

Экспериментальная и профилактическая медицина

УДК 577.17

Эффекты галармина и эфиров холина в изменении концентрации тиреотропного и тиреоидных гормонов в крови при гемисекции спинного мозга и разрушении супрахиазматического ядра гипоталамуса у крыс**Т. С. Хачатрян¹, В. О. Топузян², Г. А. Геворкян³**¹*Институт прикладных проблем физики НАН РА*²*Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии НАН РА*³*Институт биохимии им. Г. Х. Бунятыана НАН РА
0014, Ереван, ул. Паруйра Севака, 5/1*

Ключевые слова: гипоталамус, супрахиазматическое ядро, тиреотропный гормон гипофиза, свободный трийодтиронин, свободный тироксин, холин, эфиры, галармин, спинальные повреждения

Известно, что все живые существа на Земле – от растений до высших млекопитающих – подчиняются суточным ритмам [22]. У млекопитающих в зависимости от времени суток циклически меняется физиологическое состояние. Учёные доказали, что виной тому колебания концентраций различных гормонов (в частности, также использованных в данном исследовании тиреотропного гормона (ТТГ) гипофиза, тиреоидных гормонов (ТГ) – свободного трийодтиронина – св.Т₃ и свободного тирокина – св.Т₄), в сыворотке крови у крыс как в норме, так и при органических повреждениях спинного мозга (ОПСМ). В последние годы в науке о биологических ритмах, хронобиологии, было сделано многое, чтобы установить механизм возникновения суточных гормональных циклов. Учёные обнаружили в головном мозге (ГМ) так называемый *циркадный центр*, а в нём – *часовые гены* здоровья [19, 22]. Известно, что посредством гипоталамической области (ГО) ГМ млекопитающих осуществляются и передаются тонизирующие и координирующие корковые и подкорковые влияния на мышечную деятельность, вегетативные функции организма, а также на афферентные системы мозга [12]. Исходя из учения И. П. Павлова о единстве и целостности в деятельности организма, следует считать, что вегетативная нервная система (ВНС) и, в частности, ГО являются

неотъемлемой частью всей центральной нервной системы (ЦНС) и периферической нервной системы (НС), в которую входит как одна из составляющих её частей. Однако это не исключает специфические черты в функциях различных отделов НС, которые особенно ярко выявляются в деятельности ГО. У позвоночных гипоталамус (ГТ) представляет собой главный нервный центр, отвечающий за регуляцию внутренней среды организма. Филогенетически – это довольно старый отдел ГМ, и поэтому у наземных млекопитающих строение его относительно одинаково, в отличие от организации таких более молодых структур, как новая кора и лимбическая система [18].

Супрахиазматическое ядро (СХЯ) ГТ является центром управления биологическими часами организма [20]. У животных с нефункционирующим СХЯ пропадает цикличность выброса в кровь гормонов стресса – адреналина и глюкокортикоидов [25]. Также доказано, что разрушение СХЯ приводит к исчезновению циркадной двигательной активности животных: периоды сна и бодрствования становятся у них хаотичными. Они перестают спать в течение циркадной ночи, то есть в светлое время суток, и бодрствовать циркадным днем, то есть с наступлением темноты [21]. СХЯ – структура уникальная. Если её удалить из мозга грызунов и поместить в «комфортные условия» с тёплой питательной средой, насыщенной кислородом, то несколько месяцев в нейронах ядра будут циклически меняться частота и амплитуда поляризации мембраны, а также уровень выработки различных сигнальных молекул – нейромедиаторов (НМ), передающих нервные импульсы (НИ) с одной клетки на другую [24]. Что помогает СХЯ сохранять такую стабильную цикличность? Нейроны в нём очень плотно прилегают друг к другу, формируя большое количество межклеточных контактов (синапсов). Благодаря этому изменения электрической активности одного нейрона мгновенно передаются всем клеткам ядра, то есть происходит синхронизация деятельности клеточной популяции. Помимо этого, нейроны СХЯ связаны особым видом контактов, которые называются щелевыми. Они представляют собой участки мембран соприкасающихся клеток, в которые встроены белковые трубочки, так называемые коннексины. По этим трубочкам из одной клетки в другую движутся потоки ионов, что также синхронизирует «работу» нейронов ядра [23]. На сегодняшний день установлено, что именно СХЯ посылает сигналы в центры мозга, ответственные за циклическую выработку гормонов – регуляторов суточной активности организма [3].

Открытые академиком А. Галояном пролином богатые пептиды (ПБП), выделенные из нейросекреторных ядер ГТ, представляют новую семью гипоталамических нейропептидов. Эти пептиды синтезируются в форме общего белка-предшественника (нейрофизин-вазопрессин ассоциированного гликопротеина) и генетически детерминированно разделяются протеолизом во время аксонального транспорта. Обнаружено, что ПБП

обладают широким спектром биологической активности (БА), включая иммуномодулирующие и нейропротективные свойства, и могут являться регуляторами гуморального и клеточного иммунитета, миелопоэза, дифференциации тимоцитов [15]. Показано, что один из этих пептидов – галармин (ПБП-1), обладает свойствами цитокина и стимулирует антиген-представляющую функцию макрофагов, продукцию этими клетками фактора некроза опухолей (TNF- α) и секрецию интерлейкинов (IL-1 и IL-6) астроцитами [14].

Одним из современных направлений органической химии является создание методов синтеза и изучение свойств биологически активных веществ (БАВ). Выбор аминокислот (АК), в том числе ненасыщенных или α -, β -дегидроаминокислот, в качестве основы для создания БАВ сделала сама природа [6]. АК являются соединениями, входящими в состав белков и играющими важнейшую роль в биохимических процессах. В то же время АК широко используются в качестве хиральных строительных блоков в органическом синтезе, компонентов, катализаторов асимметрического синтеза, хиральных разделяющих агентов и др. [1].

При рассмотрении системы нейроэндокринной регуляции клетки (СНРК) выявляется, что данную систему, помимо ТГ и стероидных гормонов, составляют также НМ, одним из которых является ацетилхолин (АХ), являющийся одним из эфиров холина (ХЛ) (от греч. choly – жёлчь), гидроокись 2-оксиэтилтриметиламмония, $[(\text{CH}_3)_3\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}] \text{OH}^-$. Бесцветные кристаллы, хорошо растворимые в воде, этиловом спирте, нерастворимые в эфире, бензоле. ХЛ легко образует соли с сильными кислотами, его водные растворы обладают свойствами сильных щелочей. ХЛ широко распространён в живых организмах, входит в состав фосфолипидов (например, лецитина, сфингомиелина), служит источником метильных групп в синтезе метионина [26].

В коррекции соматических и нейрогенных нарушений важна роль холиновых эфиров (ХЭА), N-замещённых- α , β -дегидроаминокислот, заслуживающих существенного внимания с точки зрения особенностей их синтеза и БА. Согласно результатам проведенных нами исследований [4], эфирами и амидами ХЛ натурального и синтетического происхождения осуществляется ряд важнейших функций в организме человека и животных.

В настоящее время одним из актуальных вопросов современной нейробиологии и медицины является стойкость соматических и вегетативных нарушений при травматической болезни спинного мозга (СМ), являющейся причиной инвалидности большинства больных с ОПСМ, во время которых нарушается проведение НИ. Вышеизложенное свидетельствует о важности и актуальности проведения соответствующих научных исследований, направленных на разработку новых способов лечения этого весьма тяжёлого недуга человеческого организма.

Исходя из этого, нами в данных сериях исследований, были изучены изменения концентрации ТТГ, св.Т₃ и св.Т₄ в сыворотке крови у крыс, как в норме, так и при разрушении СХЯ и ОПСМ типа гемисекций (ГМС) СМ, как изолированно, так и при комбинированных патологиях, до и после изолированного и комбинированного воздействия сверхмалой дозы (СМД) 10⁻¹⁷ М ПБП-1 и ХЭА.

Материал и методы

Синтез ХЭА осуществлён в Научно-технологическом центре органической и фармацевтической химии НАН РА, под руководством д.х.н., профессора Топузьяна В. О., посредством азлактонного метода [6]. Были получены следующие химические соединения, относящиеся к ХЭА:

1. Холиновый эфир N-(4-бромбензоил)-α, β-дегидрофенилаланина (ХЭ1);
2. Холиновый эфир N-(2-метоксибензоил)-α, β-дегидрофенилаланина (ХЭ2);
3. Холиновый эфир N-(4-метоксибензоил)-α, β-дегидрофенилаланина (ХЭ3);
4. Холиновый эфир N-(3-бромбензоил)-α, β-дегидрофенилаланина (ХЭ4);
5. Холиновый эфир N-(2-хлорбензоил)-α, β-дегидрофенилаланина (ХЭ5);
6. Холиновый эфир N-бензоил-O-изопропил-α, β-дегидротирозина (ХЭ6);
7. Холиновый эфир N-(2-бромбензоил)-α, β-дегидрофенилаланина (ХЭ7);
8. Холиновый эфир N-(4-бромбензоил)-3, 4-диоксиметилен-α, β-дегидрофенилаланина (ХЭ8).

Эксперименты были проведены на 175 двенадцатимесячных крысах-самцах линии Вистар, массой 180 – 210 г, разделённых на 30 экспериментальных групп: 1 – контрольные животные с электролитическим разрушением СХЯ (n=10); 2 – контрольные животные с левосторонней латеральной ГМС СМ на уровне Т7 – Т8 (n=10); 3 – животные с левосторонней латеральной ГМС СМ, получавшие ПБП-1 в СМД 10⁻¹⁷ М (n=5); 4 – животные с левосторонней латеральной ГМС СМ, получавшие ХЭ1 в СМД 10⁻¹⁷ М (n=5); 5 – животные с левосторонней латеральной ГМС СМ, получавшие ХЭ2 в СМД 10⁻¹⁷ М (n=5); 6 – животные с левосторонней латеральной ГМС СМ, получавшие ХЭ3 в СМД 10⁻¹⁷ М (n=5); 7 – животные с левосторонней латеральной ГМС СМ, получавшие ХЭ4 в СМД 10⁻¹⁷ М (n=5); 8 – животные с левосторонней латеральной ГМС СМ, получавшие ХЭ5 в СМД 10⁻¹⁷ М (n=5); 9 – животные с левосторонней латеральной ГМС СМ, получавшие ХЭ6 в СМД 10⁻¹⁷ М (n=5); 10 –

животные с левосторонней латеральной ГМС СМ, получавшие ХЭ7 в СМД 10^{-17} М (n=5); 11 – животные с левосторонней латеральной ГМС СМ, получавшие ХЭ8 в СМД 10^{-17} М (n=5); 12 – животные с электролитическим разрушением СХЯ, получавшие ПБП-1 в СМД 10^{-17} М (n=5); 13 – животные с электролитическим разрушением СХЯ, получавшие ХЭ1 в СМД 10^{-17} М (n=5); 14 – животные с электролитическим разрушением СХЯ, получавшие ХЭ2 в СМД 10^{-17} М (n=5); 15 – животные с электролитическим разрушением СХЯ, получавшие ХЭ3 в СМД 10^{-17} М (n=5); 16 – животные с электролитическим разрушением СХЯ, получавшие ХЭ4 в СМД 10^{-17} М (n=5); 17 – животные с электролитическим разрушением СХЯ, получавшие ХЭ5 в СМД 10^{-17} М (n=5); 18 – животные с электролитическим разрушением СХЯ, получавшие ХЭ6 в СМД 10^{-17} М (n=5); 19 – животные с электролитическим разрушением СХЯ, получавшие ХЭ7 в СМД 10^{-17} М (n=5); 20 – животные с электролитическим разрушением СХЯ, получавшие ХЭ8 в СМД 10^{-17} М (n=5); 21 – контрольные животные с левосторонней латеральной ГМС СМ и электролитическим разрушением СХЯ (n=10); 22 – животные с левосторонней латеральной ГМС СМ и электролитическим разрушением СХЯ, получавшие внутримышечные инъекции ПБП-1 в СМД 10^{-17} М (n=5); 23 – животные с левосторонней латеральной ГМС СМ и электролитическим разрушением СХЯ, получавшие внутримышечные инъекции ХЭ1 в СМД 10^{-17} М (n=5); 24 – животные с левосторонней латеральной ГМС СМ и электролитическим разрушением СХЯ, получавшие внутримышечные инъекции ХЭ2 в СМД 10^{-17} М (n=5); 25 – животные с левосторонней латеральной ГМС СМ и электролитическим разрушением СХЯ, получавшие внутримышечные инъекции ХЭ3 в СМД 10^{-17} М (n=5); 26 – животные с левосторонней латеральной ГМС СМ и электролитическим разрушением СХЯ, получавшие внутримышечные инъекции ХЭ4 в СМД 10^{-17} М (n=5); 27 – животные с левосторонней латеральной ГМС СМ и электролитическим разрушением СХЯ, получавшие внутримышечные инъекции ХЭ5 в СМД 10^{-17} М (n=5); 28 – животные с левосторонней латеральной ГМС СМ и электролитическим разрушением СХЯ, получавшие внутримышечные инъекции ХЭ6 в СМД 10^{-17} М (n=5); 29 – животные с левосторонней латеральной ГМС СМ и электролитическим разрушением СХЯ, получавшие внутримышечные инъекции ХЭ7 в СМД 10^{-17} М (n=5); 30 – животные с левосторонней латеральной ГМС СМ и электролитическим разрушением СХЯ, получавшие внутримышечные инъекции ХЭ8 в СМД 10^{-17} М (n=5). Отдельную группу составляли интактные животные (n=10).

СХЯ повреждали электролитически под наркозом этаминалом натрия с помощью нихромовых электродов, в соответствии с координатами атласа мозга крысы (АР-0, Н-8,2 L-2) [2]. Через трепанационные отверстия вводили электроды, пропускали через них постоянный электрический ток

со сменой полярности (10мА) в течение 5 с. В эксперимент животных вводили не ранее 14 – 15 сут. после оперативного вмешательства, учитывая сроки послеоперационного повреждающего воздействия на циркадную организацию [13].

Левосторонняя латеральная ГМС СМ была проведена на уровне Т8 – Т9 по методике, описанной в нашей предыдущей работе [11].

В сыворотке с помощью метода ИФА определялась концентрация ТТГ, св.Т₃ и св.Т₄ посредством иммуноферментного анализатора RISER 8793. В данных сериях исследований принцип работы набора заключался в том, что определение уровня ТТГ (или ТГ) основано на использовании конкурентного варианта твердофазного ИФА. На внутренней поверхности лунок планшета иммобилизованы мышинные моноклональные антитела к ТТГ (или ТГ). В лунки планшета вносят исследуемый образец и конъюгат (Т₄, конъюгированный с пероксидазой). Во время инкубации ТТГ (или ТГ) образец конкурирует с конъюгированным ТТГ (или ТГ) за связывание с антителами на поверхности лунки. В результате образуется связанный с пластиком «сэндвич», содержащий пероксидазу. Во время инкубации с раствором субстрата тетраметилбензидина происходит окрашивание растворов в лунках. Интенсивность окраски обратно пропорциональна концентрации ТТГ (или ТГ) в исследуемом образце. Концентрацию ТТГ (или ТГ) в исследуемых образцах определяют по калибровочному графику зависимости оптической плотности от содержания ТТГ (или ТГ) в калибровочных пробах [5].

Статистическая обработка результатов производилась с использованием распределения Пуассона и критерия Пирсона. Данные представлены в относительных единицах (%). Значения группы контроля приняты за 100 %.

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

Результаты и обсуждение

В первой серии исследований было изучено воздействие СМД 10^{-17} М ХЭА и ПБП-1 при ОПСМ типа ГМС СМ (табл. 1). Анализ полученных данных показал, что у крыс с левосторонней латеральной ГМС СМ происходит резкое увеличение уровня ТТГ со снижением уровней св. Т₃ и св. Т₄ в сыворотке крови (по сравнению с интактными животными).

Как видно из данных, представленных в табл. 1, изолированное применение в течение 2 послеоперационных недель СМД 10^{-17} М ПБП-1 и

ХЭА способствует восстановлению практически до нормы показателей концентрации ТТГ, св. Т₃ и св. Т₄ в сыворотке крови у крыс с ОПСМ.

Таблица 1

Изменение концентрации ТТГ, св. Т₃ и св. Т₄ в сыворотке крови у крыс в норме, при левосторонней латеральной ГМС СМ и после воздействия СМД БАВ 10⁻¹⁷ М

ТТГ (инт.) ММ/мл	св.Т ₃ (инт.) нг/мл	св.Т ₄ (инт.) мкг/мл	ТТГ (ГМС) ММ/мл	св.Т ₃ (ГМС) нг/мл	св.Т ₄ (ГМС) мкг/мл	БАВ	ТТГ (ГМС+ БАВ) мМ/мл	св.Т ₃ (ГМС+ БАВ) нг/мл	св.Т ₄ (ГМС+ БАВ) мкг/мл
1, 0	2, 5	4, 6	4, 8	1, 7	1, 3	ПБП-1	1, 2	2, 7	4, 5
						ХЭ1	1, 9	2, 7	4, 2
						ХЭ2	1, 3	3, 1	4, 7
						ХЭ3	1, 5	2, 6	4, 7
						ХЭ4	1, 2	2, 6	4, 3
						ХЭ5	1, 2	2, 9	4, 9
						ХЭ6	1, 8	2, 8	4, 5
						ХЭ7	1, 6	2, 7	4, 6
						ХЭ8	1, 3	2, 6	4, 7

В следующей серии экспериментальных исследований изучено воздействие СМД 10⁻¹⁷ М ПБП-1 и ХЭА при деструкции правого СХЯ ГТ. В данных сериях также отмечалось резкое повышение уровня ТТГ, с одновременным резким понижением уровня ТГ в сыворотке крови у крыс с деструкцией СХЯ ГТ. После систематического двухнедельного изолированного введения СМД 10⁻¹⁷ М ПБП-1 и ХЭА у животных с деструкцией правого СХЯ ГТ отмечалась нормализация уровней ТТГ и ТГ в сыворотке крови, также достигавшая их значений у интактных животных, как и в случае ГМС (табл. 2).

Анализируя полученные данные, можно сделать вывод о том, что СМД 10⁻¹⁷ М оказывают идентичный эффект как при ОПСМ, типа левосторонних и правосторонних ГМС, так и при деструкциях левого и правого СХЯ переднего ГТ у крыс. Полученные в этих сериях экспериментов данные подтверждают наши ранние исследования относительно протекторной роли ПБП-1 и ХЭА при спинальных повреждениях разной степени интенсивности [8, 16], а также электрофизиологические исследования в отношении изменения электрической активности одиночных интернейронов и мотонейронов СМ у крыс под действием данных соединений [9, 17].

Таблица 2

Изменение концентрации ТТГ, св.Т₃ и св.Т₄ в сыворотке крови у крыс в норме, при электролитическом разрушении СХЯ и после воздействия СМД БАВ 10⁻¹⁷ М

ТТГ (инт.) мМ/мл	св.Т ₃ (инт.) нг/мл	св.Т ₄ (инт.) мкг/мл	ТТГ (разр. СХЯ) мМ/мл	св.Т ₃ (разр. СХЯ) нг/мл	св.Т ₄ (разр. СХЯ) мкг/мл	БАВ	ТТГ (разр. СХЯ+БАВ) мМ/мл	св.Т ₃ (разр. СХЯ+БАВ) нг/мл	св.Т ₄ (разр. СХЯ+БАВ) мкг/мл
1, 2	2, 5	4, 7	4, 3	1, 6	1, 3	ПБП-1	1, 4	2, 3	4, 4
						ХЭ1	1, 5	2, 2	4, 5
						ХЭ2	1, 4	2, 3	4, 4
						ХЭ3	1, 4	2, 3	4, 3
						ХЭ4	1, 7	2, 4	4, 3
						ХЭ5	1, 5	2, 3	4, 5
						ХЭ6	1, 4	2, 4	4, 7
						ХЭ7	1, 7	2, 2	4, 4
						ХЭ8	1, 4	2, 1	4, 5

В следующей серии исследований, исходя из ранее полученных результатов, в целях демонстрации протекторного эффекта ПБП-1 и ХЭА в отношении изменения концентрации ТТГ, св. Т₃, св. Т₄ в сыворотке крови, изучалось их изолированное воздействие на крысах с левосторонней латеральной ГМС СМ и электролитическим разрушением СХЯ ГТ. Данные, полученные в проведенных экспериментах, показали, что при этих патологиях у крыс в отношении показателей ТТГ, св. Т₃, св. Т₄, наблюдалась картина, аналогичная предыдущим сериям исследований и заключающаяся в повышении уровня ТТГ и снижении уровня ТГ в сыворотке крови. В данных сериях исследований нами также наблюдался ярко выраженный протекторный эффект, заключающийся в нормализации показателей концентрации ТТГ и ТГ в крови у крыс данной серии после двухнедельного систематического изолированного воздействия СМД 10⁻¹⁷ М ПБП-1 и ХЭА (табл. 3).

Таблица 3

Изменение концентрации ТТГ, св.Т₃ и св.Т₄ в сыворотке крови у крыс в норме, при левосторонней латеральной ГМС СМ и электролитическом разрушении СХЯ и после воздействия СМД БАВ 10⁻¹⁷ М

ТТГ (инт.) мМ/мл	св. Т ₃ (инт.) нг/мл	св. Т ₄ (инт.) мкг/мл	ТТГ (ГМС+ СХЯ) мМ/мл	св. Т ₃ (ГМС+ СХЯ) нг/мл	св. Т ₄ (ГМС+ СХЯ) мкг/мл	БАВ	ТТГ (ГМС+ СХЯ+БАВ) мМ/мл	св. Т ₃ (ГМС+ СХЯ+ БАВ) нг/мл	св. Т ₄ (ГМС+ СХЯ+ БАВ) мкг/мл
1, 1	2, 8	4, 9	5, 3	1, 1	0, 8	ПБП-1	1, 3	2, 2	4, 1
						ХЭ1	1, 3	2, 2	4, 1
						ХЭ2	1, 2	2, 2	4, 1
						ХЭ3	1, 3	2, 1	4, 2
						ХЭ4	1, 2	2, 4	4, 2
						ХЭ5	1, 4	2, 1	4, 3
						ХЭ6	1, 2	2, 1	4, 4
						ХЭ7	1, 3	2, 5	4, 5
						ХЭ8	1, 3	2, 1	4, 2

Проведенные исследования свидетельствуют о целесообразности изучения эффектов СМД БАВ при различных патологических состояниях организма млекопитающих, что отмечается в работах [7, 10].

Поступила 27.08.14

Գալարմինի և խոլինի եթերների էֆեկտները թիրեոտրոպ և թիրեոիդ հորմոնների բաղադրության փոփոխության վրա առնետների արյան մեջ ողնուղեղի հեմիսեկցիայի և հիպոթալամուսի սուպրահիպոստիկ միջուկի քայքայման ժամանակ

Տ. Ս. Խաչատրյան, Վ. Օ. Թովուզյան, Գ. Ա. Գևորգյան

Հետազոտությունների տվյալ սերաներում հետազոտվել է նյրո-հորմոն գալարմինի և խոլինի եթերի համակցված կիրառման ազդեցությունը առնետների մոտ նորմալում և ողնուղեղի կիսահատման և հիպոթալամուսի սուպրահիպոստիկ գոտու քանդման պայմաններում: Ստացված արդյունքները վկայում են նշված քիմիական միացությունների պաշտպանիչ էֆեկտի մասին հիպոֆիզի թիրեոտրոպ և թիրեոիդ

հորմոնների բաղադրության վրա առնետների արյան շիճուկում տվյալ ախտաբանությունների պայմաններում:

Effects of galarmin and choline ethers in concentration change of thyroid stimulating and thyroid hormones in blood at hemisections of spinal cord and destruction of suprachiasmatic nucleus of hypothalamus at rats

T. S. Khachatryan, V. O. Topuzyan, G. A. Kevorkian

In a series of experiments it is considered the question of multifunctional use of neurohormone galarmin and choline ethers on rats in norm and in hemisection of spinal cord and destruction of suprachiasmatic nucleus of hypothalamus. The obtained results testify of a protector effect of the given chemical substances in process of the change of concentrations of thyroid stimulating hormone and thyroid hormones in rats' blood serum under influence of these pathologies.

Литература

1. *Аникина Л. В., Левит Г. Л., Дёмин А. М. и др.* Синтез, противовоспалительная и анальгетическая активность аминокислот, ацилированных ибупрофеном. Хим.-фарм. журн., 2002, т. 36, 5, с. 16 – 17.
2. *Буреш Я.* Электрофизиологические методы исследования. М., 1962.
3. *Гриневич В.* Хронобиология. В сборнике научно-познавательных статей, заметок и публикаций «НАУКА – это ЖИЗНЬ!», <http://nauka.relis.ru/08/0501/08501028.htm>.
4. *Кирьян Т. К., Топузян В. О., Каранетян И. Р., Хачатрян Т. С.* Анализ влияния сочетанного комплекса тироксина и йодметилата 2-(диметиламино) этилового эфира-N-(п-метоксибензоил)-D, L-фенилаланина на электрическую активность повреждённых травмой одиночных мотонейронов спинного мозга крыс. В сб.: Международная научная конференция «Актуальные проблемы интегративной деятельности и пластичности нервной системы», посвящ. 80-летию со дня рождения академика НАН РА и чл.-кор. РАН В. В. Фанарджяна, Ереван, 2009, с. 154 – 158.
5. *Самуилов В. Д.* Иммуноферментный анализ. Соросовский научно-образовательный журнал, 1999, 12, с. 9 – 15.
6. *Топузян В. О.* Синтез физиологически активных соединений на основе α , β -дегидроаминокислот и пептидов. Хим. журнал Армении, 2007, т. 60, 4, с. 731 – 748.
7. *Хачатрян Т. С.* Изменение биоэлектрической активности мотонейронов спинного мозга крыс при острой нейродегенерации, вызванной ядом кобры и их протекция холиновым эфиром N – (2 – метоксибензоил) – O – изопропил – α , β – дегидротирозина Ж. Исследования в области естественных наук. Январь, 2014, 1 [Электронный ресурс]. URL: <http://science.snauka.ru/2014/01/6463>.
8. *Хачатрян Т. С.* Эффекты кратковременного действия некоторых биогенных факторов на изменение вызванной электрической активности одиночных мотонейронов спинного мозга крыс в условиях латеральной гемисекции. Исследования в области естественных наук. Август, 2012, [Электронный ресурс]. URL: <http://science.snauka.ru/2012/08/850>.

9. *Хачатрян Т. С., Авакян А. Э., Топузян В. О.* Особенности действия сверхмалых доз некоторых эфиров и амидов холина на внеклеточную электрическую активность одиночных мотонейронов спинного мозга крыс в условиях экспериментального гипертиреоза. Современные научные исследования и инновации. Август, 2012, [Электронный ресурс]. URL: <http://web.snauka.ru/issues/2012/08/16439>.
10. *Хачатрян Т. С., Каранетян И. Р., Топузян В. О., Авакян А. Э.* Электрофизиологическая модель действия сочетанного комплекса лидазы, тироксина и йодметилата 2 – (диметиламино) этилового эфира N – (П – метоксибензоил) – D, L – фенилаланина при органических повреждениях спинного мозга. Современные научные исследования и инновации. Август, 2012, [Электронный ресурс]. URL: <http://web.snauka.ru/issues/2012/08/16431>.
11. *Хачатрян Т. С., Матинян Л. А., Андреасян А. С., Киприян Т. К.* Роль тироксина в изменении электрической активности интернейронов и мотонейронов повреждённого спинного мозга крыс. Вопросы теоретической и клинической медицины, 2002, 1, с. 40 – 45.
12. *Bairati A., Massari F.* Nuclear structure of the hypothalamus. J. Acad. Medica., 1951, vol. 66, 12, p. 341 – 347.
13. *Drijfbout W., Kempe R., Meerlo P., Koolbaas J.* A telemetry study on the chronic effects of miurodialysis probe implantation on the activity pattern and temperature rhythm of the rat. J. Neurosci. Methods, 1995, vol. 61, 1 – 2, p. 191 – 196.
14. *Galoyan A. A.* Biochemistry of Novel Cardioactive Hormones and Immunomodulators of the Functional System Neurosecretory Hypothalamus. Endocrine Heart. Nauka Publ. 1997.
15. *Galoyan A. A.* In: Handbook of Neurochemistry and Molecular Neurobiology, Neuroimmunology 3rd Edition (Lajtha, A., Galoyan, A. and Besedovsky, H. eds), 2008, Springer Science+Business Media, p. 155 – 195.
16. *Galoyan A. A., Kipriyan T. K. et al.* Changes of the injured rat's spinal cord neurons electrical activity under action of dexamethasone and hypothalamic neuropeptide hormone. In: 38th Annual scientific meetings of International Society of Paraplegia, Copenhagen, Denmark, 1999, p. 85.
17. *Galoyan A. A., Kipriyan T. K. et al.* Protection against neuronal injury by hypothalamic peptides and dexamethasone. J. Neurochem. Res., USA, 2000, vol. 25, 12, p. 1567 – 1578.
18. *Gomezbosque P.* Structure and functions of the vegetative nervous system. J. Arch. Esp. Morfol., 1963, 17, p. 173 – 262.
19. *Gongadze N., Gabunia L., Bakuridze K., Abulashvili D., Makharadze T.* The role of seasonal circadian rhythms in hemodynamic regulation. J. Georgian Med. News, 2010, 189, p. 40 – 52.
20. *Lydic R., Schoene W. C., Czeisler C. A., Moore-Ede M. C.* Suprachiasmatic region of the human hypothalamus: homolog to the primate circadian pacemaker? J. Sleep, 1980, vol. 2, 3, p. 355 – 361.
21. *Nishino H., Kiyomi K., Brooks C. M.* The role of suprachiasmatic nuclei of the hypothalamus in the production of circadian rhythm. J. Brain Res., 1976, vol. 112, 1, p. 45 – 59.
22. *Saderi N., Escobar C., Salgado-Delgado R.* Alteration of biological rhythms causes metabolic diseases and obesity. J. Rev. Neurol., 2013, vol. 57, 2, p. 71 – 78.
23. *Stetson M. H., Watson-Whitmyre M.* Nucleus suprachiasmaticus: the biological clock in the hamster? J. Science, 1976, vol. 191, 4223, p. 197 – 199.
24. *Webb I. C., Antle M. C., Mistlberger R. E.* Regulation of circadian rhythms in mammals by behavioral arousal. J. Behav. Neurosci., 2014, vol. 128, 3, p. 304 – 325.
25. *Willoughby J. O., Martin J. B.* The suprachiasmatic nucleus synchronizes growth hormone secretory rhythms with the light-dark cycle. J. Brain Res., 1978, vol. 151, 2, p. 413 – 417.
26. *Zeisel S. H.* Nutritional Importance of Choline for Brain Development. J. Am. J. Clin. Nutr., 2004, 9, p. 621 – 626.