

УДК 615.273 : 612.824

**Տրիֆլուզալի ազդեցությունը գլխուղեղի կեղևի
մազանոթային ցանցի վրա ուղեղի արյան
շրջանառության խանգարման պայմաններում**

Ս.Տ. Քարամյան¹, Մ.Գ. Բալասանյան¹, Շ.Գ. Աֆրիկյան²

¹Մ. Հերացու անվ. ԵՊԲՀ, ֆարմակոլոգիայի ամբիոն

*²Մ. Հերացու անվ. ԵՊԲՀ, ֆարմացիայի ամբիոն
0025, Կոռյուն փ., 2*

Բանալի բառեր. տրիֆլուզալ, ասպիրին, գլխուղեղի իշեմիկ խանգարում, գլխուղեղի մազանոթներ, էնդոթելիալ NO սինթազ

Ուղեղային արյան շրջանառության (ՈԻԱՇ) իշեմիկ խանգարումների ժամանակ արյունամատակարարման կարգավորման և վերականգնման հարցում ներկայումս մեծ նշանակություն է տրվում ուղեղի կեղևի մազանոթային հունի ֆունկցիոնալ վիճակին:

Ինչպես հայտնի է, բնականոն պայմաններում հստակ գործում են նյարդային ակտիվությանն համապատասխան ՈԻԱՇ կարգավորման մեխանիզմներ, որոնցում անկասկած մեծ դեր ունի ուղեղային հյուսվածքի միկրոշրջանառությունը ապահովող մազանոթային ցանցի բնութագիրը, հատկապես՝ էնդոթելի ֆունկցիոնալ վիճակը:

Ակնհայտ է, որ նախակաթվածային պայմաններում, որին նպաստում են ծերացումը, զարկերակային գերճնշումը, շաքարային դիաբետը, հիպերխոլեստերինեմիան և այլ քրոնիկ փոփոխություններ, ՈԻԱՇ կարգավորումը ի պատասխան ուղեղային հյուսվածքի փոփոխվող նյութափոխանակային պահանջների խափանվում է [14]: Նման նեյրովասկուլյար դիսֆունկցիայի պայմաններում նյարդային ակտիվությունը զուգահեռ ՈԻԱՇ կարգավորումը անբավարար է, և այս անբավարարության ախտաճնության մեջ առանցքային դեր ունի նաև էնդոթելիալ NO սինթազների ակտիվության նվազումը և պերօքսիդիտրիտների կուտակումը [8,14,19]:

Իշեմիայի պայմաններում պրո-օքսիդանտային ակտիվության բարձրացմամբ պայմանավորված նկատվում է գերօքսիդ անիոնի, թթվածնի ռեակտիվ ձևերի գերսինթեզ, որոնք, փոխազդելով NO-ի հետ,

վերածվում են պերօքսիդիտիտների [3]: Ձևավորված NO անբավարարության արդյունքում խախտվում է անոթների տոնուսի կարգավորումն, իսկ առաջացած պերօքսիդիտները (ONOO⁻) խանգարում են հարթ մկանների կծկողունակությունը և ապակտիվացնում են հյուսվածքային պլազմինոգենի ակտիվատորին [8,16]: Բացի այդ, NO-ի անբավարարությունը, թթվածնի ռեակտիվ ձևերի և ONOO⁻ անվերահսկելի աճը խորացնում են անոթային հյուսվածքի վնասումը, նաև խթանում թրոմբոցիտների ագրեգացիան, լեյկոցիտների ադիզիան վնասված էնդոթելին [17,18]: Այս գործընթացներին համընթաց հյուսվածքաբանական և ֆունկցիոնալ փոփոխության են ենթարկվում նաև մազանոթները [19]: Թթվածնի ռեակտիվ ձևերի գերքանակները բերում են մազանոթներում պերիցիտների կծկման [23], էնդոթելիալ բջիջների և հարակից աստրոցիտների այտուցի, որոնք հանդիսանում են հավելյալ խթան մազանոթների տրամագծի փոքրացման և խոչընդոտ էրիթրոցիտների շարժի համար՝ խանգարելով բուն գազափոխանակային գործընթացը [12]: Հատկանշական է, որ առաջացած թթվածնաքաղցը ինքնին ընկճում է էնդոթելիալ NO սինթազի (eNOS) ակտիվությունը և NO-ի սինթեզը՝ ստեղծելով արատավոր օդակ և խորացնելով նեյրոդեգեներացիան [1]:

Այս ամենը հուշում է, որ ՈԻԱՇ իշեմիկ խանգարումների բուժման և կանխարգելման համար կիրառվող դեղերից առավել խոստումնալից կլինեն այն միացությունները, որոնց ազդեցության մեխանիզմները համալրված են նաև էնդոթելիալ NO սինթազների ակտիվությունը խթանելու և NO կենսամատչելիությունը մեծացնելու ունակությամբ [19]:

Այսպես, չնայած հակաադրեզանտներից գլխուղեղի կաթվածի երկրորդային կանխարգելման դեպքում առաջնային ընտրության դեղ և ոսկե ստանդարտ հանդիսացող ասպիրինի ապացուցված արդյունավետությանը (սիրտ-անոթային պատահարների ռիսկի նվազեցում 15-20%-ով, համեմատ պլացեբո էֆեկտի), դրա ուղեղային հյուսվածքի մեռուկացումը կանխելու ունակության շուրջ կասկածներ և բազմաթիվ բանավեճեր են ծավալվում: Ասպիրինի ազդեցությամբ սուր փորձերում բազմիցս արձանագրվել է գլխուղեղի արյան շրջանառության նվազում [2], ստացվել են իրարամերժ տվյալներ հետինսուլտային շրջանում ուղեղային հյուսվածքի մեռուկացման սահմանափակման վերաբերյալ [9,15]: Այս երևույթը շատ հեղինակներ վերագրում են ասպիրինի էնդոթելիալ NO սինթեզի և ձերբազատման վրա ունեցած բացասական ազդեցությանը [13,15], ինչը դժվարեցնում է էնդոթելիալ դիսֆունկցիայի կարգավորումը և որոշակիորեն խափանում կոմպենսատոր արյունամատակարարման բարելավումը: Դրա կլինիկական

դրսևորում կարելի է համարել ասպիրինի կիրառման ցածր արդյունավետությունը ցածր ռիսկային խմբի հիվանդների մոտ ուղեղանոթային պատահարների կանխարգելման նպատակով [11] :

Այդ իսկ պատճառով ակտիվ հետազոտությունների առանցքում են ասպիրինի այն ածանցյալները, որոնք օժտված են eNOS մակաձող ակտիվությամբ կամ ինքնին հանդիսանում են NO դոնատոր: [4] Այս առումով մեծ հետաքրքրություն է ներկայացնում համեմատաբար նոր հակաագրեգանտ տրիֆլուզալը (2-ացետոքսի-4-եոֆտորմեթիլ բենզոյական թթու), որը, հանդիսանալով ասպիրինի կառուցվածքային ածանցյալ, ունի մի շարք ֆարմակոդինամիկ և ֆարմակոկինետիկ առանձնահատկություններ: Շնորհիվ բազմաթիրախային ազդեցության մեխանիզմի՝ տրիֆլուզալը և նրա ակտիվ մետաբոլիտը (3-հիդրօքսի-4-եոֆտորմեթիլ բենզոյական թթու), ցուցաբերում են արտահայտված հակաագրեգանտային և նյարդապաշտպան ազդեցություն: [5] Գլխուղեղի կաթվածի երկրորդային կանխարգելման նպատակով որպես հակաագրեգանտ տրիֆլուզալի կիրառման արդյունավետությունը ապացուցված է բազմաթիվ կլինիկական հետազոտություններով: Կարևորվում է, որ բացի թրոմբոցիտար ՑՕԳ-1 անդարձելի պաշարումից, տրիֆլուզալի հակաագրեգանտային ազդեցությունը պայմանավորված է էնդոթելիալ NO-ի սինթեզի և ձերբագատման խթանմամբ, ինչպես նաև թրոմբոցիտար ֆոսֆոդիէսթերազի պաշարմամբ: Իսկ ինչ վերաբերում է նյարդապաշտպան ազդեցությանը, որը ապացուցված է հիմնականում նախակլինիկական հետազոտություններով [5], ապա այն պայմանավորված է տրիֆլուզալի հակաբորբոքային և հակաօքսիդանտային հատկություններով:

Տրիֆլուզալի վերոնշյալ յուրահատկությունները և նախկինում կատարված հետազոտությունները, որոք վկայում են տրիֆլուզալի խանգարված ՌԻԱՇ-ը բարելավելու [10], ինչպես նաև կաթվածից հետո ձևավորվող իշեմիկ օջախի ծավալը սահմանափակելու ունակությունների մասին [9,22], հիմք հանդիսացան հետագա ուսումնասիրությունների համար:

Հաշվի առնելով իշեմիկ խանգարումների ժամանակ գործող կարգավորիչ մեխանիզմներում մազանոթների հաստատված դերը, որոշվեց գնահատել իշեմիայի պայմաններում տրիֆլուզալի և ասպիրինի ազդեցությունը գլխուղեղի կեղևի մազանոթային ցանցի վրա:

Նյութն ու մեթոդները

Փորձերի համար օգտագործվել են ոչ ցեղական սպիտակ արու առնետներ (190-210գ, n=17): Կենդանիները պահվել են լաբորատոր

վիվարիումի պայմաններում. 12/12 լույս/մութ ռեժիմ, ջրի և սննդի անսահմանափակ առկայություն, վեցական առնետ յուրաքանչյուր վանդակում:

Գլխուղեղի արյունամատակարարման խանգարումն առաջացվել է ձախ ընդհանուր քնային զարկերակի (ԸՔԶ) կապումով: Վիրահատական միջամտությունները կատարվել են ընդհանուր անզգայացման պայմաններում՝ 5% քլորալիդրատի ներորովայնային ներարկմամբ (0,6մլ/100գ): Առնետները անշարժացվել են հատուկ նախատեսված հարթակի վրա, որից հետո պարանոցի առաջնային մակերեսին կատարվել է մաշկի կտրվածք՝ ձախ կրծոսկրա-անրակապտկային մկանի առաջնային եզրի պրոյեկցիայով, բացազատվել և մերկացվել է ձախ ընդհանուր քնային զարկերակը և կապվել 6-0 չներծծվող մետաքսե թելով: ԸՔԶ կապումից 30 բուպե անց ներորովայնային ներմուծման եղանակով տրվել է համապատասխան դեղը (ասպիրին /n=4/ կամ տրիֆլուզալ /n=4/), իսկ հսկիչ խմբի առնետներին՝ ֆիզլուծույթ /n=4/: Կիրառվել է «USP» ստանդարտ նմուշի ասպիրին և «Grupo Uriach, Spain» արտադրության տրիֆլուզալ: Ասպիրինը և տրիֆլուզալը նախապես տրորվել են մի քանի կաթիլ սպիրտում (հաշվի առնելով դրանց հիդրոֆոբ հատկությունները) և լուծվել 0,9% NaCl-ի լուծույթում: Դեղերը ներմուծվել են ներորովայնային ճանապարհով, 3մգ/100գ հաշվարկով: Համապատասխան ներմուծումից 1 ժամ անց առնետները գլխատվել են: Գլխուղեղները ֆիքսվել են 5% ֆորմալինի լուծույթում հետագա հետազոտության նպատակով: ԸՔԶ կապման, դեղերի ներմուծման և գլխատման միջև ժամանակային պատուհանների ընտրությունը համապատասխանում է նախկինում մեր կողմից կատարված ուղեղի արյան շրջանառության վրա տրիֆլուզալի և ասպիրինի ազդեցությունը ուսումնասիրող հետազոտության մոտեցմանը [10]:

Գլխուղեղի կեղևի մազանոթային ցանցի ուսումնասիրությունները կատարվել են կալցիում ադենոզինետրոսֆատային մեթոդով [25], որի հիմքում ընկած է կալցիումական ադերով ադենոզինետրոսֆորական թթվի հիդրոլիզի արդյունքում առաջացած ազատ անօրգանական ֆոսֆորի բարձր ընտրողականությունը անոթային հյուսվածքի կառույցների նկատմամբ: Միկրոցիրկուլյատոր հունի հայտնաբերումից զատ՝ այս մեթոդը հնարավորություն է տալիս նաև տարբերակել երակային, զարկերակային անոթները և մազանոթները միմյանցից: Ֆորմալինի 5% լուծույթում 1-3 օր ֆիքսված գլխուղեղները 30 բուպե լվացվել են հոսող ջրով: -14-16°C պայմաններում U25 հատիչով ստացվել են 90մկմ հաստությամբ գլխուղեղի երկայնական կտրվածքներ, որոնք ենթարկվել են հետագա մշակման ըստ մեթոդի պահանջների:

Ստացված պրեպարատները ուսումնասիրվել են (Boeco BM-800) լուսային մանրադիտակով և ներդրված (B-CAM 14MP) թվային ֆոտոխցիկով ֆիքսվել է գլխուղեղի կեղևային շերտի անոթային ցանցը: Մազանոթների տրամագիծը չափվել է B-Viwe ծրագրով (Boeckel): Տվյալ մազանոթի տրամագիծը որոշվել է 2-6 չափումների միջինացմամբ և արտահայտվել միկրոմետրերով:

Դիտարկված 153 դիտարկված դաշտերում միկրոցիրկուլյատոր հունի գնահատման համար որոշվել է մազանոթների միջին տրամագիծը, ինչպես նաև բաշխումը ըստ տրամագծի՝ գործող (4-10մկմ), նեղացած (2,5-4մկմ) և թափանցելի միայն արյան պլազմայի համար (<2,5մկմ):

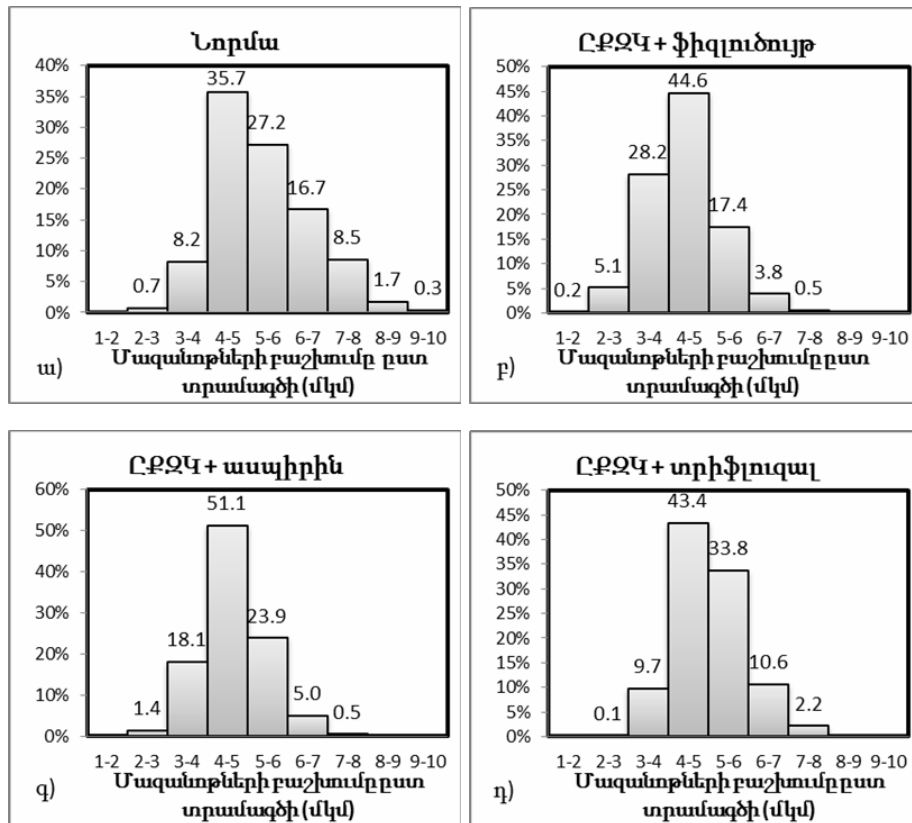
Համեմատման համար ուսումնասիրվել է նաև «առողջ, ինտակտ» առնետների գլխուղեղի կեղևային շերտի մազանոթային ցանցը:

Տարբեր խմբերում գրանցված արժեքների միջխմբային համեմատական վերլուծությունը կատարվել է ANOVA, հաջորդիվ նաև Bonferroni թեստերով: Վիճակագրական հավաստիությունը ենթադրվել է $p < 0,05$ մակարդակում:

Արդյունքները և դրանց քննարկումը

Իրականացված չափագրումների արդյունքում արձանագրվեց, որ ԸԲԶ կապման պայմաններում թե՛ ասպիրինի, և թե՛ տրիֆլուզալի կիրառումը փոխում են գլխուղեղի կեղևային շերտի մազանոթային ցանցի բնութագրերը:

Այսպես, նորմայում, ինչպես վկայում են նախկինում մեր կողմից ստացված արդյունքները, առնետների գլխուղեղի կեղևային շերտում հիմնական մաս են կազմում գործող մազանոթները (91,2%), որոնց միջին տրամագիծը տատանվում է $5,55 \pm 1,06$ մկմ միջակայքում (նկ. 2): Ավելի փոքրաթիվ են նեղացած մազանոթները (8,2%), իսկ պայմանականորեն չգործող մազանոթները հանդիպում են խիստ հազվադեպ (0,7%): Հատկանշական է, որ մազանոթների բաշխումը ըստ տրամագծի զբաղեցնում է գրեթե ամբողջ 1-10մկմ տիրույթը, որում 16,7% և 8,5% են կազմում համեմատաբար մեծ՝ 6-7 և 7-8 մկմ տրամագիծ ունեցողները (նկ. 1, ա): Մազանոթային ցանցի ստացված բնութագիրը միանգամայն բնորոշ է ուղեղային հյուսվածքի միկրոշրջանառության առանձնահատկություններին, ըստ որոնց ի տարբերություն այլ հյուսվածքների գլխուղեղում մազանոթները մեծամասամբ բաց են և դրանց տրամագիծը բնականոն պայմաններում ակտիվ փոփոխությունների քիչ է ենթարկվում [24]:



Նկար 1. Գլխուղեղի կեղևային շերտի մագանոթների բաշխումը ըստ տրամագծի, արտահայտված տոկոսներով՝ նորմայում (ա), ընդհանուր քնային զարկերեկի կապումից հետո (բ), նույն պայմանում ներերակային 30 մգ/կգ ասպիրինի (գ) կամ տրիֆուզալի (դ) ներմուծումից հետո

Հսկիչ խմբի կենդանիների ուղեղային հյուսվածքից ստացված կտրվածքների ուսումնասիրության արդյունքում արձանագրվեց, որ ԸՔԶ կապումը բերում է գլխուղեղի իպսիլատեռալ կիսագնդի կեղևային շերտի մագանոթային ցանցի արտահայտված փոփոխությունների: Այսպես, ուսումնասիրվող մոդելում արյան շրջանառության խափանումը ուղեկցվում է ինչպես բոլոր, այնպես էլ միայն գործող մագանոթների միջին տրամագծի հավաստի նվազեցմամբ՝ համապատասխանաբար 17,2%-ով ($5,38 \pm 1,15$ -ից մինչև $4,38 \pm 0,87$ մկմ) և 12,6%-ով ($5,55 \pm 1,06$ -ից մինչև $4,85 \pm 0,65$ մկմ) համեմատ նորմայի (Ադյուսակ):

Իշեմիկ փոփոխությունների մասին են խոսում նաև գործող մագանոթների քանակի կրճատումը (91,2%-ից մինչև 66,5%), նեղացած մագանոթների (8,2%-ից մինչև 31,3%) և 2,5 մկմ-ից փոքր տրամագիծ

Աղյուսակ

Ընդհանուր քնային զարկերակի կապման պայմաններում, ասպիրինի և տրիֆլուզալի ազդեցությունը գլխուղեղի կեղևային շերտի մազանոթների տրամագծի վրա (թվաբանական միջին±ստանդարտ շեղում)

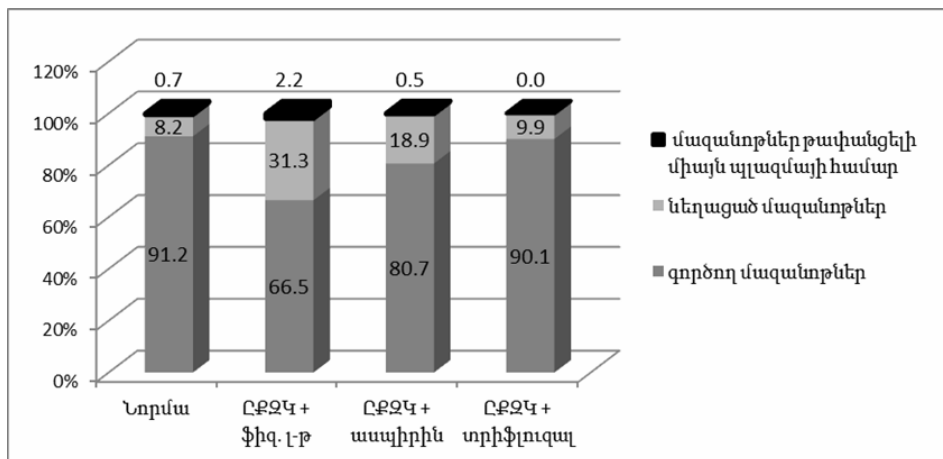
Մազանոթներ	Նորմա n1=294	ԸՔԶԿ n2=2708	ԸՔԶԿ+ասպիրին n3=2044	ԸՔԶԿ+տրիֆլուզալ n4=2694
Ընդհանուր	5,38±1,15	4,39±0,87 ¹	4,64±0,78 ^{1,2}	5,02±0,85 ^{1,2,3}
Գործող	2,41±0,01	2,29 ±0,16	2,35±0,13	0
Նեղացած	3,73±0,19	3,5±0,36	3,62±0,31	3,71±0,24 ^{2,3}
Թափանցելի միայն պլազմայի համար	5,55±1,06	4,85±0,65 ¹	4,9±0,64 ¹	5,16±0,77 ^{1,2,3}

n1, n2, n3, n4՝ չափված անոթներ ընդհանուր թիվը

¹ p<0,05 համեմատ նորմայի, ² p<0,05 համեմատ ԸՔԶԿ խմբի,

³ p<0,05 համեմատ ԸՔԶԿ+ասպիրին խմբի, ⁴ p<0,05 համեմատ ԸՔԶԿ+տրիֆլուզալ խմբի

ունեցող մազանոթների (0,7%-ից մինչև 2,2%) քանակի ավելացումը համեմատ նորմայի (նկ. 2): Համանման փոփոխություններ են գրանցվել նաև ըստ տրամագծի մազանոթների բաշխումը դիտարկելիս. կտրուկ կրճատվել է 6-7 և 7-8 մկմ տրամագիծ ունեցող մազանոթների թիվը կազմելով ընդհանուր թվի 3,8% և 0,5% համապատասխանաբար, իսկ ավելի մեծ մազանոթներ դիտարկված դաշտերում չեն հայտնաբերվել (նկ. 1, բ):



Նկար 2. Գործող, նեղացած և միայն պլազմայի համար թափանցելի մազանոթների տոկոսային հարաբերությունը համապատասխան խմբերում

Նկարագրված փոփոխությունները, որոնք գրանցվել են նաև մի շարք այլ հետազոտողների կողմից [21,24], կարելի է մեկնաբանել ընդունված դասական մոտեցմամբ, ըստ որի ենթադրվում է, որ մազանոթները, չունենալով հարթ մկանային շերտ, զուրկ են ինքնուրույն կծկման կամ թուլացման հնարավորություններից, և դրանց տրամագծի կարգավորումը հանդիսանում է պասիվ պրոցես, կախված մի շարք գործոններից՝ ավելի խոշոր անոթների տոնուսի փոփոխություն, իշեմիայով պայմանավորված մազանոթների էնդոթելիալ բջիջների և հարակից աստրոցիտների այտուց, թրոմբոզով պայմանավորված հետմազանոթային երակների խցանում և երակային կանգ [20]: Բացի պասիվ կարգավորման մեխանիզմներից որոշ գիտնականներ պնդում են նաև կարգավորման ակտիվ մեխանիզմների առկայությունը, մասնավորապես մատնանշելով կծկողունակ պերիցիտների մասնակցությունը տրամագծի կարգավորման գործընթացին [6]: Մինչդեռ կան նաև գիտնականներ, որոնք պնդում են, որ ի տարբերություն այլ հյուսվածքների, գլխուղեղի մազանոթների պերիցիտները զուրկ են կծկման ունակությունից [7]:

ԸԲԶ կապման պայմաններում ասպիրինի ազդեցությունը իպսիլատեռալ կիսագնդի կեղևի մազանոթային ցանցի վրա ուսումնասիրելիս արձանագրվեց, որ վերջինս որոշ ցուցանիշներով մեղմում է իշեմիայով հարուցված փոփոխությունները: Այսպես, ասպիրին ստացած առնետների մոտ համեմատ հսկիչ խմբի հավաստիորեն շատացել է գործող մազանոթների (80,7%) , քչացել է նեղացած (18,9%) և նաև 2,5 մկմ-ից փոքր տրամագիծ ունեցողների թիվը (0,5%), իսկ դրանց միջին տրամագծերը հավաստի փոփոխության չեն ենթարկվել (նկ. 2): Ընդհանուր միջին զարկերակային տրամագիծը հավաստիորեն մեծացել է կազմելով $4,65 \pm 0,78$ մկմ: Ինչ վերաբերում է մազանոթների բաշխման ըստ տրամագծի՝ պատկերը, համեմատ հսկիչ խմբի, մեծ փոփոխության չի ենթարկվել, մասնավորապես՝ համեմատաբար խոշոր (6-7 և 7-8 մկմ) տրամագիծ ունեցող մազանոթների մասնաբաժինը մնացել է նույնը (նկ. 1, գ):

Նույն պայմաններում տրիֆլուզալի ազդեցությունը ուսումնասիրելիս արձանագրվեց, որ դրա կիրառումը բավականին մեղմում է իշեմիայով պայմանավորված միկրոշրջանառության խանգարումները: ԸԲԶ կապումից հետո տրիֆլուզալ ստացած առնետների մոտ գրանցվել է բոլոր մազանոթների միջին տրամագծի մեծացում մինչև $5,02 \pm 0,85$ մկմ, ինչը հավաստիորեն տարբերվում է հսկիչ և ասպիրին ստացած խմբերում գրանցված արժեքներից: Նույն պատկերն է ստացվել նաև գործող և նեղացած մազանոթների միջին տրամագծի դեպքում՝ դիտվել է գրանցված արժեքների հավաստի տարբերություն թե հսկիչ, թե

ասպիրին ստացած խմբերի համեմատ (Աղյուսակ): Բացի այդ, դիտարկվել է գործող մազանոթների քանակի ավելացում (90,1%), նեղացած մազանոթների քանակի նվազում (9,9%), իսկ 2,5 մկմ-ից փոքր տրամագիծ ունեցող մազանոթներ չեն հայտնաբերվել (նկ. 2): Հատկանշական է, որ դիտարկված կտրվածքներում նեղացած մազանոթների միջին տրամագիծը չի տարբերվում նորմայում գրանցված արժեքից, իսկ գործող և նեղացած մազանոթների հարաբերությունը գրեթե համընկնում է նորմայում գրանցված արժեքների հետ: Բարելավվել է նաև ըստ տրամագծի մազանոթների բախշման պատկերը, գրանցվել է 6-7 և 7-8 մկմ տրամագիծ ունեցող անոթների թվի աճ, համապատասխանաբար կազմելով 10,6% և 2,2% (նկ. 1, դ):

Այսպիսով, կատարված հետազոտությունը թույլ տվեց բացահայտել տրիֆլուզալի ուղեղային հյուսվածքի միկրոշրջանառությունը խթանելու հատկությունը, ինչը կարող է ծառայել որպես վերջինիս նյարդապաշտպան ազդեցության ևս մեկ ապացուցողական հիմք: Ուշագրավ է, որ տրիֆլուզալ ուղեղի մազանոթային ցանցի գործունեությունը բարելավելու հատկությամբ գերազանցում է ասպիրինին: Այս երկու ածանցյալների արդյունավետության տարբերությունները հավանաբար պայմանավորված են տրիֆլուզալի ազդեցության մեխանիզմների առանձնահատկություններով: Ներառյալ էնդոթելիալ NO սինթազի խթանումը, թրոմբոցիտար COX նկատմամբ ավելի մեծ խնամակցությունը, ինչպես նաև ակտիվ մետաբոլիտի (3-հիդրօքսի-4-եռֆտորմեթիլ բենզոյական թթու) առաջացումը: Բացի այդ ավելի արտահայտված է տրիֆլուզալի ազդեցությունը իշեմիայով պայմանավորված նեյրոդեգեներացիոն գործընթացներին մասնակցող միջնորդանյութերի և գործոնների՝ NF-κB, TNFα, iNOS, nNOS ակտիվության վրա: Բերված առանձնահատկությունների միասնությամբ է հավանաբար պայմանավորված տրիֆլուզալի կողմից էնդոթելիալ դիսֆունկցիայի կարգավորման ավելի մեծ արդյունավետությունը համեմատ ասպիրինի:

Ստացված տվյալները համալրում և հարստացնում են տրիֆլուզալի նախակլինիկական հետազոտության արդյունքները և ստեղծում հիմնավորված նախադրյալներ ՈԻԱՇ խանգարումներով ուղեկցվող այլ ախտաբանական վիճակների դեպքում վերջինիս կիրառման համար:

Поступила 08.09.16

Влияние трифлузала на капиллярную сеть коры головного мозга крыс в условиях нарушения церебрального кровоснабжения

С.Т. Карамян, М.Г. Баласанян, Ш.Г. Африкян

Изучены эффекты трифлузала и аспирина на капиллярную сеть коры головного мозга крыс в условиях нарушения мозгового кровообращения, вызванного односторонней окклюзией левой общей сонной артерии (ОЛСА).

Полученные результаты показали, что введение трифлузала через 30 мин после оперативного вмешательства (в дозе 30мг/кг в/б), позволяет достоверно предотвратить наблюдаемые на фоне ОЛСА нарушения в микроциркуляторном русле, изученные безынъекционным кальций-аденозинтрифосфатным методом выявления внутриорганных сосудистого русла. Под влиянием препарата отмечается статистически значимое увеличение среднего диаметра всех и, особенно, функционирующих капилляров по сравнению с показателями не только контрольной группы, но и группы животных, получавших аспирин. Кроме того, по сравнению с контрольной группой, выявляется достоверное превалирование количества функционирующих капилляров над количеством суженных, соизмеримое с тем же показателем нормы.

Таким образом, в результате проведенных исследований обнаружена способность трифлузала улучшать микроциркуляцию коры головного мозга, что может служить доказательным обоснованием применения препарата для вторичной профилактики инсультов.

Influence of triflusal on rat's cerebral capillary network under the condition of brain ischemia

S.T. Karamyan, M.G. Balasanyan, Sh.G. Afrikyan

We examined the effects of triflusal and aspirin on rat's cerebral cortex capillary network under the conditions of ischemia, caused by ligation of the left common carotid artery (ICCA).

The data obtained show that intraperitoneal injection of triflusal 30 minutes after ligation at the dose of 30mg/kg significantly prevented the disturbances of microcirculation in rat's cerebral cortex which appear after ICCA. For triflusal-treated group, using noninjective Ca^{2+} -adenosine triphosphate method, it was registered a significant ($p<0.05$) increase in mean diameter of all and especially of functioning capillaries compared to not only vehicle, but also aspirin treated groups. Besides, it was detected a significant increase in functioning capillaries quantity and

significant decrease in constricted capillaries quantity, moreover, the correlation between these two parameters was near to intact group correlation.

Thus, our investigation has allowed to reveal the property of triflusal to stimulate the microcirculation of cerebral tissue, which can be supposed to be an additional base for its neuroprotective activity.

Գրականություն

1. Attwell D., Buchan A.M., Charpak S. et al. Glial and neuronal control of brain blood flow. *Nature*, 2010; 468: 232–243.
2. Bendar M.M., Gross C.E. Aspirin reduces experimental cerebral blood flow in vivo. *Neurological Research*, 1999, 21(5), p. 488–490.
3. Dawson V.L., Dawson T.M. Nitric oxide neurotoxicity. *J. Chem. Neuroanat.*, 1996; 10: 179–190.
4. Fredduzzi S., Mariucci G., Tantucci M. et al. Nitro-aspirin (NCX4016) reduces brain damage induced by focal cerebral ischemia in the rat. *Neurosci. Lett.*, 2001 Apr 20;302(2-3):121–4.
5. González-Correa J.A., De La Cruz J.P. Triflusal: an antiplatelet drug with a neuroprotective effect? *Cardiovasc. Drug. Rev.*, 2006 Spring; 24(1):11–24.
6. Hall C.N., Reynell C., Gesslein B., Hamilton N.B. et al. Capillary pericytes regulate cerebral blood flow in health and disease. *Nature*, 2014, vol. 508 p. 55–70.
7. Hill R.A., Tong L., Yuan P. et al. Regional blood flow in the normal and ischemic brain is controlled by arteriolar smooth muscle cell contractility and not by capillary pericytes. *Neuron*, 2015 Jul 1;87(1):95–110.
8. Iadecola C., Davisson R.L. Hypertension and cerebrovascular dysfunction. *Cell Metab.*, 2008; 7: 476–484.
9. Karamyán S.T., Balasanyan M.G., Topchyan H.V., Poghosyan V.H. Improvement of experimental focal ischemic outcomes by triflusal. *Medicine, Science and Education*, 2016, June, 21: p. 40–45.
10. Karamyán S.T. Influence of triflusal on cerebral blood flow. *Med. Sci. of Armenia*, 2015; LV; 2: 70–77.
11. Kim Y.J. et al., Evaluation of low-dose aspirin for primary prevention of ischemic stroke among patients with diabetes: a retrospective cohort study. *Diabetol. Metab. Syndr.*, 2015 Feb 15;7:8. doi: 10.1186/s13098-015-0002-y. eCollection 2015.
12. Kuschinsky W., Paulson O.B. Capillary circulation in the brain. *Cerebrovasc. Brain Metab. Rev.*, 1992; 4: 261–286.
13. Madajka M., Korda M., White J., Malinski T. Effect of aspirin on constitutive nitric oxide synthase and the bioavailability of NO. *Thromb. Res.*, 2003;110:317–321.
14. Moskowitz M.A., Lo E.H., Iadecola C. The science of stroke: mechanisms in search of treatments. *Neuron*, 2010; 67: 181–198.
15. Oyama N., Yagita Y., Kawamura M. et al. Cilostazol, not aspirin, reduces ischemic brain injury via endothelial protection in spontaneously hypertensive rats. *Stroke*, 2011 Sep;42(9):2571–2577.
16. Pacher P., Beckman J.S., Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiol. Rev.*, 2007; 87: 315–424.
17. Schulz E., Jansen T., Wenzel P. et al. Nitric oxide, tetrahydrobiopterin, oxidative stress, and endothelial dysfunction in hypertension. *Antioxid. Redox Signal*, 2008; 10: 1115–1126.
18. Shah K., Qureshi S.U., Johnson M. et al. Does use of antihypertensive drugs affect the incidence or progression of dementia? A systematic review. *Am. J. Geriatr. Pharmacother.*, 2009; 7: 250–261.

19. *Srivastava K., Bath P.M., Bayraktutan U.* Current therapeutic strategies to mitigate the eNOS dysfunction in ischaemic stroke. *Cell Mol. Neurobiol.*, 2012 Apr;32(3): 319-136.
20. *Sutherland B. A., Papadakis S. M., Chen R., Buchan A .M.* Cerebral blood flow alteration in neuroprotection following cerebral ischemia. *J. of Physiology*, 2011, vol. 589, 17, p. 4105-4114.
21. *Taguchi Y., Takashima Sh., Sasahara E., Inoue H., Ohtani O.* Morphological changes in capillaries in the ischemic brain in Wistar rats. *Archives of histology and cytology*, 2004, vol. 67, 3, p. 253-261.
22. *Whitehead S.N. et al.* Effects of Triflusal and Aspirin in a Rat Model of Cerebral Ischemia. *Stroke*, 2007; 38:381-387.
23. *Yemisci M., Gursoy-Ozdemir Y., Vural A. et al.* Pericyte contraction induced by oxidative-nitrative stress impairs capillary reflow despite successful opening of an occluded cerebral artery. *Nat. Med.*, 2009; 15: 1031–1037.
24. *Баласанян М. Г., Африкян Ш. Г., Топчян А. В.* Влияние ноопепта на морфофункциональное состояние капиллярной системы коры большого мозга крыс. Экспериментальная и клиническая фармакология, 2015, т. 78, 5, с. 3-7.
25. *Чилингарян А.Н.* Кальций-аденозинтрифосфатный метод и перспективы безыглекционного выявления интраорганного микроциркуляторного русла. Журнал экспериментальной и клинической медицины, 1977, 5, с.19-28.