эти изменения в эритроцитах наиболее выражены при ОЛЛ и лимфомах, а в лимфоцитах — при ОЛЛ и ЛГМ. Полученные данные в условиях патологии согласуются с приведенными выше данными о резком увеличении содержания цитотоксичных ЛФХ и уменьшении уровня ФХ. Изменения активности фосфолипазы A_2 , запускающей "каскад" реакций арахидоновой кислоты с образованием простагландинов — медиаторов воспаления, указывают на углубление воспалительных процессов.

Особый интерес представляют результаты последующего изучения состояния компонентов фосфоинозитидного цикла при ХЛЛ. Выявилось значительное изменение содержания как полифосфоинозитидов, так и фосфатидной кислоты в мембранах эритроцитов крови при изучаемой патологии.

Относительное содержание монофосфоинозитидов (ФИ) в мембранах эритроцитов крови больных резко (более чем двукратно) возрастает по сравнению с этим показателем у здоровых. Уровень фосфоинозитид-4-фосфата (ФИ-4-Ф) и фосфатидилинозитид-4,5-дифосфата (ФИ-4,5-Ф) при этом статистически достоверно понижается. При этом наблюдается накопление фосфатидной кислоты (ФК).

Таким образом, хронический лимфолейкоз приводит к значительному нарушению метаболизма фосфоинозитидов, что подтверждается статистически достоверными ($p < 0.001$) изменениями. Обнаруженные количественные и качественные изменения могут быть обусловлены подавлением активности фосфоинозидспецифичной фосфодиэстеразы, катализирующей синтез полифосфоинозитидов. Наблюдаемое при этом резкое накопление ФК, являющейся предшественником синтеза полифосфоинозитидов и большинства классов фосфатидов-глицеридов, может вызвать дестабилизацию биомембран с последующим нарушением их функциональной активности. Нет сомнений, что изменение уровня важнейших компонентов фосфоинозитидного цикла может привести к подавлению функциональной активности биомембран, тем самым оказывая влияние на защитные механизмы иммунной системы.

Обобщая вышеизложенное, можно прийти к заключению, что изучаемые

биохимические показатели, в частности липид-липидные соотношения, активность фосфолипазы A_2 , Na/K- и Mg-АТФаз, содержание адениновых нуклеотидов, а также компонентов фосфоинозитидной сигнальной системы, могут быть использованы в качестве информативных тестов для прогнозирования и оценки степени тяжести исследуемых заболеваний [13, 14].

Из вышеизложенного следует также, что ЛПФЗ характеризуются существенным нарушением метаболизма липидных и белковых компонентов мембран как эритроцитов, так и лимфоцитов крови. Как показывают результаты наших предыдущих исследований, существующие в настоящее время методы химиотерапии не приводят к заметной нормализации качественного и количественного состава липидных и ионтранспортных ферментных систем, как и некоторых маркерных белков мембранных структур, а следовательно, и стабилизации биомембран и в целом их функциональной активности [14].

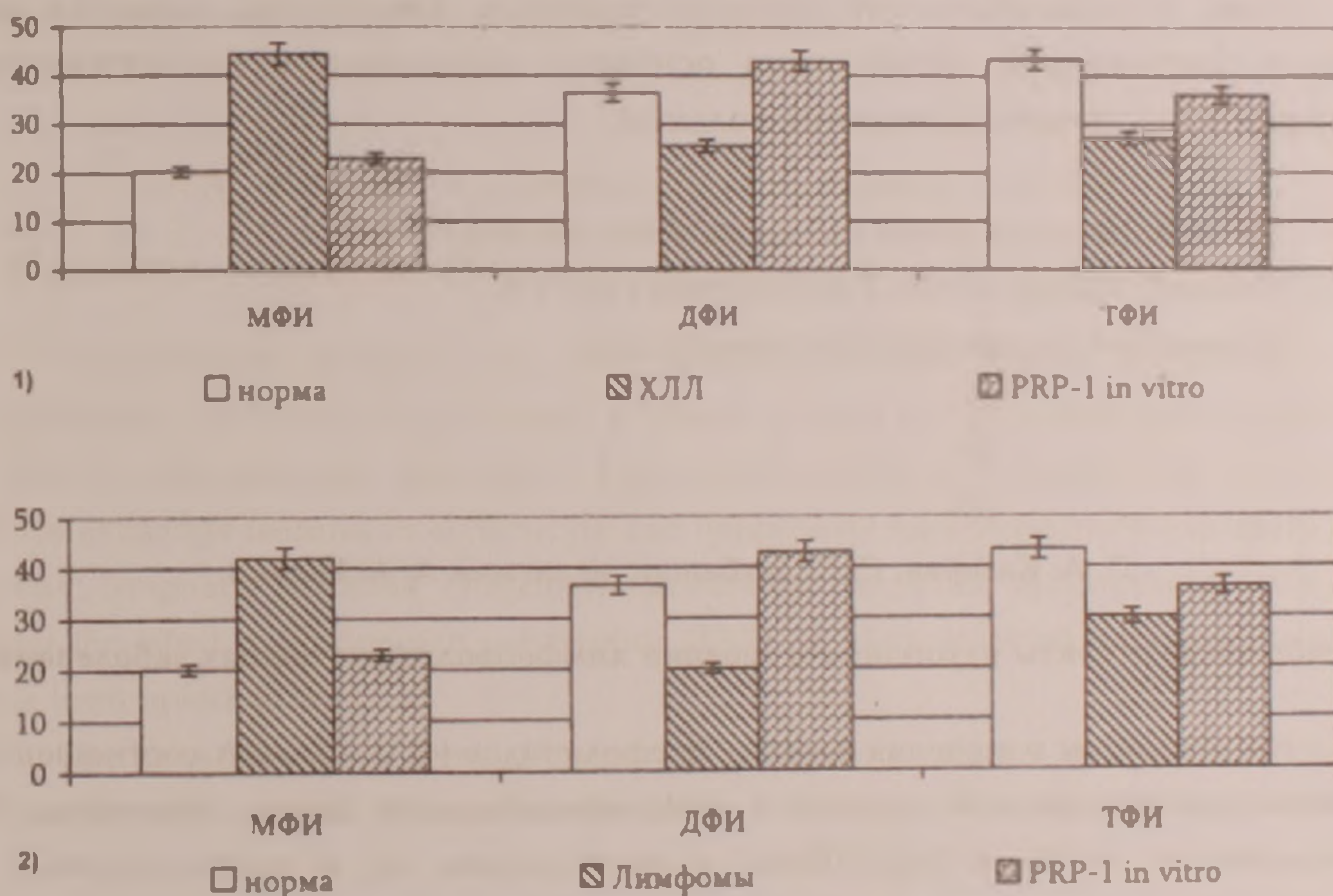


Рис 6. Изменения компонентов фосфоинозитидной сигнальной системы при ХЛЛ (1), лимфомах (2) и после применения *in vitro* PRP-1

Для лечения ЛПФЗ особый интерес представляют полученные акад. А.А. Галояном и сотр. новые цитокины мозга, в частности галармин, расшифровка их первичной структуры [17]. Нами *in vitro* изучалось состояние липидных и белковых компонентов биомембран у онкогематологических больных после применения природного препарата — гипоталамического

богатого пролином полипептида (PRP-1), выделенного акад. А.А.Галояном из головного мозга животных (рис. 6).

Выявлено, что препарат оказывает положительный эффект как регулятор метаболизма основных классов мембранных липидов, в частности фосфолипидов, и деятельности ион-транспортных систем (Na/K- и Mg-АТФаз, а также общей АТФазной активности). Так, PRP-1 в условиях *in vitro* приводит к почти полной нормализации компонентов фосфоинозитидной сигнальной системы, в частности МФИ, ДФИ и ТФИ, как в мембранах эритроцитов, так и в лимфоцитах крови больных ХЛЛ. Примечательно, что в эритроцитах и лимфоцитах крови обследованных больных наблюдается также нормализация относительного содержания всех классов мембранных фосфолипидов, уровня ПОЛ и активности фосфолипазы A_2 . Аналогичная картина имеет место и в деятельности основных показателей ион-транспортных систем в мембранных структурах клеток крови как при ХЛЛ, так и при лимфомах.

Итак, гипоталамический богатый пролином полипептид является активным регулятором метаболизма основных компонентов биологических мембран у онкогематологических больных.

¹Гематологический центр им. проф. Р.Еоляна МЗ РА

²Институт биохимии им. Г.Х. Бунятына НАН РА

³Ереванский государственный университет

П. А. Казарян, С. С. Дагбашян, академик А. А. Галоян

Мембранные аспекты патогенеза и терапии лимфопролиферативных заболеваний

Исследованы изменения спектра фосфолипидов (ФЛ), ФЛ/ФЛ соотношений, компонентов адениновой системы и фосфоинозитидного цикла, активности 5'-нуклеотидазы, Na/K- и Mg-АТФазы и фосфолипазы A_2 в эритроцитарных и лимфоцитарных мембранах при лимфопролиферативных заболеваниях.

Установлено, что онкогематологические заболевания характеризуются существенным нарушением метаболизма липидных и белковых компонентов мембран как эритроцитов, так и лимфоцитов крови. Показано, что природный гипоталамический богатый пролином полипептид (PRP-1) оказывает положительный эффект как регулятор метаболизма основных классов мембранных липидов и деятельности ион-транспортных систем.

Պ. Ա. Ղազարյան, Ս. Ս. Դաղբաշյան, ակադեմիկոս Ա. Ա. Գալոյան

Լիմֆոպրոլիֆերատիվ հիվանդությունների ախտաճնության և թերապիայի
թաղանթային ասպեկտները

Ուսումնասիրվել են ֆոսֆոլիպիդային կազմի, նրանց հարաբերակցության գործակիցների, ադենինային համակարգի բաղադրամասերի, 5'-նուկլեոտիդազայի, Na/K-ԱԵՖազայի, Mg-ԱԵՖազայի, ԱԵՖազային ընդհանուր ակտիվության և ֆոսֆոլիպազա Ա₂ ակտիվության, ինչպես նաև մոնոֆոսֆո-, դիֆոսֆո-, եռֆոսֆոինոզիտիդների և ֆոսֆատիդային թթուների պարունակության փոփոխությունների առանձնահատկությունները էրիթրոցիտների և լիմֆոցիտների թաղանթներում սուր և քրոնիկական լիմֆոլեյկոզների, լիմֆոգրանուլոցիտոզի, լիմֆոմաների և միելոմաների ժամանակ և հիպոթալամուսից անջատված պրոլինով հարուստ պոլիպեպտիդի (PRP-1) in vitro ազդեցության ներքո:

Հաստատված է, որ ուսումնասիրված կենսաքիմիական ցուցանիշները կարող են օգտագործվել ինչպես լիմֆոպրոլիֆերատիվ հիվանդությունների կանխորոշման, այնպես էլ բուժման արդյունավետության գնահատման նպատակով:

P. A. Ghazaryan, S. S. Daghbashyan, academician A. A. Galoyan

Membranous Aspects of Pathogenesis and Therapy at Lymphoproliferative Diseases

Phospholipids fractions and their relations, adenine system components, 5'-nucleotidase, Na/K and Mg-ATPhase, ATPhase general and phospholipase A₂ activity, as well as monophospho- diphospho-, triphosphoinositides and phosphatides acids' substance exchange features in erythrocyte and lymphocyte membrane in critical/sharp and chronic lymphatic leukemia, lymphogranulomatosis, lymphoma and myeloma cases and under the effect of proline rich polypeptide (PRP1) in vitro extracted from hypothalamus have been investigated.

The investigated biochemical indicators are proven to be used not only in diagnosis of lymphoproliferative illnesses but also in the evaluation of treatment effectiveness.

Литература

1. Воробьев А.И., Яхина Е.И., Самойлова Р.С. - Тер. архив. 1995. Т. 67. N7. С. 3-7.
2. Воробьев А.И., Горелов В.Г., Городецкий В.М., Шулутко Е.М. Критические состояния при гемобластозах (типичные формы и выживаемость в условиях отделения реанимации). Печень при гемобластозах. Новосибирск. 1999. 414 с.
3. Воробьев А.И., Кременецкая А.М., Лорие Ю.Ю., Харазишвили Д.В., Шкловский-Коргу Н.Е. - Тер. архив. 2000. N 7. С. 9-13.

4. *Limber G.K., Davies R.F., Bakerman S.* - Blood. 1970. V. 36. P. 111.
5. Хроматография в тонких слоях (под ред. Штала Э.). М. 1965. 508 с.
6. *Казарян П.А., Элоян Д.В.* Хроматографические методы (распределительный и адсорбционный). М. Изд. ЦОЛИУВ. 1982. 28 с.
7. *Grassl M., Moeliring H.* - Anal. Chem. 1969. Bd. 243. S. 416-423.
8. *Светашев В. И.* Микротехника анализа липидов и ее использование. Автореф. канд. дис. Владивосток. 1973. 79 с.
9. *Atkinson D.E.* In: Cellular energy metabolism. Ist Regulation Academic. Press 1977. V. 15. P. 26-29.
10. *Hu Y-K., Eisses J.F., Kaplan J.H.* - J. Biol. Chem. 2000. V. 275. P. 30734-30739.
11. *Muszbek L., Szabo T., Fesus L.* - Analyt. Biochem. 1977. V. 77. P. 286-288.
12. *Зубер В.А.* Методы биохимических исследований. Л. 1982. 75 с.
13. *Daghbashyan S.S., Pepanyan A.A., Ghazaryan P.A., Asoyan A.H.* In: 15th Congress of the European Hematology Association. June 10-13. 2010. Barcelona. Abstr. 1372.
14. *Ghazaryan P.A., Daghbashyan S.S., Asoyan A.H., Pepanyan A.A. et al.* In: 33rd World Congress of the International Society of Hematology. Jerusalem, Israel, 2010. Abstr. A-228-0006-00462.
15. *Galoyan A.A.* Brain Neurosecretory Cytokines: Immune Response and Neuronal Survival. Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York, 2004. 188 p.
16. *Galoyan A.A.* Biochemistry of Novel Cardioactive Hormones and Immunomodulators of the Functional System Neurosecretory Hypothalamus - Endocrine Heart. Moscow. Nauka Publ. 1997. 240 p.
17. *Lajtha A.* Handbook of neurochemistry and molecular neurobiology (Ed. Galoyan A.A., Besedovsky H.). Neuroimmunology, Springer, 3rd Edition. 2009.

БИОХИМИЯ

УДК 577.15 27 277:612.8.015

А. А. Дургарян

Исследование прямого антибактериального воздействия галармина и его аналогов на грам-положительные и грам-отрицательные микроорганизмы в условиях *in vitro*

(Представлено академиком А.А. Галояном 29/XII 2010)

Ключевые слова: богатые пролином полипептиды, грам-положительные и грам-отрицательные микроорганизмы, антибактериальный тест *in vitro*

Введение. Для познания центральных нейрогуморальных механизмов регуляции всей иммунной системы, и в частности генеза, дифференциации, пролиферации и мобилизации клеток костного мозга в кровь большое значение имеют выявленные новые иммуномодуляторы мозга — богатые пролином полипептиды (ПБП), продуцируемые нейросекреторными клетками гипоталамуса и установление их химической структуры [1-5]. ПБП (галармин) состоящий из 15 аминокислотных остатков, имеет следующую первичную структуру: AGAPERAEPAQPGVY. Открытый А. Галояном амидированный аналог Gx-NH₂ состоит из 10 аминокислотных остатков — APERAEPAQP, последний пролин амидирован [6].

Галармин обладает свойствами цитокина и стимулирует антиген-представляющую функцию макрофагов, продукцию этими клетками фактора некроза опухолей (TNF-α), секрецию интерлейкинов (IL-1 и IL-6) астроцитами и является регулятором гуморального и клеточного иммунитета, миелопоэза, дифференциации тимоцитов [7-9]. Галармин оказывает неспецифическое влияние на самые различные, в том числе особо опасные инфекции (*Bacillus anthracis*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Clostridium perfringens*) [10].

Метициллин-резистентные штаммы *Staphylococcus aureus* (MRSA) ответственны за большинство тяжелых случаев внутри- и внебольничных стафилококковых инфекций, и проявляют неспецифическую резистентность

к основным классам антибиотиков [11]. Нами показана высокая протекторная активность галармина и Gx-NH₂ на модели септической инфекции, вызванной MRSA, с повышением выживаемости зараженных животных (линейные мыши C57Black) на 30-40% по сравнению с контрольной группой [12].

В настоящей статье исследовано прямое антибактериальное воздействие галармина и его аналогов на различные грам-положительные и грам-отрицательные бактерии, в том числе MRSA, в условиях *in vitro*, с целью получить ответ на вопрос: обладают ли ПБП прямым антибактериальным воздействием в условиях *in vitro* или их протекторный эффект обусловлен иммуномодулирующими свойствами. Работы проводились в лаборатории "Биогенез пептидных сигналов" (BIOSIPE), Университет Пьер и Мари Кюри (ER3, UPMC, Париж, Франция), при содействии проф. Али Ладрама, которому автор выражает свою благодарность.

Материалы и методы. Прямая антибактериальная активность галармина и его аналогов (Gx-NH₂, dGx-NH₂ и d-15 галармин) исследовалась методом антимикробного теста согласно стандартам CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute, 2006) на охарактеризованных штаммах грам-положительных: *B. megaterium*, *S. aureus* (ATCC 25923), MRSA (ATCC BAA-44), MRSA (ATCC 43300), а также грам-отрицательных: *E. Coli* (ATCC 25922) и *P. Aeruginosa* (ATCC 27853) бактериях. Все исследуемые штаммы являлись зарегистрированными изолятами (LGC Standarts). Перед началом экспериментов гомогенность всех исследуемых пептидов была протестирована на обращенно-фазной HPLC (Breeze) при длине волны поглощения 220 и 280 нм. С этой целью 10 мл пептидного раствора вместе с 100 мл 0,1% раствора TFA (3-флюороуксусная кислота) вводилось в анализатор. Пептиды были проанализированы также на возможные следы заражения единицами эндотоксина (липополисахаридно-протеиновые комплексы наружных мембран грам-отрицательных бактерий) методом *Limulus Amebocyte Lysate* (LAL) (стандарт. 1987 US FDA LAL test). LAL-реактив представляет из себя лиофильно высушенный препарат водного экстракта (лизата) амебоцитов. При наличии эндотоксина LAL-реактив приобретает желтый цвет. Концентрацию эндотоксина определяли по скорости роста оптической плотности.

Микробы выращивали на стандартной жидкой среде Лурия — Бергани (LB) (состав среды в расчете на 1 литр: триптон — 10 г, дрожжевой экстракт — 5 г, NaCl — 10 г) в течение 2-3 ч при 37°C, при скорости перемешивания 250 г/м. Микробная взвесь в логарифмической фазе роста разбавлялась в среде LB до плотности 10⁶ микробных клеток на мл. среды, которая определялась измерением оптической плотности (ОП) культуры на фотозлектрокалориметре (SECOMAM) при длине волны 630 нм.

Антимикробный тест производился на пластиковых 96-луночных планшетах Eppendorf с ячейками объемом 100 мкл. С этой целью готовились растворы пептидов в концентрации от 400 до 3 мкМ в объеме 100 мкл. Исключение составлял пептид d-15 галармин, ввиду сравнительно большой молекулярной массы и низкой концентрации исходного апирогенного раствора начальная концентрация раствора являлась 200 мкМ. При постановке теста использовалось 50 мкл каждого из приготовленных растворов, конечная тестируемая концентрация пептидов составляла от 200 до 1,5 мкМ. Каждый тест включал негативный (физиологический раствор вместо пептида) и позитивный контроль (0,7% формальдегида), а также контроль стерильности (питательная среда без бактерий). В каждую лунку (ячейку) добавлялось 50 мкл питательной среды с бактериями и 50 мкл раствора пептидов либо негативный/позитивный контроль. После заполнения всех лунок планшет покрывался адгезивной воздухопроницаемой пленкой и помещался на 1 ч при 4°C, затем инкубировался сутки при 37°C, при скорости перемешивания 150 г/мин. Плотность бактериального роста определялась на следующий день путем определения ОП всех лунок при длине волны 630 нм оптическим анализатором (Asys UVM 340). Показатели ОП 0,2 и ниже свидетельствуют об отсутствии/ингибции бактериального роста; 0,3 и выше – о присутствии роста бактерий, количество которых пропорционально показателю ОП. Каждый тест (планшет) позволял тестировать два пептида в 8-и поочередно разведенных концентрациях (от 200 до 1,5 мкМ) на одном бактериальном штамме. Помимо прямой антибактериальной активности Галармина и его аналогов, был исследован их возможный синергизм в присутствии другого антибактериального пептида – SLPI (Secretory leukocyte protease inhibitor). Сигнальная антипротеаза SLPI человека представляет из себя катионный не гликолизированный пептид с молекулярным весом 117 kDa, с выраженной антипротеазной и антибактериальной активностью, играющий важную роль в гомеостазе и при воспалении [13]. SLPI применяли в двух концентрациях: 10 мкМ которая является ингибирующей для роста большинства бактерий [13], и 5 мкМ. Концентрация Галармина и его аналогов составляла 100 мкМ. Рекombинантный SLPI был предоставлен проф. Ж.М. Сальнавом (Институт Пастера, Париж, Франция).

Все антимикробные тесты были воспроизведены 5 раз. Статистическую обработку данных производили общепринятым методом вариационной статистики Стьюдента – Фишера с вычислением t-критерия Стьюдента.

Результаты. Анализ всех исследуемых ПБП на обращённо-фазной HPLC выявил их гомогенность. Результаты LAL-теста на возможное присутствие следов эндотоксинов дали отрицательные показатели (отсутствие

желтой окраски реактивов) для всех тестируемых пептидов, выявив таким образом их абсолютную стерильность.

Ниже представлены суммарные результаты тестирования для пептидов галармин и Gx-NH₂, а также dGx-NH₂ и d-15 галармин (табл. 1) на бактериальных штаммах – *B. megaterium*, *S.aureus* (ATCC 25923), *E.coli* (ATCC 25922), *P. aeruginosa* (ATCC 27853), MRSA (ATCC BAA-44) и MRSA (ATCC 43300). В табл. 2 приведены суммарные данные по влиянию ПБП на антибактериальную активность SLPI.

Таблица 1

Антибактериальный эффект галармина и аналогов на грам-положительные и грам-отрицательные штаммы

Штамм	Пептиды				Контроль	
	Галар-мин	GxNH ₂	GxNH ₂	d15 галармин	Пози-тивный	Нега-тивный
Грамм-положительные						
<i>B. megaterium</i>	–	–	–	–	+	–
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	–	–	–	–	+	–
MRSA ATCC BAA-44	–	–	–	–	+	–
MRSA ATCC 43300	–	–	–	–	+	–
Грамм-отрицательные						
<i>E. Coli</i> ATCC 25922	–	–	–	–	+	–
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	–	–	–	–	+	–

Ни одна из концентраций пептидов галармин и Gx-NH₂, а также dGx-NH₂ и d-15 галармин не явилась ингибирующей для роста указанных штаммов, о чем свидетельствуют показатели ОП. SLPI в концентрации 10 μМ подавляет рост бактерий как в сочетании с ПБП, так и без них, однако при концентрации 5 μМ антибактериальный эффект отсутствует во всех вариантах, таким образом взаимодействия между ПБП и SLPI выявлено не было.

Выводы. Полученные результаты указывают на отсутствие прямого антибактериального, ингибирующего эффекта богатых пролином полипептидов мозга – галармина и его аналогов на различные грамм-положительные и грамм-отрицательные бактерии, в том числе метициллин-резистентные штаммы *S.aureus*. ПБП не влияют также на активность других антибактериальных пептидов на примере SLPI в условиях *in vitro*. В то же время ранее выявленная высокая активность галармина и аналогов на бактериальные инфекции в условиях *in vivo* свидетельствует об их комплексной, иммуномодулирующей активности.

Таблица 2

Влияние галармина и аналогов на антибактериальную активность SLPI

Штамм	Пептиды + SLPI										Контроль	
	SLPI 10 μM	SLPI 10 μM + галар- мин	SLPI 10 μM + GxNH ₂	SLPI 10 μM + dGxNH ₂	SLPI 10 μM + d15 га- лармин	SLPI 5 μM	SLPI 5 μM + галар- мин	SLPI 5 μM + GxNH ₂	SLPI 5 μM + dGxNH ₂	SLPI 5 μM + d15 га- лармин	По- зи- тив- ный	Не- га- тив- ный
Грам-положительные												
<i>Staphylococcus aureus</i>	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	+	-
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	+	-
<i>M. luteus</i> ATCC 11444	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	+	-
<i>M. luteus</i> ATCC 43700	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	+	-
Грам-отрицательные												
<i>E. coli</i> ATCC 25922	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	+	-
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	+	-

Примечание. Положительный контроль: 0.7% формальдегида; отрицательный контроль: H₂O; + -ингибирующая активность; - отсутствие активности.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Федерации Европейских Биохимических Обществ (FEBS).

Институт биохимии им. Г.Х. Бунятяна НАН РА

А. А. Дургарян

Исследование прямого антибактериального воздействия галармина и его аналогов на грам-положительные и грам-отрицательные микроорганизмы в условиях *in vitro*

Исследовано прямое антибактериальное воздействие богатых пролином полипептидов гипоталамуса — галармина и его аналогов на ряд грам-положительных и грам-отрицательных микроорганизмов включая MRSA в условиях *in vitro*. Показано, что галармин, а также его аналоги Gx-NH₂, dGx-NH₂ и d-15 галармин не обладают прямой антибактериальной активностью в условиях *in vitro*.

Ա.Ա. Դուրգարյան

Գալարմինի եւ նրա անալոգների ուղիղ հակաբակտերիալ ազդեցության ուսումնասիրությունը *in vitro* պայմաններում մի շարք գրամ-դրական եւ գրամ-բացասական բակտերիաների դեմ

Ուսումնասիրվել է հիպոթալամուսի պրոլինով հարուստ պոլիպեպտիդներ՝ գալարմինի եւ նրա անալոգների ուղիղ հակաբակտերիալ ազդեցությունը *in vitro* պայմաններում մի շարք գրամ-դրական եւ գրամ-բացասական բակտերիաների նկատմամբ, այդ թվում՝ MRSA-ի դեմ: Տույց է փրված, որ գալարմինը, ինչպես նաեւ իր անալոգներ Gx-NH₂, dGx-NH₂ եւ d-15 գալարմինը չունեն ուղիղ հակաբակտերիալ ազդեցություն *in vitro* պայմաններում:

A. A. Durgaryan

Investigation of Direct Antibacterial Activity of Galramin and Analogues on Gram-Positive and Gram-Negative Bacteria *in vitro*

Direct antibacterial activity of hypothalamic proline-rich polypeptides, galarmin and analogues, against different gram-positive and gram-negative bacteria including MRSA strains in the *in vitro* conditions was investigated. It was shown that galarmin and its analogues Gx-NH₂, dGx-NH₂ and d-15 galarmin have not direct antimicrobial activity *in vitro*.

Литература

1. Galoyan A. A. Biochemistry of Novel Cardioactive Hormones and Immunomodulators of the Functional System Neurosecretory Hypothalamus - Endocrine Heart. Nauka Publ. 1997. 240 p.

2. Galoyan A.A. Brain Neurosecretory Cytokines: Immune Response and Neuronal Survival. Kluwer Academic/Plenum Publishers. 2004. 188 p.
3. Galoyan A.A. In: Handbook of Neurochemistry and Molecular Neurobiology. v. Neuroimmunology 3rd Edition (Lajtha, A., Galoyan, A. and Besedovsky, H. eds) 2008. Springer Science + Business Media. P. 155-195.
4. Маркосян К.А., Гурвиц Б.Я., Галоян А.А. - Нейрохимия. 1999. Т. 16. N 1. С. 22-25.
5. Galoyan A.A. - Neurochem. Res. 2000. V. 25. P. 1343-1355.
6. Galoyan A.A. Patent No.1951 A2, No. AM20060142, Issued on 15.06.2007.
7. Galoyan A.A., Krieglstein J., Klumpp S., Danielian K.E., Galoian K.A., Kremers W., Bezirganyan K.B., Davtyan T.K. - Neurochem. Res. 2007. V. 32. N11. P. 1898-905.
8. Galoyan A.A., Korochkin L.I., Rybalkina E.J., Pavlova G.V., Saburina I.N., Zaraiski E.I., Galoyan N.A., Davtyan T.K., Bezirganyan K.B., Revishchin A.V. - Cell Transplant. 2008. V. 17. N 9. P. 1061-6.
9. Galoyan A.A., Aprikyan V.S. - Neurochem. Res. 2002. V. 27. N 4. P. 305-312.
10. Galoyan A.A., Grigoryan S.L., Badalyan K.V. - Neurochem. Res. 2006. V. 31. P. 795-803.
11. Cauda R., Garau J. - Clin. Microbiol. Infect. 2009. V. 15. N2. P. 109-111.
12. Дургарян А. А., Дмитренко О. А., Матевосян М. Б. и Галоян А. А. - ДНАН РА. 2010. Т. 110. N4. С. 384-89.
13. Williams S.E., Brown T.I., Roghanian A., Sallenave J.M. - Clinical Science. 2006. V. 110. P. 21-35.

ԿԵՆՍԱՔԻՄԻԱ

ՈՒՏԴ 577.17+619.9.51

Ակադեմիկոս Ա. Ա. Գալոյան¹, Ս. Լ. Գրիգորյան², Ա. Մ. Բաղալյան¹,
Խ. Վ. Բաղալյան¹

Գալարմին-d15-ը որպես սիբիրախաբի իմունաձևության խթանիչ

(Ներկայացված է 30/XII 2010)

Առանցքային բառեր. *գալարմին-d15, սիբիրախաբի թիվ 55 վակցինային եւ համաճարակային շրտւմ վարակամերժում իմունաձևություն*

Սիբիրախաբի նկատմամբ իմունագոյացմանը վերաբերող գրականության մեջ կան փոփոխություններ այն մասին, որ պարզացված կենդանիների օրգանիզմում կենսունակ վակցինային բացիլները տեսական ժամանակ բազմանում են եւ աստիճանաբար անհետանում [1]: Չնայած այդ մանրէները վակցինացված կենդանիների օրգանիզմում կարող են կենսունակ ձեռք պահպանվել 100-120 օր, մինչդեռ վարակամերժումը ի հայտ է գալիս հետապարզաստային 10 օրվա ընթացքում եւ տեսում է մինչեւ մեկ տարի: Հետեւաբար, սիբիրախաբի դեպքում իմունաձևությունը ընթանում է 2 փուլով՝ ոչ ստերիլ եւ ստերիլ: Առաջինը տեսում է 3-4 ամիս, իսկ երկրորդը՝ 6-8:

Սիբիրախաբի վակցինային եւ համաճարակային շրտմների մանրէներով սպիտակ մկների եւ ծովախոզուկների վրա կատարված փորձարարական հետազոտությունների արդյունքում բացահայտվել է, որ կանխարգելիչ ու բուժման նպատակներով գալարմինի օգտագործման դեպքում կանխվում է հակասիբիրախաբային 55 շրտմի վակցինայով վարակված մկների անկումը, երբ ստուգիչ խմբի կենդանիները ստանում են հետվարակային 3-4 օրվա ընթացքում [2]:

Ելնելով գալարմինի հակամանրէական ազդեցությունից [3]՝ մեր առջեւ խնդիր է ծառացել որոշել կենդանի մնացած մկների օրգանիզմի յուրահատուկ վարակամերժման վիճակը գալարմին-d15-ի ազդեցությամբ:

Երկու փուլերով կատարված հետազոտություններից հետո կենդանի մնացած 30 – 6 ստուգիչ սպիտակ մկների վարակել ենք սիբիրախաբի թիվ 55 շրտմի մանրէների 5 օրական սպորային աճեցվածքի ինգապատիկ եւ տասնապատիկ մահացու չափաբաժիններով: Փորձնական եւ իսկից կենդանիները համանմանության

սկզբունքով բաժանվել են երկու ենթախմբերի, որոնց վարակել ենք 50 եւ 100 մլն մանրէ պարունակող կախուկով: Նշենք, որ վակցինայի նվազագույն մահացու դոզան կազմում է 10 մլն մանրէական բջիջ (աղյուսակ 1):

Աղյուսակ 1

Գալարմին-d15-ով մշակված սպիտակ մկների սպուզիչ վարակումը

Կենդանիների խմբերը	Գլխաքանակը	Վարակման չափաբաժինը	Սափկել են	Անկման %
Փորձնական	15	50 մլն մանրէական բջիջ	0	0
Փորձնական	15	100 մլն մանրէական բջիջ	2	13,3
Հակաձնի վարակու- նակության սպուզիչ	3	50 մլն մանրէական բջիջ	3	100
Հակաձնի վարակու- նակության սպուզիչ	3	100 մլն մանրէական բջիջ	3	100

Ուշադրության է արժանի այն հանգամանքը, որ գալարմին-d15-ով բուժումից 60 օր հետո բոլոր փորձնական մկները, որոնք վարակվել են հակասիբիրախտային թիվ 55 շտամի վակցինայի հնգապատիկ նվազագույն մահացու չափաբաժնով (50 մլն վակցինային սպոր), ամբողջությամբ դիմակայել են եւ մնացել կենդանի: Լարված իմունապոյացումը վկայող բարձր ցուցանիշ է արձանագրվել նաեւ փասնապատիկ մահացու չափաբաժնով վարակման դեպքում (100 մլն մ. բ.): Փորձնական 15 սպիտակ մկներից ինֆեկցավորման նկատմամբ սպեցիֆիկ դիմադրողականություն են օրսեւորել 13-ը (86.6%): Օրգանիզմի առանձնահատուկ վարակամերժման այսպիսի փվյալները համարում ենք միանգամայն արդարացված, քանի որ մանրէների ախտա-
ծնության սպուզիչ խմբերի մկները սափկել են 100%-ով: Սափկած մկների ներքին օրգաններից անջափվել է վակցինային շտամի մաքուր աճեցվածք:

Առանձնահատուկ հետաքրքրություն է ներկայացնում կենդանիների մոտ բացի-
լակրության փեռոդությունը գալարմին-d15-ի օգտագործման դեպքում: Եթե սուբինֆեկ-
ցիոն դոզայով վարակված մկների օրգանիզմում սիբիրախտի վակցինային մանրէները
բազմանում եւ արտազատվում են արտաքին միջավայր ափելի քան երկու ամիս.
ապա փասնապատիկ մահացու դոզայով վարակման դեպքում հորմոնային նյութի
ազդեցությունից մանրէակրությունը փեռում է ընդամենը 6-7 օր:

Գալարմինի բուժիչ եւ կանխարգելիչ ակտիվությունը որոշվել է նաեւ ծովախո-
զուկների վրա [4]: Հաշվի առնելով, որ սիբիրախտի թիվ 55 շտամի վակցինան
այդ կենդանիների նկատմամբ օժտված չէ վարակունակությամբ, ուստի մեթոդական
փեսակեպից նույն հետազոտությունները կատարելով ծովախոզուկների վրա, որպես
վարակային նյութ օգտագործվել է սիբիրախտի համաճարակային շտամը, որն
անջափվել է այդ ինֆեկցիայից սափկած խոշոր եղջերավոր կենդանիների ներքին
օրգաններից:

Փորձարարական ճանապարհով վարակված եւ հորմոնային նյութով մշակված 6 ծովախոզուկներից բուժվել են 4-ը: Սափկած երկու կենդանիներից անջապվել է հիվանդության հարուցիչը՝ եւ ստացվել մաքուր աճեցվածք:

Բուժված ծովախոզուկների մոտ հակասիբիրախտային իմունիտետի առկայությունը որոշելու նպատակով հիվանդության վերջին դեպքից, որը համընկնում է վերջին կենդանու առողջացման ժամկետի հետ, 30 օր հետո ենթարկել ենք սփուզիչ վարակման: Փորձերը տարվել են 400-450 գրամ կենդանի զանգվածով 8 ծովախոզուկների վրա, որոնցից 4-ը համարվել է փորձնական, իսկ մնացած 4-ը՝ սիբիրախտի հարուցիչ համաճարակային շտամի վիրուլենտության սփուզիչ:

Երկու խմբերի կենդանիների միաժամանակյա վարակումը կատարվել է սիբիրախտի մանրէների 5 օրվա ազարային աճեցվածքով, որտեղ բացիլների սպորավորումը կազմել է շուրջ 90%:

Վարակման համար օգտագործվել է ծովախոզուկների վրա նախօրոք փորացիայի ենթարկված նվազագույն մահացու չափաբաժնի տասնապատիկը: Նշենք, որ նվազագույն մահացու չափաբաժինը կազմել է վարակի մանրէների մեկ միլիարդանոց սպորավոր կախուկի 10^{-9} նոսրացումը, իսկ սփուզիչ վարակումը կատարվել է այդ կախուկի հարյուր միլիոն նոսրացումով (10^{-8} , աղյուսակ 2):

Աղյուսակ 2

Բուժված ծովախոզուկների սփուզիչ վարակումը

Կենդանիների խմբերը	Գլխաքանակը	Վարակման չափաբաժինը	Սափկել են	Անկման %
Փորձնական	4	10^{-8}	0	0
Սփուզիչ	4	10^{-8}	4	100

Պարզվել է, որ նրանով վարակված եւ հորմոնային նյութով բուժված ծովախոզուկների օրգանիզմում ձեւավորվում է կայուն վարակամերժում, որի արդյունքում կենդանիները սիբիրախտի նկատմամբ կայունություն են ձեռք բերում տասնապատիկ մահացու դոզայով վարակմանը: Փորձնական 4 ծովախոզուկները ամբողջությամբ դիմակայել են սիբիրախտի համաճարակային շտամի վիրուլենտ աճեցվածքին, իսկ սփուզիչները սափկել են 1-2 օրվա ընթացքում:

Այսպիսով, ընդհանրացնելով փորձնական հետազոտության արդյունքները՝ կարող ենք նշել, որ գալարմին-d15 կենսապարաստուկի օգտագործման հետեւանքով կասեցվում է ինֆեկցիոն պրոցեսի զարգացումը սիբիրախտի թե՛ վակցինային եւ թե՛ համաճարակային շտամներով վարակման դեպքում: Կենսապարաստուկի ցուցաբերած մյուս կարեւոր հատկությունն այն է, որ բուժմանը զուգընթաց կենդանիների օրգանիզմում ձեւավորվում է հակասիբիրախտային ակտիվ իմունիտետ:

Ուշադրության է արժանի այն, որ հակամանրէական հատկությամբ օժտված պեպտիդը միաժամանակ խթանել է նաեւ իմունաձնությունը տվյալ ինֆեկցիայի հանդեպ: Կարելի էր ենթադրել, որ, անկախ վարակունակության աստիճանից,

սիրիլախորի մանրէների կենսագործունեության աբացիլային արտադրանքը պարունակում է այնպիսի բաղադրամասեր, ինչպիսիք են պաշտպանիչ հակածինը, մահացու եւ այրուցային գործոնները:

Ակնհայտ է, որ ըստ մեր ստացած տվյալների, գալարմին-d15-ը ազդում է ոչ միայն բացիլների եւ այրուցային ու մահացու գործոնների վրա, այլեւ նպաստում է մակրոֆագերի ֆագոցիտային ֆունկցիայի բարձրացմանը եւ ախտածին գործոնի ակտիվազրկմանը: Անվնաս մնալով կարելի է բաղադրամաս պաշտպանիչ հակածինը պայմանավորում է ակտիվ իմունաձնությունը բուժված կենդանիների օրգանիզմում: Ստացված արդյունքների նշանակությունը անասնաբուժասանիտարական տեսակետից առավել բարձր է այն առումով, որ տեւական վակցինային մանրէակրության դեպքում վերջիններս երկար ժամանակ օրգանիզմից արտազատվում են արտաքին միջավայր, եւ ինչպես համաճարակային շրամը, սպորավորվում եւ կենսունակ վիճակում պահպանվում տասնյակ տարիներ: Այս դեպքում հողի մանրէաբանական հետազոտության ժամանակ որոշակի դժվարություններ են առաջանում հիվանդության հարուցչի համաճարակային եւ վակցինային տարատեսակների տարբերակման գործում: Բացի այդ, չի բացառվում նաեւ այն հանգամանքը, որ վարակված հողի մեջ վակցինային մանրէները կարող են ենթարկվել ռեվերսիայի եւ գոյանալ վարակունակ շրամներ: Գալարմին-d15-ի օգտագործման դեպքում էապես նվազում է մանրէակրությունը, եւ կրճատվում են օրգանիզմից արտաքին միջավայր նրա արտազատման ժամկետները:

¹ ՀՀ ԳԱԱ Հ Բունիությանի անվան կենսաբիմիայի ինստիտուտ

² Հայաստանի պետական ագրարային համալսարան

Ակադեմիկոս Ա. Ա. Գալոյան, Ս. Լ. Գրիգորյան, Ա. Մ. Բադալյան, Խ. Վ. Բադալյան

Գալարմին-d15-ը որպես սիրիլախորի իմունաձնության խթանիչ

Ցույց է տրված սպիտակ մկների եւ ծովախոզուկների մոտ օրգանիզմի յուրահատուկ վարակամերժման վիճակը գալարմին-d15-ի ազդեցությամբ: Հակամանրէական հատկությամբ ուժեղացված գալարմին-d15-ը միաժամանակ խթանում է նաեւ իմունաձնությունը *Bacillus anthracis* բակտերիայով պայմանավորված ինֆեկցիայի հանդեպ: Կենսապատրաստուկի ցուցաբերած մյուս կարևոր հատկությունն այն է, որ բուժմանը զուգընթաց կենդանիների օրգանիզմում ձեւավորվում է հակասիրիլախորային ակտիվ իմունիտետ:

Академик А. А. Галоян, С. Л. Григорян, А. М. Бадалян, Х. В. Бадалян

Галармин-d15 как стимулятор иммуногенности сибирской язвы

Показано состояние специфического иммунитета организма у морских свинок и белых мышей под действием галармина-d15. Обладая антибактериальным свойством, галармин-d15 также стимулирует иммуногенность в отношении инфекций, обусловленных бактерией *Bacillus anthracis*. При лечении указанным биопрепаратом в живых организмах параллельно вырабатывается активный иммунитет по отношению к сибирской язве.

Academician A. A. Galoyan, S. L. Grigoryan, A. M. Badalyan, Kh. V. Badalyan

Galarmin-d15 as Stimulater Immunogenecity of Anthrax

It is shown the state of guinea pigs and white mice organisms' specific immunity under the influence of Galarmin-d15. Possessing antibacterial property Galarmin-d15 also stimulates the immunogenecity towards infections conditioned by bacteria *Bacillus anthracis*. The next important tested property of biological preporation is the fact that treating living organisms concerning anthrax is working out parallely to active immunity.

Գրականություն

1. Колесов С. Г. Сибирская язва. М. Колос. 1976. С. 151-156.
2. Galoyan A. A. In: Handbook of Neurochemistry and Molecular Neurobiology, v. Neuroimmunology. 3rd Edition (Lajtha, A., Galoyan, A. and Besedovsky, H. eds.). 2008. Springer Science + Business Media. P. 155-195.
3. Galoyan A., Besetovsky H. Handbook of Neurochemistry and Molecular Neurobiology. 35 p.
4. Գալոյան Ա., Գրիգորյան Ս., Բադալյան Խ. Հակասիբիրախտային ակտիվություն ունեցող պեպտիդ. «Արտոնագիր» N 1663 A 2 2005 թ.:

МЕДИЦИНА

УДК 612.017.1:615.217.24

Р. А. Петросян

**Отличительная характеристика состояния клеточного звена
иммунитета у детей, страдающих периодической болезнью, в
зависимости от наличия или отсутствия сопутствующей патологии
желудочно-кишечного тракта**

(Представлено чл -кор НАН РА Р А Абрамяном 20/XII 2009)

Ключевые слова: *клеточный иммунитет, периодическая болезнь, приступ, межприступный период, патология желудочно-кишечного тракта*

Периодическая болезнь (ПБ) продолжает по сей день оставаться в медицине одной из неразгаданных в плане патогенеза патологий. Болезнь детерминирована геном, локализованным на 16-й паре хромосом, и наследуется по аутосомно-рецессивному пути. Частота носительства гена различна для различных популяций, в частности для армян она составляет 1:5 населения [1].

В основе развертывания клинической картины заболевания лежит развитие приступов серозитов аутоиммунного характера с участием обоих звеньев иммунной системы и компонентов неспецифического иммунитета [2,3]. Кроме основных симптомов заболевания у большинства больных обычно наблюдается вовлечение в патологический процесс органов желудочно-кишечного тракта с развитием гастритов, холангиохолециститов, дискинезий желчевыводящих путей, панкреатитов, а также таких осложнений, как дисбиоз желудочно-кишечного тракта [4-6]. В некоторых популяциях у больных ПБ часто выявляются воспалительные болезни кишечника, такие как неспецифический язвенный колит, гранулематозный колит, терминальный илеит [7], которые, вплетаясь в общую канву заболевания, меняют ее классическую картину, ставя врача перед трудностями дифференциальной диагностики и последующего лечения. По мнению ряда авторов, заболевания органов желудочно-кишечного тракта могут являться частью патогенеза

основного заболевания [8-10], по мнению других [4] — следствием повторяющегося болевого стресса.

Целью настоящей работы было выявление роли гастроинтестинальной патологии в патогенезе ПБ и исследование состояния клеточного иммунитета при наличии или отсутствии сопутствующей ПБ патологии желудочно-кишечного тракта.

Методы исследования. Выборка состояла из 39 детей (18 девочек и 21 мальчик) в возрасте старше 7 лет: пациентов, поступивших в Республиканский детский центр периодической болезни Республики Армения для обследования, диагностики лечения, и больных, находящихся на диспансерном наблюдении и получающих регулярную колхицинотерапию.

Диагноз ПБ ставился на основании протокола обследования больных с подозрением на ПБ [2], а также международных критериев, предложенных на 2-м международном конгрессе по ПБ [11]. Смешанная форма болезни диагностирована у 35 больных, изолированные торакальные и абдоминальные — у 3, атипичные приступы — у 1. У подавляющего большинства больных приступы носили частый характер (37). Редкие и умеренной частоты приступы диагностировали у 2 детей. У 18 больных диагностирована сопутствующая патология желудочно-кишечного тракта в виде хронического гастрита, дуоденита, панкреатита, дискинезии желчевыводящих путей, холангиохолецистита. В подавляющем большинстве случаев заболевания желудочно-кишечного тракта встречались в сочетанном виде.

Контрольную группу составили 13 практически здоровых детей старше 7 лет.

Мононуклеарные клетки (МНК) получали центрифугированием гепаринизированной крови больных на градиенте плотности фиколл-верографин. Для количественной оценки Т-лимфоцитов использовался тест спонтанного розеткообразования с эритроцитами барана (Е-РОК) [12]. Результаты исследований были обработаны методами вариационной статистики [13], достоверность разницы в средних показателей определена по t критерию Стьюдента.

Результаты исследований. Выборка была разделена на две большие группы: больные с сопутствующей ПБ патологией желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и без нее, а также подгруппы для каждой группы, которые составили больные, обследованные в приступе болезни, межприступном периоде и на фоне колхицинотерапии.

Как показывают результаты проведенного иммунологического исследования (табл. 1), уровень Т-лимфоцитов периферической крови больных ПБ без патологии ЖКТ в межприступном периоде характеризуется достоверным

($p < 0.05$) снижением уровня периферических Т-лимфоцитов по сравнению с показателями контроля, в то время как в подгруппе с наличием патологии ЖКТ иммуносупрессия достигается только при регулярной колхицинотерапии.

Как видно из представленных в таблице результатов, Т-лимфоцитарная система больных ПБ при наличии сопутствующей ей патологии ЖКТ характеризуется большей жесткостью и не меняется в межприступном периоде и на фоне колхицинотерапии, в то время как для группы больных без патологии ЖКТ Т-клетки более гибко реагируют на изменение фазы болезни снижением количества в периферической крови даже ниже уровня контроля. Исходя из того, что параллельное лечение сопутствующей патологии ЖКТ не влияет на показатели клеточного иммунитета у больных ПБ [5] и что высокие показатели Т-лимфоцитов и резистентность к колхицинотерапии характерны для более тяжелых и/или осложненных амилоидозом форм заболевания [14], можно сказать, что развитие сопутствующей патологии ЖКТ отягощает течение заболевания.

Таблица 1

Сравнительная характеристика уровней периферических Т-лимфоцитов у больных ПБ с наличием или отсутствием сопутствующей патологии ЖКТ

Группы больных		Уровень Т-лимфоцитов, %
Период болезни	Патология ЖКТ	
Приступ	Есть	$52.4 \pm 1.025, n = 5$
	Нет	$51.4 \pm 3.4, n = 5$
Межприступный	Есть	$52.6 \pm 2.7, n = 7$
	Нет	$47.7 \pm 2.5^*, n = 5$
Колхицинотерапия	Есть	$47.6 \pm 3.5^*, n = 12$
	Нет	$46.3 \pm 3.9^* n = 7$
Контроль	$55 \pm 1.8^*, n = 13$	

Примечание: * — достоверная разница со здоровым контролем.

Сравнение исследуемых показателей на фоне колхицинотерапии не выявляет никакой разницы, по всей вероятности, потому, что все дети в процессе диагностики и лечения получали также соответствующую терапию по поводу выявленной патологии ЖКТ.

Отсутствие разницы на фоне колхицинотерапии говорит также о том, что изменения органов желудочно-кишечной системы не являются первичными для ПБ, а являются составным компонентом болезни. Последнее заключение

Таблица 2

Сравнительный анализ показателей общего анализа крови у больных ПБ
с наличием или отсутствием сопутствующей патологии ЖКТ

Группы		Показатель крови						
Период	ЖКТ	Лейкоциты, 10 ⁹ /л	Палочкоядерные, %	Сегментоядерные, %	Эозинофилы, %	Моноциты, %	Лимфоциты, %	СОЭ, мм/ч
Приступ, n=5	Есть	*8.87±0.8**	2.4±0.9	*66.2±3.7	*1±0.3**	3,8±0.6**	*26.6±4.02	*26.8±5.1
	Нет	*10.44±1.8**	2±0.3	*71.4±3.6	*1.1±0.2	4±0.4**	*21.26±3.9	*33.8±7.5
Межприступ- ный, n=6	Есть	6.4±0.5**	2.1±0.3	*61.4±2.4	2.2±0.2**	3.8±0.7**	*30.8±3	*16.2±2.3
	Нет	*7.45±0.3**	2.5±0.3	*61.5±1.05	2±0.5	3.75±0.4**	*30.3±0.7	*18.8±1.1
Колхициноте- рапия, n=7	Есть	*8.05±0.8	1.6±0.6	*60.6±2.7	2.8±0.9**	*5.2±0.2**	*29.6±2.8	11.6±3.0
	Нет	*8±0.6	1.8±0.2	57.8±1.3	1.8±0.6	4.2±0.2**	34.4±0.9	12.8±3
Контроль, n=12		*6.3±0.25	1.3±0.1	*55.1±0.96	*2.6±0.4	*4.4±0.1	*36.8±0.4	7.04±0.5

Примечание: * - достоверная разница со здоровым контролем; ** - достоверная разница между группами ПБ.

подтверждается также при проведении сравнительной характеристики показателей общего анализа крови в исследуемых группах и подгруппах выборки (табл. 2). Так, даже при регулярной колхицинотерапии в общем анализе больных ПБ при наличии патологии ЖКТ выявляется лейкоцитоз ($p < 0.05$) с нейтрофилезом ($p < 0.05$), моноцитозом ($p < 0.05$) и лимфопенией ($p < 0.05$), в то время как в подгруппе больных без сопутствующей патологии ЖКТ характерно снижение измеренных в приступе и межприступном периоде показателей (нейтрофилов, эозинофилов, моноцитов, лимфоцитов и СОЭ) общего анализа крови до уровня нормы.

Таким образом, патология ЖКТ, являясь частью основного заболевания, приводит к уменьшению гибкости системы Т-клеточного ответа в разных фазах заболевания, осложняет течение ПБ и требует обязательного лечения по схеме. Необходимо детальное обследование больного с подозрением на ПБ, поскольку упущения в диагностике поражения органов пищеварения могут привести к неполной эффективности колхицинотерапии и ввести врача и пациента в заблуждение относительно наличия частично или полностью рефрактерного к колхицину случая периодической болезни.

Диспансерный кабинет периодической болезни
г. Мартуни Гегаркуникского района РА

Р. А. Петросян

Отличительная характеристика состояния клеточного звена иммунитета у детей, страдающих периодической болезнью, в зависимости от наличия или отсутствия сопутствующей патологии желудочно-кишечного тракта

С целью исследования роли гастроинтестинальной патологии в патогенезе периодической болезни (ПБ) изучено состояние клеточного иммунитета у детей, страдающих ПБ, с наличием или отсутствием сопутствующей ей патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Найдено, что больные без патологии ЖКТ лучше реагируют на колхицинотерапию. Об этом свидетельствует достоверное снижение у них показателей Т-лимфоцитов на фоне лечения в отличие от больных ПБ детей с патологией ЖКТ, что диктует необходимость детального обследования больного с подозрением на ПБ с целью выявления поражения органов гастроинтестинальной системы и индивидуального подхода к колхицинотерапии.

Լ. Ա. Պետրոսյան

**Պարբերական հիվանդությամբ փառապող երեխաների բջջային իմունիտետի
հասնմաւրսկան բնութագիրը՝ կախված սրամորս-աղիքային հիվանդությունների
առկայությունից կամ բացակայությունից**

Հետազոտվել է T-բջջային իմունիտետի վիճակը պարբերական հիվանդությամբ փառապող երեխաների մոտ՝ կախված սրամորս-աղիքային տրակտի ուղեկցող հիվանդությունների առկայությունից կամ բացակայությունից:

Հայտնաբերվել է, որ ուղեկցող հիվանդություններ չունեցող ՊՀ փառապող երեխաների մոտ կոլիտիցինով բուժումը հանգեցրել է T-բջջների մակարդակի իջեցմանը, իսկ սրամորս-աղիքային տրակտի ուղեկցող հիվանդություններ ունեցող ՊՀ փառապող երեխաների խմբում կոլիտիցինը չի ունեցել ակնհայտ արդյունք, ինչը խոսում է այն մասին, որ սրամորս-աղիքային տրակտի ուղեկցող հիվանդությունները ՊՀ-ի ժամանակ նրա բաղկացուցիչ մասն են եւ կարող են բարդացնել նրա ընթացքը եւ պահանջում են համապատասխան բուժում:

R. A. Petrosyan

**The Specific Characteristics of Cellular Immunity in Children with Familial
Mediterranean Fever Depending on the Presence or Absence of Gastrointestinal
Diseases**

The evaluation of the cellular immunity condition had been done in children with Familial Mediterranean Fever (FMF) to clarify the role of gastrointestinal diseases (GIT) in the pathology of FMF.

The drop of T-cell level after colchicine therapy had been found in the group of children with FMF without gastrointestinal diseases, while the children with GIT problems hadn't shown any changes in T-cell level after treatment.

The above mentioned suggests that the GIT diseases make the FMF course more complicated and resistant to colchicine which dictates the necessity of the full elevation of GIT of any child with confirmed FMF and individual dosages of colchicine for each case.

Литература

1. *Kastner D.L. et all. - Familial Mediterranean Fever II International Conference 3-7 May, 2000. Antalya-Turkey. P. 17.*
2. *Աստվազտրյան Յ.Ա., Թորոսյան Ե.Մ. Периодическая болезнь у детей. Ереван. Айастан. 1989. 249 с.*
3. *Astvalzatryan V.A., Ktzoyan L.A., Petrosyan R.A. - Familial Mediterranean Fever, II International Conference 3 - 7 may, 2000. Anthalya, Turkey. P. 78.*

4. Арутюнян В.М., Еганян Г.А. Гастроэнтерологические проблемы периодической болезни. Ереван АЙастан 1994. 25 с
5. Аствацатрян В.А., Кцоян Л.А., Чилингарян К.О. - ДНАН Армении. 1995. Т. 5. N 2. С. 124-126.
6. Մանուկյան Գ. - Երիրասարդ գիրնականների գիրաժողով. Մոլեկուլար և բջջային կենսաբանության զարգացման հեռանկարները, 5-6 մայիսի, 2008, Երևան Հայաստան, ՀՀ ԳԱԱ "Գիրություն" հրատարակչություն, Երևան, 2008, էջ 105:
7. Staples E., Powell R., McDermott E. et all. - 5th International Congress on FMF and Systemic Autoinflammatory Diseases. 2008. P.186.
8. Astvatzatryan V.A., Ktzoyan L.A., Petrosyan R.A. - Familial Mediterranean Fever. Second International conference. 3-7 may, 2000. Anthalya, Turkey P. 78.
9. Tassi S., Carta S., Piccini A., Rubartelli A. - 5th International Congress on FMF and Systemic Autoinflammatory Diseases. 2008. P.188.
10. Verrechia E., Curigliano V., Montalto M. et all. - 5th International Congress on FMF and Systemic Autoinflammatory Diseases. 2008. P.177.
11. Pras M. - Second International conference. 3-7 may, 2000. Anthalya, Turkey P. 1-13.
12. Jondal M., Holn O., Wigzell H. - J. Exp. Med. 1972. V. 136. P. 207.
13. Бессмертный Б.С. Математическая статистика в клинической, профилактической и экспериментальной медицине. М. Медицина. 1967. 303 с.
14. Петросян Р.А. Взаимосвязь состояния β -2 адренорецепторов и содержания Т-лимфоцитов при периодической болезни у детей. Канд. дис. 1997. Ереван. 120 с.

ФИЗИОЛОГИЯ

УДК 612.8.52-50

А. С. Чобанян, Т. С. Мартиросян, О. А. Мкртчян

Вычислительные эксперименты с моделью синаптического обучения

(Представлено чл.-кор. НАН РА А. Р. Манвеляном 18/VI 2010)

Ключевые слова: синапс, обучение, компьютерная модель, вычислительные эксперименты

Изучение клеточных механизмов обучения является актуальной задачей современной нейрофизиологии. В литературе представлен ряд гипотез относительно клеточных механизмов обучения [1-4].

Основополагающим методом исследования процессов обучения у человека и животных является павловское учение об условных рефлексах. Для образования условного рефлекса необходимо сочетание во времени некоторого индифферентного раздражителя (не способного самостоятельно вызывать существенные изменения в функционировании организма) с иным раздражением, вызывающим безусловный рефлекс (безусловный стимул, БС). При определенном временном соотношении предъявления вышеуказанных раздражителей вначале индифферентное раздражение (условный стимул, УС) способно самостоятельно вызывать соответствующие изменения в организме, обусловленные проявлением безусловного рефлекса.

На клеточном уровне вышеуказанное представляется долговременным увеличением синаптической эффективности при комбинированном раздражении постсинаптического нейрона по двум входам, соответствующим условному и безусловному сигналам. При многократном (5-6 раз и больше) "подкреплении" условного сигнала безусловным стимулом нейрон приобретает способность аналогичным образом активироваться при стимуляции только условного входа, т.е. происходит обучение нейрона.

Однако при современных методических возможностях физиологического эксперимента лишь отдельные фрагменты процесса обучения поддаются

экспериментальному наблюдению и контролю, поэтому важное значение приобретают теоретические исследования, в частности компьютерное моделирование процесса обучения. Результаты численного моделирования процесса обучения создают возможность теоретической интерпретации результатов физиологического эксперимента.

Ранее нами была предложена математическая модель синаптического обучения [5], построенная на основных правилах образования условных рефлексов, с учетом долговременной синаптической пластичности и влияния долговременных изменений эффективности синапса по безусловному входу на эффективность синапса по условному входу. В математической модели синаптического обучения для вызова долгодлящейся потенциации по входам УС и БС использована модель химического синапса, учитывающая кратковременную и долговременную пластичности синапса [6]. Была показана способность модели воспроизводить процесс синаптического обучения [7].

Целью настоящей работы является исследование в вычислительных экспериментах влияния пресинаптических параметров модели синапсов по входам УС и БС на эффективность процесса обучения.

Результаты и обсуждение. Представлены результаты вычислительных экспериментов, исследующих влияние отдельных пресинаптических параметров по двум входам (УС и БС) на характер процесса обучения.

Следующие пресинаптические параметры модели синапса [6] используются для описания процесса обучения: вероятность высвобождения (P_R), постоянная времени восполнения (τ_R), вероятность мобилизации (P_M), постоянная времени мобилизации (τ_M), постоянная времени демобилизации (τ_{DM}). Начальные параметры модели синаптического обучения по двум входам представлены в таблице.

	Варьируемые параметры	Постоянные параметры	Значения постоянных параметров	Расчетные кривые обучения
1	P_R	$\tau_R, P_M, \tau_M, \tau_{DM}$	0.05s, 0.67, 0.001s, 0.35s	Рис.1А
2	τ_R	$P_R, P_M, \tau_M, \tau_{DM}$	0.89, 0.67, 0.001s, 0.35s	Рис.2А
3	P_M	$P_R, \tau_R, \tau_M, \tau_{DM}$	0.89, 0.05s, 0.001s, 0.35s	Рис.1В
4	τ_M	$P_R, \tau_R, P_M, \tau_{DM}$	0.89, 0.05s, 0.67, 0.35s	Рис.2В
5	τ_{DM}	P_R, τ_R, P_M, τ_M	0.89, 0.05s, 0.67, 0.001s	Рис.2С

На рис.1, А, В показаны кривые, характеризующие зависимость эффективности синаптического обучения от параметров P_R, P_M . Параметры модели синаптического обучения по двум входам представлены в таблице. Как видно из рис.1, увеличение вышеуказанных параметров приводит к увеличению эффективности синаптического обучения, поскольку при

увеличении этих параметров происходит возрастание величины уровня установившегося состояния долгодящейся потенциации по двум входам, что и приводит к увеличению эффективности обучения.

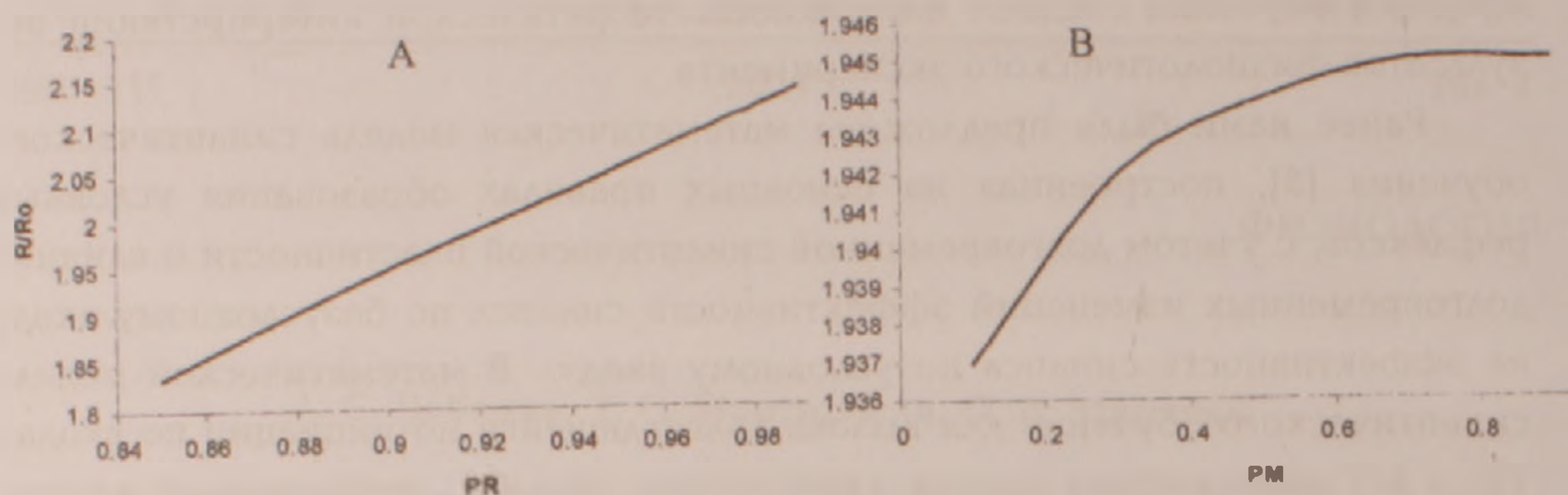


Рис 1. Результаты вычислительных экспериментов с моделью синаптического обучения в зависимости от P_R и P_M .

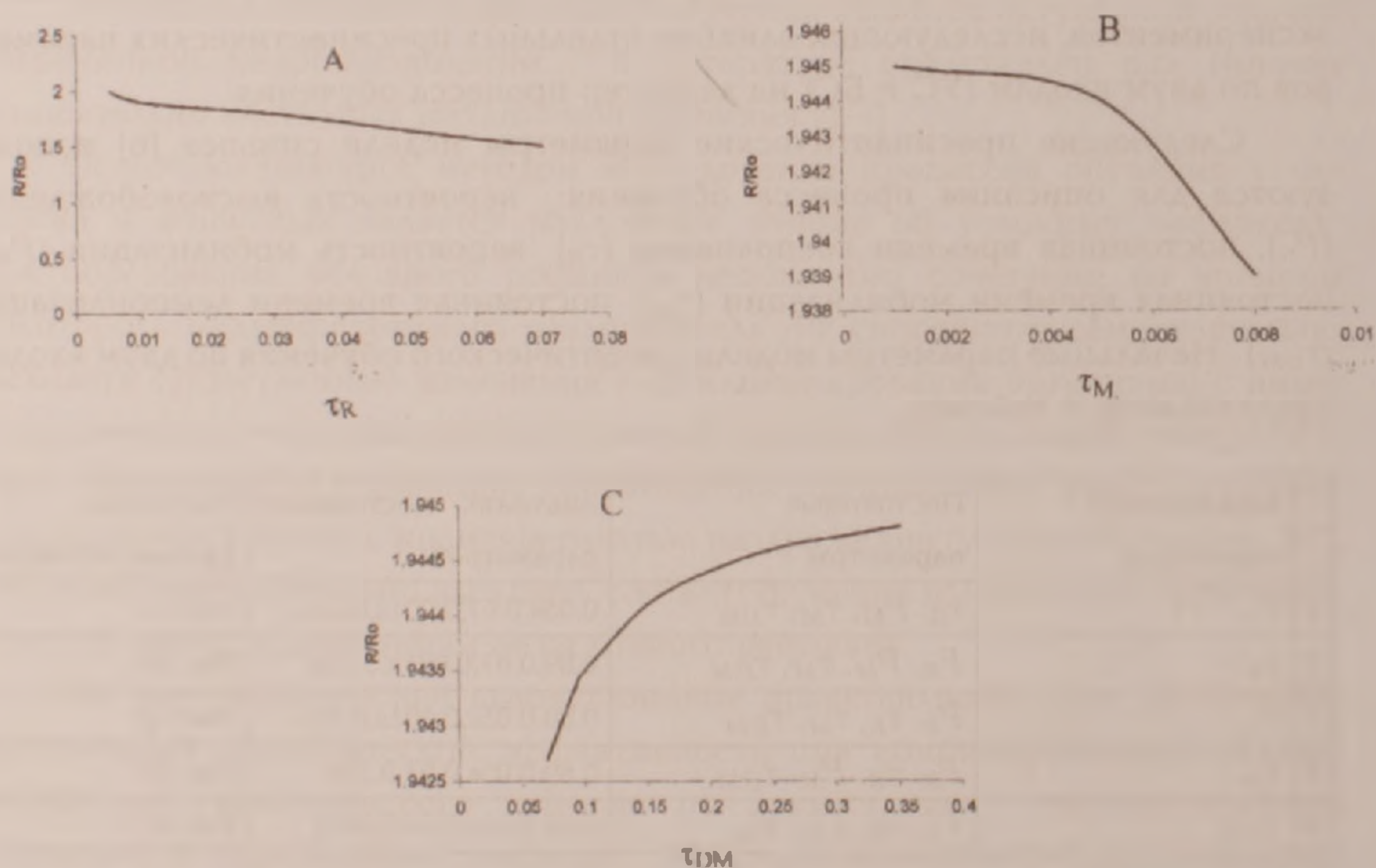


Рис 2. Результаты вычислительных экспериментов с моделью синаптического обучения в зависимости от τ_R , τ_M и τ_{DM} .

На рис.2,А,В,С показаны кривые, характеризующие зависимость эффективности синаптического обучения от параметров τ_R , τ_M , τ_{DM} . Параметры

модели синаптического обучения представлены в таблице. Как видно из рис 2, увеличение τ_d и τ_m приводит к уменьшению эффективности обучения, поскольку при увеличении этих параметров происходит уменьшение величины уровня установившегося состояния долгодлительной потенциации по двум входам, что и приводит к уменьшению эффективности обучения. Увеличение же параметра τ_{dm} приводит к увеличению эффективности синаптического обучения, поскольку при увеличении этого параметра происходит возрастание величины уровня установившегося состояния долгодлительной потенциации по двум входам, что и приводит к увеличению эффективности обучения.

Результаты проведенных вычислительных экспериментов свидетельствуют о том, что при изменении пресинаптических параметров модели синапсов по двум входам происходит изменение эффективности обучения. Варьируя параметрами модели синапсов, можно достигнуть интересующей нас характеристики обучения и исследовать процессы, происходящие в обучающихся нейронных сетях различных структур ЦНС.

Таким образом, предложенная модель может рассматриваться как элемент обучающейся нейронной сети и быть применена для исследования и анализа различных закономерностей, проявляющихся в процессе обучения в нейронных системах.

Институт физиологии им. Л.А.Орбели НАН РА

А. С. Чобанян, Т. С. Мартиросян, О. А. Мкртчян

Вычислительные эксперименты с моделью синаптического обучения

Представлены результаты вычислительных экспериментов с использованием модели синаптического обучения. Выявлено влияние различных пресинаптических параметров на процесс обучения.

Ա. Ս. Չոբանյան, Տ. Ս. Մարտիրոսյան, Օ. Ն. Մկրտչյան

Սինապտիկ ուսուցման մոդելի միջոցով կախարված հաշվարկման էքսպերիմենտներ

Օգտագործելով սինապտիկ ուսուցման մեթոդը՝ ներկայացված են հաշվարկման էքսպերիմենտի արդյունքները: Ճույց է փրված փարբեր պրեսինապտիկ պարամետրերի ազդեցությունը ուսուցման վրա:

A. S. Chobanyan, T. C. Martirosyan, O. A. Mkrtchyan

Computational Experiments with Synaptic Learning Model

The results of computational experiments are presented, which have been held using the synaptic learning model. The results demonstrate the influence of different parameters of model upon the process of learning

Литература

1. Kim J.J, Jung M.W. - Neurosci. Biobehav. Rev. 2006. V. 30. P. 188-202.
2. Sigurdsson T., Doyere V., Cain C.K., LeDoux J.E. - Neuropharmacology. 2007. V. 52. P. 215-227.
3. Di Filippo M., Picconi B., Tantucci M et all. - Behav. Brain Res. 2009. V. 199. P. 108-118.
4. Minichiello L. - Nat. Rev. Neurosci. 2009. V. 10. P. 850-860.
5. Чобанян А.С., Мартиросян Т. С., Мкртчян О.А. - Биол. журн. Армении 2007. Т. 3-4. N59. С. 220-225.
6. Sargsyan A.R., Melconyan A.A., Papatheodoropoulos C., Mkrtchian H.H., Kostopoulos G.K. - Elsevier Science. 2003. Т. 795-2/5. N1. С. 1-17.
7. Чобанян А.С., Мартиросян Т.С., Мкртчян О.А. - МАНЭБ. 2008

PHYSIOLOGY

УДК 612.826.1

Mohammad Shabandeh

Effect of Prolonged Physical Exercises on Brain-Derived Neurotrophic Factor Levels in the Hippocampus of Rat's Subjected to the Influence of Lead Acetate

(Submitted by corresponding member of NAS RA L.R.Manvelyan 25/VIII 2010)

Keywords: *prolonged physical exercise, brain-derived neurotrophic factor-BDNF, hippocampus, lead acetate*

It has been suggested that physical exercise modulates cognitive functions through various signaling mechanisms that lead to brain-derived neurotrophic factor (BDNF) up-regulation, especially in the hippocampus, a major hub for learning and memory formation [1-3]. BDNF is needed for the healthy brain functioning. Studies on BDNF have shown differences in brain region size, memory functioning and anxiety-related behavior when BDNF expression is altered [4]. It is important for cell survival in neurogenesis studies and has been thought to play an important role in antidepressant action [5]. This has promoted the research on BDNF levels in health and disease in the hope of better understanding the etiology and treatment effects [6].

The effect of short-term exercise (15 min step-exercise) on serum BDNF levels was evaluated in healthy human subjects [6]. Results showed a short-term, significant increase in serum BDNF levels after exercise. Intra-individual differences in serum BDNF levels were remarkably small on the rest day and also when compared to rest values on the day of the exercise test. Inter-individual differences, on the other hand, were larger by comparison.

Studies found that the exercise-induced increase in BDNF is transient. This is similar to the other studies cited here. Thus, the prolonged reduction in serum BDNF in affective disorder patients is most likely associated with other factors, in addition to whatever transient effect one sees after physical exertion. It should be

noted that a recent study by A.B. Cunha et al [7] observed reduced serum BDNF levels in both manic and depressed bipolar disorder patients. Considering that depressed patients have been reported to be more inactive physically than non-depressed controls, while manic patients have the reverse activity profile [8, 9]. However, while most studies that correlated physical activity with BDNF expression used the "voluntary wheel running" model, a major critical issue is that the exercise parameters, i.e. intensity, duration, and frequency, are highly variable and dependent on the motor activity of the animal. To resolve this, in this study, we use a special treadmill running protocol in order to examine hippocampus activation and BDNF expression and present evidence that treadmill running at highly controlled mild intensities differentially affect the time-course of BDNF induction in the rat hippocampus.

Materials and methods. *Animals' Condition.* 50 days aged male Wistar rats (256-290 g, $n = 40$) were maintained under standard laboratory conditions (12-h light/12-h dark), with room temperature of $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$ and food and water ad lib. Animals were acclimated for a week before treadmill exercise began.

Exercise training. Rats were randomly assigned to 1) basic group (Base-B, $n = 10$) 2) control group (Sham-S, $n = 10$) 3) group with lead injection (lead-L, $n = 10$) 4) treadmill exercise with lead injection group (train + lead - TL, $n = 10$). All rats were weighed on a daily basis during the exercise training phase. Animals were acclimatized to ambient rearing conditions for 4-5 days in group housing conditions (four rats per cage) and then habituated to run on a treadmill (KN-73, Natsume Ltd., Japan) for a total of seven sessions over 8 weeks. The running speed and distance was gradually increased from 15 to 22 m/min and from 25 to 64 m/min. Belt speed was 10 m/min, a walking rate for adult rats, and a speed that improves Morris maze performance in the adolescent rat [10]. At the end of the belt were stationary wire loops, which were electrified. A mild shock (0.75 mA, 500 ms duration, 0.5 Hz rate) was delivered through these loops to motivate the rats to continuously walk on the moving belt and thus avoid foot shock. The wire loops were activated during all exercise sessions, and an experimenter monitored all treadmill sessions. Rats quickly learned to stay on the belt and avoid shock, except of one rat, which would not stay on the moving belt, and thus was quickly removed from the exercise group. The L and TL groups' rats were run 5 days a week, with primary time of 25 up to 64 min at the end of the 8th week (Table 1).

Injections. The groups S received physiological solution and L and LT groups got % 2 lead acetate (20 mg/kg, i/p) 3 days in a week during all 8 training weeks. Until the sacrifice, all the rats were kept in their own cages. Rats were sacrificed by decapitation approximately 15 h after last exercises. After an intraperitoneal injection of 1% ketamine (30 mg/kg) and xylazine hydrochloride (4 mg/kg) the rats

were rapidly decapitated and the brains were quickly removed. The brain region of hippocampus were quickly dissected out. Transverse sections of hippocampus were prepared using a McIlwain tissue chopper. Then they were frozen with dry ice and cryopreserved at -80 C for inset hybridization and BDNF ELISA experiments. Blood samples were mixed with 100 mg/ml of EDTA to suppress coagulation and cooled with ice for analysis.

Table 1

The scheme of trainings for 8 weeks

Training days	Speed & time of trainings	Number of week							
		1	2	3	4	5	6	7	8
1	Treadmill speed (m/min)	15	16	17	18	19	20	21	22
	Time (minute)	25	30	35	40	45	50	55	60
2	Treadmill speed (m/min)	15	16	17	18	19	20	21	22
	Time (minute)	26	31	36	41	46	51	56	61
3	Treadmill speed (m/min)	15	16	17	18	19	20	21	22
	Time (minute)	27	32	37	42	47	52	57	62
4	Treadmill speed (m/min)	15	16	17	18	19	20	21	22
	Time (minute)	28	32	38	43	48	53	58	63
5	Treadmill speed (m/min)	15	16	17	18	19	20	21	22
	Time (minute)	29	34	39	44	49	54	59	64

Analysis of BDNF Concentration. BDNF protein was assessed using the ELISA kit (Demeditec 'ITALIA) according to manufacturer's recommendations. The hippocampus was individually homogenized in lysis buffer containing (in mM): 137 NaCl, 20 Tris-HCl (pH 8.0), Igepal (1%), glycerol (10%), 1 PMSF, 0.5 sodium vanadate, 0.1 EDTA and 0.1 EGTA. Then it was 10 min centrifuged at 14000 rpm under 4°C. Supernatant was diluted in sample buffer and incubated on 96-well flat-bottom plates, previously coated with anti - BDNF monoclonal antibody. After blocking, plates were incubated with polyclonal anti-human antibody for 2 h and horseradish peroxides - for 1 h. Then color reaction with tetraethyl Benzedrine was quantified in a plate reader at 450 nm. The standard BDNF curve ranged from 0 to 500 pg/ml.

Data analysis. Statistical analyses were conducted by two-tailed Student's t-test or two-way ANOVA followed by Tukey's test, when indicated. All data are presented as mean ($\pm$ SEM).

Results and discussion. Experiments were performed on 40 Wistar male rats. Available results obtained by isolated studies suggest that exercise alters BDNF levels and oxidative status. It has been described that physical activity induces members of the neurotrophins family, especially BDNF, that modulate neuronal

survival and plasticity [11], maturation and outgrowth in the developing brain and that exert neuroprotective actions in the mature brain submitted to metabolic insults [12]. In addition exercise induces BDNF mRNA in the hippocampus [14, 1, 13]. There is evidence indicating that physical activity may reduce age-induced cognitive decline and it is recommended as a therapeutic strategy to prevent, or recover from, neurodegenerative disease [15]. Although the exact molecular mechanisms by which physical exercise affects brain function are unclear, it has been suggested that it might activate cellular and molecular pathways that contribute to neuroprotection.

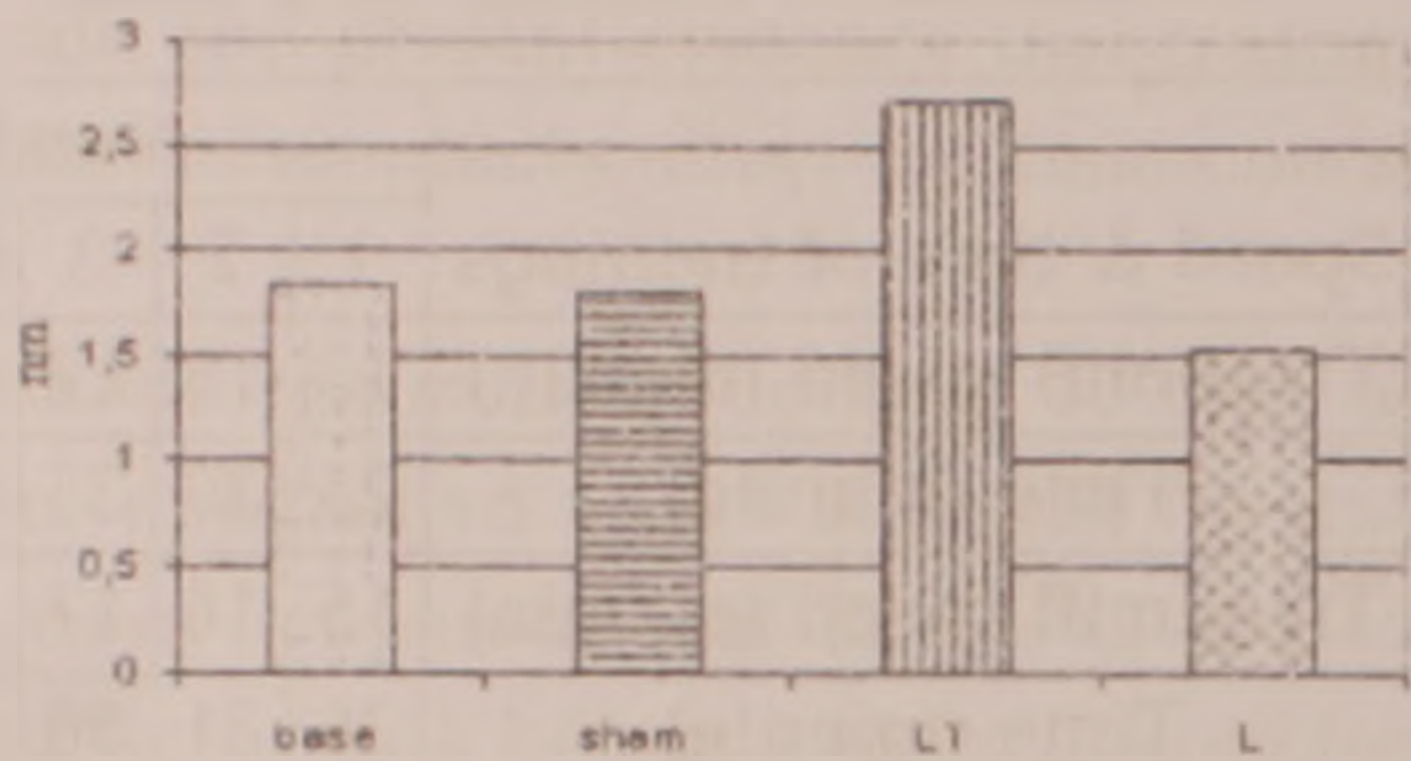


Fig. 1.

Table 2

Hippocampus BDNF values in different groups at 8th week

Groups	Number of rats	Mean	Std. Deviation	Std. Error	Minimum	Maximum
Base	8	1,8375	0,14772	0,05223	1,65	2,11
Shame	8	1,7988	0,65221	,23059	0,36	2,32
Train + Lead	7	2,7057	1,66047	0,62760	1,43	5,14
Lead	7	1,5400	0,21602	0,08165	1,24	1,87

In our experiments it was shown that at the end of tests (8th week) the value of BDNF in L group in comparison with those of base group (1.8375 ± 0.14772 SD, n = 8, Table 2, Fig.1) reduced to (1.54 ± 0.21602 SD, n = 7, Table 2, Fig. 1). After trainings (see the scheme of training in the Table 2 and Fig. 1) in LT group at 8th week BDNF value increased up to 2,7 (2.7057 ± 1.66047 SD, n = 7, Table 2, Fig.1). Thus, the obtained data indicate the significant role of exercises in the gain of BDNF level. On the other hand the increased level of BDNF may act as neuroprotector for recovery of numerous disturbances, such as reduction of the brain weight, memory loss and different degenerative processes. It may be concluded that the increase of BDNF in hippocampus may cause positive plastic changes and provide the prevention of the mentioned disturbances.

Mohammad Shahandeh

Effect of Prolonged Physical Exercises on Brain-Derived Neurotrophic Factor Levels in the Hippocampus of Rat's Subjected to the Influence of Lead Acetate

The results of these studies indicate that in rats injection of the lead acetate leads to a reduction of brain-derived neurotrophic factor (BDNF), compared to those in the hippocampus of normal animals.

It is shown that prolonged physical exercise (daily for 8 weeks) led to a significant increase of the level of BDNF, pointing to his neuroprotective role in the process of restoring the lost body weight and various neurodegenerative disorders (loss of memory, decline of cerebral weight, etc.)

Մահամմադ Շահանդեհ

Երկարատև ֆիզիկական վարժությունների ազդեցությունը կապարի ացեթատ սրացած առնետների հիպոկամպի ուղեղածին նեյրոթրոֆիկ ֆակտորի մակարդակի վրա

Հայտնաբերված է, որ համեմատած սորմալ առնետների, կապարի ացեթատ սրացած կենդանիների շրջանում գրանցվում է հիպոկամպի ուղեղածին նեյրոթրոֆիկ ֆակտորի (ՀՈՒՆՖ - BDNF) անկում:

Ցույց է տրված, որ երկարատև ֆիզիկական վարժությունները (ամեն օր ութ շաբաթվա ընթացքում) առաջացնում են ՀՈՒՆՖ-ի մակարդակի զգալի աճ: Դա կարող է վկայել մարմնի քաշի վերականգնման գործընթացում, ինչպես նաև տարբեր նեյրոդեգեներատիվ շեղումների դեպքում (հիշողության կորուստ, ուղեղի կշռի նվազում եւ այլն) նրա նյարդապաշտպանիչ դերի մասին:

Могаммад Шаанде

Влияние длительных физических упражнений на уровни нейротрофического фактора мозгового происхождения в гиппокампе крыс, подвергнутых воздействию ацетата свинца

Выявлено, что инъекция ацетата свинца у крыс приводит к снижению уровня нейротрофического фактора мозгового происхождения (НФМП – BDNF) по сравнению с таковым в гиппокампе нормальных животных.

Показано значительное повышение уровня НФМП в результате длительных физических упражнений (ежедневно в течение 8 недель), что указывает на его нейропротекторную роль в процессе восстановления утраченного веса тела и

устранения различных нейродегенеративных отклонений (потеря памяти, снижение мозгового веса и др.).

References

1. Vaynman S., Ying Z., Gomez-Pinilla F. - *Eur. J. Neurosci.* 2006. V. 20. P. 2580-2590.
2. Gomez-Pinilla F., Ying Z., Roy R.R., Molteni R., Edgerton V.R. - *J. Neurophysiol.* 2002. V. 88. P. 2187-2195.
3. Colman C.W., Berchtold N.C. - *Neuroscience.* 2002. V. 25. P. 295-301.
4. Chen Z.Y., Jing D., Bath K.G., Ieraci A., Khan T., Siao C.J., Herrera D.G., Toth M., Yang C., McEwen B.S., Hempstead B.L., Lee F.S. - *Science.* 2006. V. 314. P. 140-143.
5. Sairanen M., Lucas G., Ernfors P., Castren M., Castren E. - *Journal of Neuroscience.* 2005. V. 25. N5. P. 1089-1094.
6. Siu W. Tang, Emily Chu, Tomy Hu, Daiga Helmeste, Cindy Law'. *Psychiatry North Campus* Zot 1681, Irvine, CA 92697-1681. USA. 2007.
7. Cunha A.B., Frey B.N., Andreazza A.C., Got J.D., Rosa A.R., Goncalves C.A., Santin A., Kapczinski F. - *Neurosci. Lett.* 2006. V. 398. P. 215-219.
8. Kerschensteiner M., Gallmeier E., Behrens L., Leal V.V., Misgeld T., Klinkert W.E.F., Kolbeck R., Hoppe E., Oropeza-Wekerle R.L., Bartke I., Stadelmann C., Lassmann H., Wekerle H., Hohlfeld R. - *J. Exp. Med.* 1999. V. 189. P. 865-870.
9. Wolff E.A., Putnam F.W., Post R.M. - *Psychiatry.* 1985. V. 42. P. 288-294.
10. Uysal N., Tugyan K., Kayatekin B.M., Acikgoz O., Bagriyanik H.A., Gonenc S., et al. - *Neurosci. Lett.* 2005. V. 383. N3. P. 241-245.
11. Oliff H., Berchtold N., Isackson P., Colman C. - *Mol. Cell Res.* 1998. V. 61. P. 147-153.
12. Lee I.M., Paffenbarger Jr. R.S. - Physical activity and stroke incidence: the Harvard Alumni Health Study. *Stroke* 1998. V. 29. P. 2049-2054.
13. Neeper S.A., Gomez-Pinilla F., Choi J., Colman C.W. - *Brain Research.* 1996. V. 726. P. 49-56.
14. Cechetti F., Fochesatto C., Scopel D., Nardin P., Goncalves C. A., Nellore C. A., Siqueira I. R. - *Brain Research.* 2008. V. 1188. P. 182-188.
15. Kramer A.F., Hahn S., Cohen N.J., Banich M.T., McAuley E., Harrison C.R., Chason J., Vakil E., Bardell L., Boileau R.A. - *Colcombe Nature.* 1999. V. 400. P. 418-419.