

ԵՐԵՎԱՆԻ «ՀԱՅՔՈՒՍԱԿ» ՀԱՄԱԼՍԱՐԱՆ  
YEREVAN "HAYBUSAK" UNIVERSITY

## ԵՀՀ ԳԻՏԱԿԱՆ ՀԱՆԴԵՍ

Հատոր 11, 2024



## YHU SCIENTIFIC JOURNAL

Vol 11, 2024

ԲԺՇԿԱԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆ  
ԲՆԱԿԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ

MEDICINE  
NATURAL SCIENCES

ԵՐԵՎԱՆ - YEREVAN - 2024

ԵՀՀ ԳԻՏԱԿԱՆ ՀԱՆԴԵՍ, հատոր 11, 2024

**Խմբագրական խորհուրդ.**

**Աբրահամյան Մարտին** – ֆիզմաթ գր, պրոֆեսոր, գլխավոր խմբագիր, mabr49@ya.ru

**Բոստանջյան Վարդան** – տնտեսագիտության դոկտոր, պրոֆեսոր, bostan49@mail.ru

**Եղիազարյան Անուշ** – մանկավարժական գր, պրոֆեսոր, a.yeghazar@yandex.com

**Պետրոսյան Հայկ** - մանկավարժական գր, պրոֆեսոր, hahapet@rambler.ru

**Պետրոսյան Տիգրան** - կենսաբ. գթ, դոց, խմբագիր, tigpetrosyan@mail.ru

**Սաֆարյան Գառնիկ** – իրավագիտության դոկտոր, պրոֆեսոր, lawdeanoffice@gmail.com

**Ղազարյան Հայկ** – ֆիզմաթ գր, պրոֆեսոր, haikghazaryan@mail.ru

**Վահրադյան Հասմիկ** – կենսաբ. գր, պրոֆեսոր, vahradyan.hasmik@yandex.com

**Գասպարյան Հրաչիկ** – քիմ. գթ, դոցենտ, h.gasparyan@mail.ru

**Հովհաննիսյան Եվա** – հոգեբ. գթ, դոցենտ, ehovh@gmail.com

**Մալխասյան Լիանա** - իրավաբ. գթ, malkhasyanliana@gmail.com

**Կաժոյան Հրաչյա** – սոց. գթ, quality@haybusak.am

**Բալայան Նաիրա** – բան. գթ, դոցենտ, nairamelsiki@gmail.com

**Բալոյան Մարիանա** – բան. գթ. դոցենտ, m.ashotovna@mail.ru

**Օտարերկրյա անդամներ՝**

**Balasanya Diana**– Dr. Pedagogy, PhD philology, La Laguna University, Spain, dianabalasanya@gmail.com

**Eriashvili Nodari D.** – Dr. Economic sci., PHd of Legal Sci., Georgia, Professor60@mail.ru  
www.worldadvokat.ru

**Movsisyan Ara T.** – PhD of Legal Sci., Russian Federation, Arik-movsisyan@rambler.ru

**Babayan Arsen** – Dr. med., Head of Spaine & Joint Center, Munch, Germany, prof.babayan@wzgm.de

**Mohammad Arus** – Dr. med., Neurosurgical Center, Hamburg, Germany, prof.arous@yahoo.de

**Oliver Seeman** – Dr. med., Spitaler Schaffhausen, Psychiatriezentrum Breitenau, Switzerland, info@psychiater.org

**Noble K Kuran** – PhD Biotechnology, Pandakasalayil Hill View Kampancode, Kollam, Kerala, India, kurianoble@gmail.com

**Maria Angelo-Kattar** – M.D, Ph.D, M.Sc., Dermatology Overseas Director, American Academy of Anti-Aging Medicine Dermatologist, Shape Clinic, Kuwait, maria.khatar@altaderma.com

ԵՀՀ ԳՀ, հատոր 11, 2024, Երևան

*Հանդեսը պարունակում է Երևանի «Հայրուսակ» համալսարանի ակադեմիական համակազմի, այլ բուհերի և գիտական հիմնարկների հետազոտությունների արդյունքները՝ տնտեսագիտության, մանկավարժության և հոգեբանության, բանասիրության, իրավագիտության, բժշկագիտության ու բնական գիտությունների ոլորտներում:*

ISSN 2953-8181

© «Հայրուսակ» հրատ., 2024

## ԲՈՎԱՆԴԱԿՈՒԹՅՈՒՆ

### ԲԺՇԿԱԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆ

Դեմիրչյան Գրիգորիոս-Իսաակ, Պետրոսյան Տիգրան - ԹԱՅ ՉԻ  
ՎԱՐԺՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՀԱՄԱԼԻՐԻ ԿԻՐԱՌՈՒԹՅՈՒՆԸ ՍՏՈՐԻՆ  
ՎԵՐՋՈՒՅԹԻ ՎՆԱՍՎԱԾՔԻՑ ՀԵՏՈ ՄԱՐՄԻ  
ՀԱՎԱՍԱՐԱԿՇՈՒԹՅԱՆ ԲԱՐԵԼԱՎՄԱՆ ԳՈՐԾԸՆԹԱՑՈՒՄ..... 4

Մկրտչյան Հ., Գասպարյան Հ. - ՇԱՔԱՐԱՅԻՆ ԴԻԱԲԵՏ ՀԻՎԱՆԴՈՒԹՅԱՆ  
ԲՈՒԺՄԱՆ ԺԱՄԱՆԱԿ ԿԻՐԱՌՎՈՂ ԴԵՂԱՄԻՋՈՑՆԵՐԻ ԿՈՂՄՆԱԿԻ  
ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՎԻՃԱԿԱԳՐԱԿԱՆ ՎԵՐԼՈՒԾՈՒԹՅՈՒՆԸ  
ԲԺՇԿԱԿԱՆ ՊՐԱՏԻԿԱՅՈՒՄ .....18

Ղազոյան Վ., Գրիգորյան Ս. - ՀԵՊԱՐԻՆԻ ՆԱՏՐԻՈՒՄԱԿԱՆ  
ԱՂ 5000 ԱՄ/մլ» ԼՈՒԾՈՒՅԹԻ ԿԱՅՈՒՆՈՒԹՅԱՆ  
ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆԸ ԴԵՂԻ ԳՐԱՆՑՄԱՆ ԳՈՐԾԸՆԹԱՑՈՒՄ .... 34

### ԲՆԱԿԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ

Ваградян Асмик - ОКСИДАТИВНОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ БЕЛКОВ  
ГЛОБУЛИНОВОЙ ФРАКЦИИ СЫВОРОТКИ КРОВИ У ПОДОПЫТНЫХ  
ЖИВОТНЫХ.....47

Налбандян Марине - ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ ПЕРЕХОД К ЗЕЛЕННОЙ  
ЭКОНОМИКЕ: АДАПТИВНЫЙ КОНТРОЛЬ - К ЛУЧШЕМУ РЕЗУЛЬТАТУ  
С НАИМЕНЬШИМИ ПОТЕРЯМИ..... 53

Pashin Serge - ON THE HYDROGENIC AND NUCLEAR PROPERTIES LINK ... 61

Murshidah Shereen M, Noble K Kurian - GENETICS OF MICROBIAL  
MELANIN BIOSYNTHESIS..... 68

Պահուրյան Ն, Հունանյան Հ., Ստեփանյան Շ., Արաքյան Գ.,  
Գասպարյան Հ., Նավոյան Բ. - ԴԻԱՄԻԴ ԹՐԹՆՋԿԱԹՎԻ  
ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ ՀԱԿԱՕՔՍԻԴԱՆՏԱՅԻՆ ՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ  
ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆԸ ՍՊԻՏԱԿ ԱՌՆԵՏՆԵՐԻ ԼՅԱՐԴԻ ԵՎ  
ԳԼԽՈՒՂԵՂԻ ՀՅՈՒՍՎԱԾՔՆԵՐՈՒՄ .....73

# ԲԺՇԿԱԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆ

DOI: 10.61484/29538181-sj.11.24-1

## ԹԱՅ-ՉԻ ՎԱՐԺՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՀԱՄԱԼԻՐԻ ԿԻՐԱՌՈՒԹՅՈՒՆԸ ԹԱՅԿՎԱՆԴՈՒՍՆԵՐԻ ՍՏՈՐԻՆ ՎԵՐՋՈՒՅԹԻ ՎՆԱՍՎԱԾՔԻՑ ՀԵՏՈ ՄԱՐՄՆԻ ՀԱՎԱՍԱՐԱԿՇՌՈՒԹՅԱՆ ԲԱՐԵԼԱՎՄԱՆ ԳՈՐԾԸՆԹԱՑՈՒՄ

### Գրիգորիոս-Իսաակ Դեմիրջյան, Տիգրան Պետրոսյան

Երևանի Հայրուսակ համալսարանի Բժշկական ինստիտուտ  
Մուտք՝ 02.06.24, գրախոսում՝ 13.07, ընդունված է տպագրության՝ 17.07

**Ամփոփագիր.** Հեղափոխության նպատակն է ուսումնասիրել Թայ-Չի համալիր վարժությունների ազդեցությունը սրունքվեգային հոդի ֆունկցիոնալ անկայունություն ունեցող թանկվանդոսի մարզիկի դինամիկ հավասարակշռության և սպորտի վերջույթների կինեմատիկական պարամետրերի վրա: Աշխատանքում նշված մարզումային ծրագիրը կիրառվել սրունքվեգային հոդի վնասվածք ունեցող թանկվանդոսի ֆիզիկական ռեաբիլիտացիայի երրորդ մարզական փուլում, որպես մարզիկի մարմնի հավասարակշռությունը վերականգնելու միջոց՝ հարմարեցնելով Թայ-Չի համակարգի վարժությունները թանկվանդոսում կիրառվող շարժումների կենսամեխանիկական առանձնահատկություններին: Մարզիկի վերականգնումը այս փուլում տևել է ինը շաբաթ, որի ընթացքում կիրառվել է Թայ-Չի ութ շարժում և հինգ քայլ սկզբունքը, ինչի արդյունքում բարելավվել է BTS էլեկտրոնային հարթակով գնահատվող հավասարակշռության բոլոր ցուցանիշները՝ ծանրության բաշխվածության, զգայական ինտեգրման, մարմնի կայունության սահմանների, պարանոցային մարտահրավերների, մարմնի ծանրության կենտրոնի փոփոխության և մեկ ոտքի վրա կանգնած թեստի արժեքները: Հեղափոխության արդյունքները ցույց են տալիս, որ Թայ-Չի վարժությունները ընտրված համակցումը կարող է բարելավել մարզիկների հավասարակշռությունը վերահսկելու ունակությունը՝ այն դարձնելով նաև կիրառելի առօրյա մարզումների համար: Այդ վարժությունների համալիրը կարող է արդյունավետ լինել նաև գանգ-ուղեղային փակ վնասվածքներից հետո կիրառվող ֆիզիկական վերականգնողական ծրագրերում, որպես հարուկ մաս է կազմում հավասարակշռության վերականգնումը:

**Հիմնաբառեր.** Թայ-Չի վարժություններ, Թանկվանդոս, վնասվածքներ, հավասարակշռություն, վերականգնում

### Ներածություն

Թայ-Չի մարզաձևի տարածվածությունը հանգեցրել է հետազոտողների ուշադրության կենտրոնացմանը նրանում առկա վարժությունների համակարգի վրա [1]: Բազմաթիվ հետազոտություններ են իրականացվել (տարբեր մեթոդա-

բանությունների կիրառմամբ) մարդու ֆիզիկական և մտավոր գործառույթների վրա Թայ-Չիի բարելավող ազդեցությունը գնահատելու նպատակով: Այն բարելավող ազդեցություն ունի շարժողական ֆունկցիայի, ցավի ընկալման, նյութափոխանակության կարգավորման, ճանաչողական գործառույթների, հոգեհուզական վիճակի և քնի որակի վրա [2]:

Թաեքվանդոն լայն տարածում ստացած մարտարվեստներից է: Այն կոն-տակտային մարզաձև է, որում մարզիկը մեծ ուժով և արագությամբ հար-վածում է հակառակորդին, օգտագործելով ոտքերն ու ձեռքերը՝ մարզաձևի կանոնների շրջանակներում: Այդ մարզաձևում կրկնապատիկ և շրջադարձով ոտքի հարվածները մարզիկների համար մշտական վնասվածքի վտանգ են [3-5]: Վնասվածքների 54%-ը տեղի են ունենում մրցույթների ժամանակ, 36%-ը՝ մարզումների ընթացքում [6]: Վնասվածքներն առավել հաճախ են հանդիպում ստորին վերջույթներում (46,5%), մինչդեռ վերին վերջույթներում դրանք կազմում են 18%: Մնացած վնասվածքները լինում են մեջքի (10%) և գլխի հատվածում (3,6%) [7,8]:

Այս փաստերից ելնելով շատ հետազոտողներ ուսումնասիրել են Թաեք-վանդոյի մարզումների և մրցաշարերի ընթացքում առաջացող վնասվածքների առանձնահատկությունները [9-11]: Թաեքվանդոյում վնասվածքների մակար-դակը ավելի ցածր է քան որոշ այլ սպորտաձևերում (օր՝ խառը մենամարտեր) և ավելի բարձր քան մեկ այլ խումբ մարզաձևերում (կարատե, այկիդո, քունգ ֆու, ֆուտբոլ, հոկեյ, բասկետբոլ) [12]: Հետևաբար կարևոր է կանխարգելման կազմակերպման տեսանկյունից բացահայտել վնասվածքների առանձին տեսակների բնութագրերը (տեսակը, մարմնի հատվածը և մեխանիզմը) և դրանց հետ կապված ռիսկի գործոնները (տարիքը, մարմնի քաշը, մարզական փորձը):

Թաեքվանդոյում գրանցվող վնասվածքների մակարդակի տարբերություն նկատվում է նաև տարբեր երկրների միջև: Օրինակ, հունական մարզիկներն ունեն վնասվածքների ամենացածր մակարդակը՝ ամերիկյան, եվրոպական, կանադացի, ավստրալացի, բրիտանացի և թուրք մարզիկների համեմատ [13]: Տարբերությունը կարող է պայմանավորված լինել նաև մարզական փորձի մակարդակով, վարպետության աստիճանով, ֆիզիկական պատ-րաստվածության, անվտանգության կանոնների պահպանման ինչպես նաև մարզիկների բարձրակարգ լինելով:

Այս հետազոտության նպատակն է՝ ուսումնասիրել Թայ-Չի վարժությունների համալիրի ազդեցությունը սրունքվեզային հոդի ֆունկցիոնալ անկայնություն ունեցող թաեքվանդոիստ մարզիկի դինամիկ հավասարակշռության և ստորին վերջույթների կինեմատիկական պարամետրերի վրա:

### **Հետազոտության մեթոդները**

Աշխատանքում ներկայացված է դեպքի նկարագիր: Մարզիկը 15 տարեկան է, 2023 թվականի սեպտեմբերին ստացել է վնասվածք՝ սրունքվեզային հոդի կողմնային վեզոլոքային կապանի պատռվածք: Բուժում է ստացել կլինիկայում, որտեղ կատարվել է վիրահատություն և հետվիրահատական ֆիզիոթերապիա: Վերականգնողական բուժումը վիրահատությունից հետո ընթացել է երեք փուլով: Առաջին փուլը հիվանդանոցային շրջանն է, որը իրականացվել է վիրահատությունից անմիջապես հետո, մինչև հիվանդի վիճակի կայունացումը: Այս շրջանում իրականացվել են ստորին վերջույթի մկանների իզոմետրիկ լարում, ազատ հոդերի համար պասիվ և ակտիվ վարժություններ, պրոպրեոցեպտիվ խթանման մեթոդներ: Երկրորդ՝ հետհիվանդանոցային շրջանում ֆիզիկական վերականգնման հիմնական նպատակն է եղել սրունքվեզային հոդում շարժումների վերականգնումը և հոդի կայունության բարելավումը: Այս փուլում մարզիկը հաճախել է վերականգնողական կենտրոն, որից հետո մարզական վերականգնման համար արդեն հաճախել է ակումբ:

Վերականգնողական կենտրոնում 8 շաբաթվա միջամտության ծրագիրը ներառել է հիմնականում պլեոմետրիկ վարժություններ, շաբաթական 2 անգամ՝ 1 ժամ տևողությամբ: Պլեոմետրիկ վարժությունների ծրագիրը բաղկացած է եղել ցատկերից՝ ստեպով կամ առանց դրա, մեկ կամ զույգ ոտքով ցատկերից: Այս վարժությունը կատարվել է 3 մոտեցմամբ, 8 կրկնությամբ: Պրոպրիոցեպտիվ զգայնության մեծացման նպատակով մարզիկի պառկած դիրքում, առանց տեսողական վերահսկման, կատարվել է սրունքվեզային հոդի պասիվ ծալման դիրքի կրկնությամբ վարժություններ: Արդյունքները գրանցվել են 2 անգամ՝ նախքան հատուկ վարժությունների կատարումը և 8 շաբաթ հատուկ ծրագրով մարզվելուց հետո:

Երրորդ՝ մարզական փուլում հիմնական նպատակն է վերականգնել մարզիկի մարմնի կայունություն պահպանելու ունակությունը, ինչը չափազանց կարևոր է թանկեկանություն հարվածներ հասցնելու (հաճախ մեկ ոտքով) և պաշտպանվելու համար: Թայ-Չի համակարգից վերցված վարժությունների համալիրը մարզիկը կատարել է ինքնուրույն, ինչպես նաև ընկերոջ հետ՝ սպարինգի սկզբունքով:

Մարզումային ծրագիրը իրականացվել է ինը շաբաթվա ընթացքում՝ երկուշաբթի, չորեքշաբթի և ուրբաթ օրերին: Յուրաքանչյուր վարժություն բաղկացած է երեք մասից՝ նախավարժանք, հիմնական մարզում և եզրափակիչ ռելաքսացիա: Առաջին շաբաթը նախապատրաստական է՝ նպատակաուղղված վերականգնողական մարզման ընդհանուր սկզբունքի և բովանդակության (ութ մեթոդ և հինգ քայլ) յուրացմանը: Սա երաշխավորում է, որ նախնական թեստավորումից հետո մարզիկները կկարողանան տիրապետել բոլոր շարժումներին և ինքնուրույն կատարել վարժությունների ամբողջական համալիրը: Հետագա 2-ից 8-րդ շաբաթների ընթացքում անցկացվել է բուն մարզումային

ծրագիրը: Այս ժամանակահատվածում մարզիկները կիրառել են Թայ-Չի ութ մեթոդները և հինգ քայլի սկզբունքները:

Թայ-Չի ութ մեթոդներից և հինգ քայլերից ութը առանձին ութ ուժային տեխնիկաներ են, իսկ հինգը՝ ոտքերի աշխատանք:

1. Peng (պաշտպանություն): Ձեռքի ասիլը պարզվում է առաջ՝ ներքևից վերև հետագծով:
2. LV (հետ մղում): Մարզիկը մարմնի ուժն օգտագործում է պայմանական հակառակորդի ձեռքը թեքելու՝ շեղելու համար, որպեսզի հարվածից վայր չընկնի:
3. Ji (հրում): Ամբողջ մարմինը արտաքին ուժով պահում է հակառակորդի հրող ձեռքը:
4. An (ճնշում): Արագ ուժեղ ճնշում է գործադրվում հակառակորդի մարմնի վրա, հիմնականում ասիլ կամ մատների միջոցով:
5. Cai (բռնվածք): Օգտագործելով զույգ ձեռքերի ուժը՝ փոխում են հակառակորդի ձեռքերով հրման ուղղությունը:
6. Lie (բաժանում): Հակառակորդի ձեռքը ոլորելով քայլ է անում դեպի հակառակորդի թիկունք:
7. Ժու (արմունկով հարված): Մարմնի իներցիայով կատարվող արմունկով հարվածի փորձ:
8. Խառ (մարմնի հարված): Մարզիկը ցատկում է առաջ և ամբողջ մարմնով հարվածում է հակառակորդի մարմնին:
9. Զին (դեպի առաջ)՝ մեկ քայլ դեպի առաջ
10. Տու (նահանջ)՝ մեկ քայլ հետ
11. Գու (թեքում ձախ)՝ գլուխը շրջում է դեպի ձախ
12. Պան (թեքում աջ)՝ գլուխը շրջում է դեպի աջ
13. Դին (Կենտրոնական հավասարակշռություն) ստաբիլ կանգնած:

Թայ-Չի վարժությունների հիմնական ծրագիրը կարելի է կազմել կիրառելով վերը նշված շարժումների տարբեր համադրություններ:

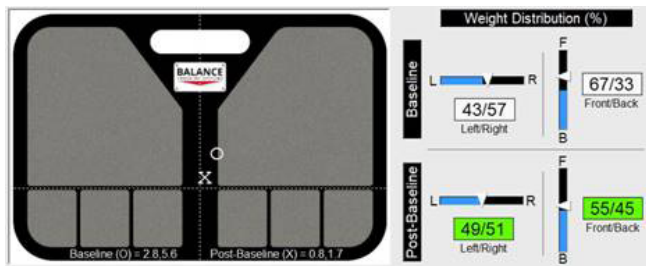
Մարզիկի հավասարակշռության գնահատումը իրականացվել է ԱՄՆ BTS ընկերության BTracks հավասարակշռության գնահատման էլեյտրոնային հարթակով: Այս հարթակը կիրառման համար հաստատված է Ամերիկյան Food and Drug Agency գործակալության կողմից և տարբեր կլինիկական հետազոտություններում անցել է վավերականության և հուսալիության գնահատում:

Այս համակարգը մեր կողմից ընտրվել է միտումնավոր, քանի որ այն հնարավորություն է տալիս գնահատել մարմնի հավասարակշռությունը տարբեր դիրքերում՝ տարբեր ոտքերի վրա հենված, ինչպես նաև գնահատել մարմնի տարբեր հատվածների, այդ թվում նաև մարմնի առանցքի տարբեր հատվածների կայունությունը: Սա չափազանց կարևոր է Թաեքվանդոյով զբաղվող մարզիկների գնահատման համար, քանի որ նրանք մենամարտի

ընթացքում հաճախ անցնում են մեկ ոտքից մյուսին և նրանց համար անհրաժեշտ է պահպանել մարմնի հավասարակշռությունը տարբեր դիրքերում՝ մեկ ոտքի, երկու ոտքերի վրա ինչպես նաև մարմնի թեքված դիրքում:

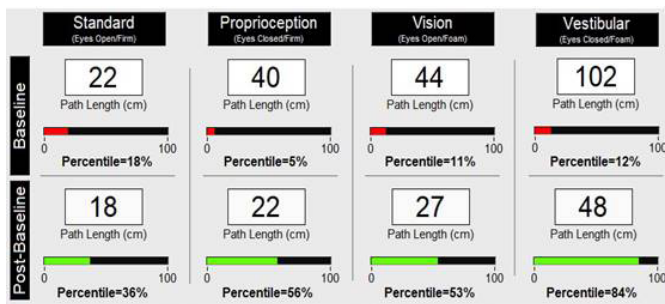
BTS համակարգը նախ ցույց է տալիս **մարմնի կշռի բաշխվածությունը** երկու ոտքերի՝ ոտնաթաթերի վրա՝ ինչպես աջ և ձախ, այնպես էլ առաջից և հետո ուղղությամբ: Հարթակի տարբեր հատվածների վրա ճնման բաշխվածությունը ցույց է տրվում համապատասխան տոկոսներով: Այս թվային արժեքների միջոցով հնարավոր է մաթեմատիկական կանխորոշման միջոցով գնահատել մարմնի ծանրության կենտրոնը:

Նկար 1. Ծանրության բաշխվածության գնահատում



**Զգայական ինտեգրացիայի և հավասարակշռության ռեժիմում գրանցվող թեստը** գնահատում է թե ինչ չափով է զգայական ազդակների ներհուսքը ազդում դիրքային վերահսկման գործընթացի վրա: Առաջին թեստը գրանցվում է բաց աչքերով՝ երկու ոտքով հարթակին կանգնած դիրքում: Երկրորդ թեստը գրանցվում է աչքերը փակ իսկ երրորդը աչքերը բաց՝ հարթակի վրա դրված սպունգի շերտի վրա կանգնած, իսկ չորրորդ թեստը՝ աչքերը փակ սպունգային մակերեսի վրա: Այս չորս տարբեր թեստերով գնահատվում է, թե ինչպես են պրոպրիոցեպցիան, տեսողությունը և հավասարակշռության զգացումը համապատասխանաբար ազդում մարմնի հավասարակշռություն պահպանելու ունակության վրա:

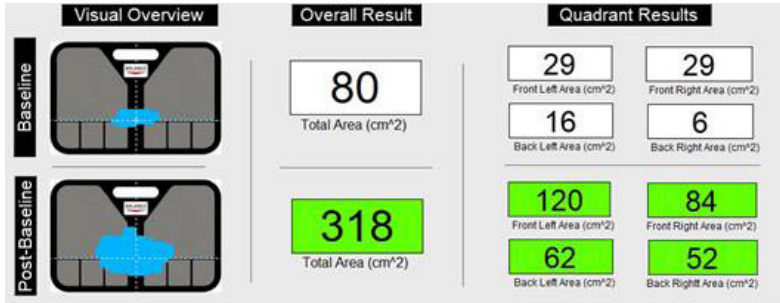
Նկար 2. Զգայական ինտեգրացիայի գնահատում 4 թեստերի միջոցով





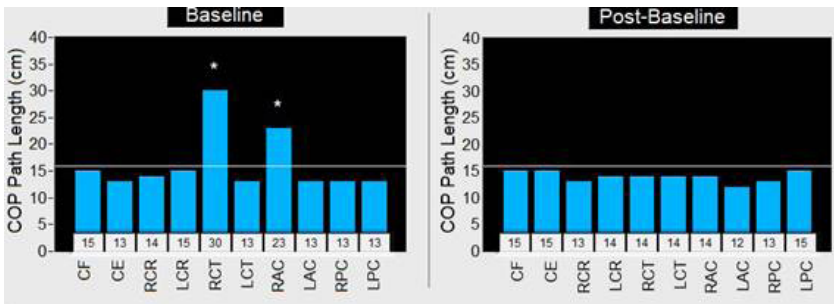
**Մարմնի կայունության սահմանների թեստը** գնահատում է ֆունկցիոնալ հենարանային մակերեսը: Այս թեստի գրանցման ժամանակ հետազոտվողը կանգնում է BTS հարթակի կենտրոնում և հերթականությամբ կատարում մարմնի թեքումներ առաջ, հետ, աջ և ձախ ուղղություններով: Տվյալները գրանցվում են ընդհանուր հպման մակերեսի համար, ապա նաև առջևի, հետին, աջ և ձախ քառորդների համար:

Նկար 3. Մարմնի կայունության սահմանների գնահատում



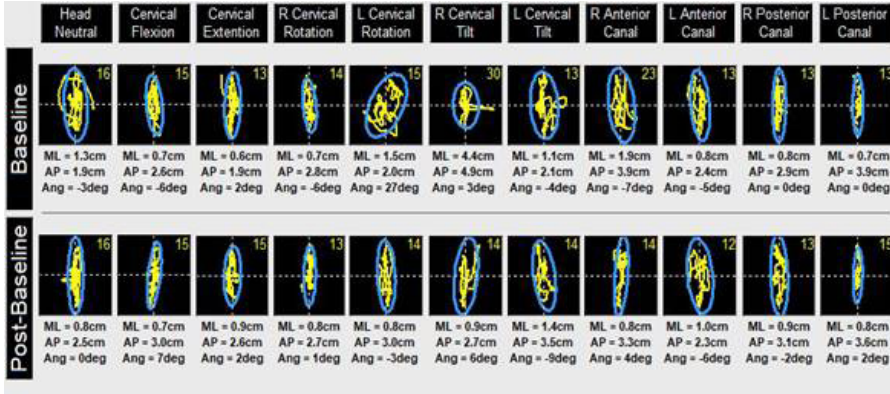
**Պարանոցային մարտահրավերների թեստը** գնահատում է մարմնի կայունությունը, գլուխը տարբեր դիրքերում պահելու ժամանակ: Սովորաբար կիրառվում են տասն տարբեր դիրքեր, որոնց արդյունքները համամատվում են գլխի չեզոք դիրքում գնահատած արժեքների հետ:

Նկար 4. Պարանոցային մարտահրավերների թեստը



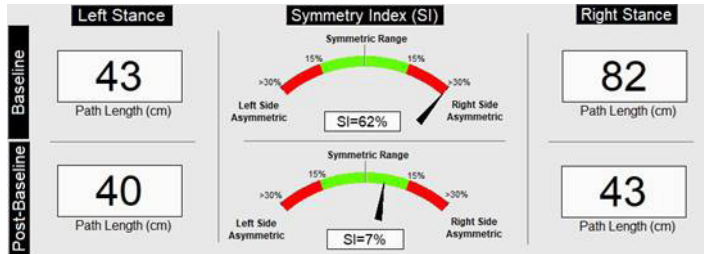
Մարմնի կայունությունը պարանոցային մարտահրավերների դեպքում գնահատվում է մարմնի ծանրության կենտրոնի հիման վրա, ինչը հստակ երևում է նկար 5-ում:

Նկար 5 Մարմնի ծանրության կենտրոնի փոփոխությունները պարանոցային «մարտահրավերներ» թեստի արդյունքում

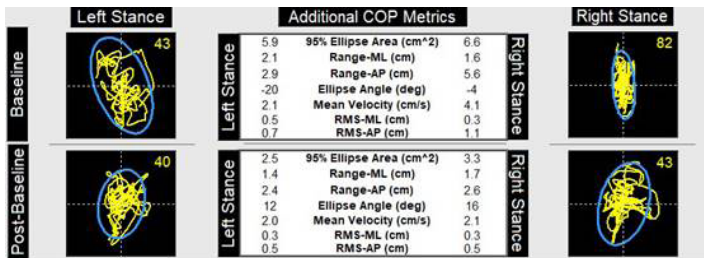


BTrackS-ի կողմից գրանցվում է նաև մարմնի կայունությունը մեկ ոտքի վրա կանգնած, համեմատելով աջ և ձախ ոտքերի վրա կանգնած դիրքում մարմնի տատանման չափը: Թեստը կրկնվում է երկու անգամ յուրաքանչյուր ոտքի համար, այնուհետև հաշվարկվում է այսպես կոչված «սիմետրիայի ինդեքսը»: Անձը համարվում է նորմալի սահմաններում, եթե տարբեր ոտքերի վրա կանգնած դիրքում գրանցված արդյունքները տարբերվում են ոչ ավել քան 15%-ով:

Նկար 6. Մեկ ոտքի վրա կանգնած թեստի գնահատում



Նկար 7. Մեկ ոտքի վրա կանգնած մարմնի կայունության գնահատումը՝ ըստ մարմնի ծանրության կենտրոնի:



Մարմնի ծանրության կենտրոնը գտնվում է կապույտ էլիպսի ներսում՝ երկու առանցքների հատման կետում:

**Արդյունքները և դրանց քննարկումը**

Աշխատանքում կիրառված մարզումային ծրագիրը ամբողջությամբ հիմնված է Թայ-Չի համակարգի վարժությունների կիրառման վրա, ինչը նպաստում է սրունքվեգային հոդի վնասվածքից հետո կիրառվող վերականգնողական ծրագրի ուշ շրջանում (հաճախ անվանում են նաև մարզական շրջան) նորմայի հասցնել թատկականորիստ մարզիկի հավասարակշռությունը, նրա ստորին վերջույթների կինեմատիկ տվյալների բարելավման, այսինքն նաև տարածաժամանակային պարամետրերի բարելավման միջոցով:

Ինը շաբաթ տևած մարզումային ծրագրից հետո բարելավվել են գրեթե բոլոր գրանցված ցուցանիշները: Ցուցանիշներով տրված բոլոր աղյուսակները վերցված են BTS համակարգային ծրագրից:

Նկար 8. Ծանրության կենտրոնի բաշխվածություն

DATE	L/R	F/B	COPx	COPy	NOTE
1/8/2024 3:20:10 PM	46/54	63/37	3.0	4.5	Wk 1 Follow-up
3/2/2024 4:24:24 PM	45/55	63/37	2.2	4.5	Wk 4 Follow-up
4/1/2024 2:27:11 PM	48/52	61/39	1.1	3.5	Wk 8 Follow-up
4/28/2024 3:37:54 PM	49/51	58/42	0.4	2.5	Wk 12 Follow-up
5/2/2024 3:41:18 PM	50/50	56/44	0.0	1.8	Wk 16 Follow-up

Նկար 9. Զգայական ինտեգրացիա

DATE	STD	% PRO	% VIS	% VES	% COMP	NOTE	
1/8/2024 15:20	23	14 39	7 44	11 78	28 184	12	Wk 1 Follow-up
3/2/2024 16:24	20	26 36	10 40	15 70	41 166	22	Wk 4 Follow-up
4/1/2024 14:27	18	36 33	15 34	29 60	62 145	37	Wk 8 Follow-up
4/28/2024 15:37	19	31 28	31 30	43 55	71 132	52	Wk 12 Follow-up
5/2/2024 15:41	19	31 23	52 25	61 52	76 119	66	Wk 16 Follow-up

Նկար 10. Մարմնի կայունության սահմաններ

DATE	FL	BL	BR	FR	TOTAL	NOTE
1/8/2024 3:20:10 PM	24	45	20	22	111	Wk 1 Follow-up
3/2/2024 4:24:24 PM	55	25	27	48	155	Wk 4 Follow-up
5/2/2024 3:41:18 PM	81	35	30	84	230	Wk 16 Follow-up

Նկար 11. Պարանոցային Մարտահրավերներ

DATE	NEU	CF	CE	RCR	LCR	RCT	LCT	RAC	LAC	RPC	LPC	NOTE
2/1/2024 3:47:02 PM	16	15	13	14	15	30	13	23	13	13	13	Initial Visit

ԵՀՀ ԳԻՏԱԿԱՆ ՀԱՆԴԵՍ, հատոր 11, 2024

DATE	NEU	CF	CE	RGR	LCR	RCT	LCT	RAC	LAC	RPC	LPC	NOTE
3/2/2024 4:24:24 PM	16	15	15	13	14	14	14	14	12	13	15	Post 4 week intervention

Նկար 12. Մեկ ուղիի վրա կանգնած մարմնի կայունության գնահատում

DATE	LP	RP	LA	RA	Diff	SI	SYM	SIDE	NOTE
2/1/2024 3:47:02 PM	50	96	43	82	-39	62	NO	RIGHT	Initial Visit

DATE	LP	RP	LA	RA	Diff	SI	SYM	SIDE	NOTE
1/8/2024 3:20:10 PM	44	78	43	75	-32	54	NO	RIGHT	Wk 1 Follow-up
3/2/2024 4:24:24 PM	44	61	40	53	-13	28	NO	RIGHT	Wk 4 Follow-up
5/2/2024 3:41:18 PM	44	42	40	43	-3	7	YES		Wk 16 Follow-up

Նկար 13. Կքանիստի խորության թեստի նախնական և հետմարզումային գնահատման արդյունքները

TRIAL NAME	DUR	PL	COPx	COPy	RG-ML	RG-AP	ELL	MAJ	MIN	DIS-max	DIS-avg
1. Upright Standing	5	9.0	0.3	-0.5	0.9	1.6	1.8	2.5	0.9	1.0	0.5
2. Quarter Squat	5	12.0	0.3	1.3	1.1	2.3	2.6	2.7	1.2	1.4	0.5
3. Half Squat	5	15.0	0.9	1.5	0.7	3.5	2.6	4.1	0.8	1.8	0.7
4. Full Squat	5	19.0	0.2	1.8	1.5	4.0	5.8	4.9	1.5	2.2	0.9

TRIAL NAME	DUR	ANG	VEL-max	VEL-avg	ACC-max	ACC-avg	FREQ	RM-ML	RM-AP	FAT	APT
1. Upright Standing	5	-10	8.0	1.6	93.5	0.1	0.1	0.2	0.5	23.1	0.0
2. Quarter Squat	5	-16	7.7	2.3	51.6	0.2	0.2	0.3	0.5	44.1	0.0
3. Half Squat	5	-7	11.7	3.0	108.7	0.1	0.2	0.2	0.8	0.0	34.0
4. Full Squat	5	-4	12.9	3.7	120.9	0.4	0.2	0.3	1.0	19.1	0.0

### **Եզրակացություն**

Աշխատանքում Թայ-Չի մարզումային ծրագիրը կիրառվել է սրունքվեգային հողի վնասվածք ունեցող թանկանդոստի ֆիզիկական ռեաբիլիտացիայի երրորդ մարզական փուլում, որպես մարզիկի մարմնի հավասարակշռությունը վերականգնելու միջոց՝ հարմարեցնելով Թայ-Չի համակարգի վարժությունները թանկանդոստի կիրառվող շարժումների կենսամեխանիկական առանձնահատկություններին: Մարզիկի վերականգնումը այս փուլում տևել է ինը շաբաթ, որի ընթացքում կիրառվել է Թայ-Չի ութ շարժում և հինգ քայլ սկզբունքը, ինչի արդյունքում բարելավվել է BTS էլեկտրոնային հարթակով գնահատվող հավասարակշռության բոլոր ցուցանիշները՝ ծանրության բաշխվածության, զգայական ինտեգրացման, մարմնի կայունության սահմանների, պարանոցային մարտահրավերների, մարմնի ծանրության կենտրոնի փոփոխության և մեկ ոտքի վրա կանգնած թեստի արժեքները: Հետազոտության արդյունքները ցույց են տվել, որ Թայ-Չի վարժությունների ընտրված համակցումը կարող է բարելավել մարզիկների հավասարակշռությունը վերահսկելու ունակությունը՝ այն դարձնելով նաև կիրառելի առօրյա մարզումների ընթացքում:

Թայ-Չի վարժությունների համալիրը կարող է արդյունավետ լինել նաև գանգուղեղային փակ վնասվածքներից հետո կիրառվող ֆիզիկական վերականգնման ծրագրերում, որտեղ հատուկ մաս է կազմում հավասարակշռության վերականգնումը:

### **Գրականություն**

1. Kao, P. Y., Han, P. H., Jan, Y. F., Yang, Z. W., Li, C. H. et al. (2019). On learning weight distribution of tai chi chuan using pressure sensing insoles and MR-HMD. 2019 IEEE Conference on Virtual Reality and 3D User Interfaces (VR), pp. 1457–1464. Osaka, Japan.
2. Chen, L. Z., Yuan, X., Zhang, Y., Zhang, S., Zou, L. et al. (2020). Brain functional specialization is enhanced among Tai Chi Chuan practitioners. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation, 101(7), 1176–1182.
3. Pan, H., Pei, Y., Li, B., Wang, Y., Liu, J. et al. (2018). Tai Chi Chuan in postsurgical non-small cell lung cancer patients: Study protocol for a randomized controlled trial. Trials, 19(1), 2.
4. Yao, L. Q., Tan, J. Y. B., Turner, C., Wang, T. (2021). Feasibility and potential effects of tai chi for the fatigue-sleep disturbance-depression symptom cluster in patients with breast cancer: Protocol of a preliminary randomised controlled trial. BMJ Open, 11(8), e048115.
5. Saglam, M., Uge, B., Yagli, N. V., Inal-Ince, D., Ulu, H. S. et al. (2019). The effects of weighted exercise training on lean body weight, balance and functional capacity in individuals with cystic fibrosis: A pilot study. Turkish Thoracic Journal, 20, 416.

6. Altinkök, M., Şeran, B., Kurnaz, M., Demir, B. (2021). Investigation of static and dynamic balance capacity of 5-9 year-old children in gymnastics education. *The International Scientific Journal of Physical Education and Sport Sciences*, 11(14), 129-132.
7. Andreu-Caravaca, L., Ramos-Campo, D. J., Chung, C., Rubio-Arias, J. A. (2021). Dosage and effectiveness of aerobic training on cardiorespiratory fitness, functional capacity, balance, and fatigue in people with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 102(9), 1826-1839.
8. Nilgün, M. E. S. C. (2018). Association of ultrasonographic measurements of upper arm and thigh muscle thickness with functional capacity and balance in elderly individuals. *Turk Geriatri Dergisi*, 21(2), 217-226.
9. Kang, T. W., Kim, B. R. (2019). The effects of stretching and strengthening exercise on the pain, pelvic tilt, functional disability index, and balance ability of patients with chronic lower back pain. *The Journal of Korean Physical Therapy*, 31(1), 7-12.
10. Jing, C., Li, K., Li, Z., Sun, Y., Wu, J. et al. (2021). Tai Chi postural training for dyskinesia rehabilitation: A study protocol for a randomised controlled trial in convalescent ischaemic stroke patients. *BMJ Open*, 11(5), 1-10.
11. Yeh, G. Y., Litrownik, D., Wayne, P. M., Beach, D., Nieva, H. R. et al. (2020). BEAM study (Breathing, Education, Awareness, Movement): A randomised controlled feasibility trial of tai chi exercise in patients with COPD. *BMJ Open Respiratory Research*, 7(1), 1-12.
12. Liu, L., Petrich, S., McLaren, B., Kelly, L., Baxter, G. D. (2018). An integrative Tai Chi program for patients with breast cancer undergoing cancer therapy: Study protocol for a randomized controlled feasibility study. *Journal of Integrative Medicine*, 16(2), 99-105.
13. Lavretsky, H., Siddarth, P., Grzend, A. (2022). Inflammatory markers of geriatric depression response to Tai Chi or health education interventions. *Brain, Behavior, and Immunity*, 106, 16-17.
14. Li, G., Huang, P., Cui, S. S., Tan, Y. Y., He, Y. C. et al. (2022). Mechanisms of motor symptom improvement by long-term Tai Chi training in Parkinson's disease patients. *Translational Neurodegeneration*, 11(1), 1-10.
15. Haris, A., Jubair, J., Julhana, J. (2021). Glucose reducing effects of a physical regimen combining putu sila and tai chi in individuals with type 2 diabetes mellitus in the public health center of bima. *International Research Journal of Engineering IT & Scientific Research*, 7(2), 63-70.
16. Koerniawan, D., Suwarno, M. L., Adyatmaka, I. (2021). Comparison of blood pressure and pulse measurements to Tai Chi exercise in hypertensive patients in East Jakarta. *First International Conference on Health, Social Sciences and Technology (ICOHSST 2020)*, pp. 104-108. Palembang, Indonesia.



17. Song, Y., Li, J., István, B., Xuan, R., Wei, S. et al. (2021). Current evidence on traditional chinese exercises for quality of life in patients with essential hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 7, 1–13.
18. Li, W., Weng, L., Xiang, Q., Fan, T. (2021). Trends in research on traditional chinese health exercises for improving cognitive function: A bibliometric analysis of the literature from 2001 to 2020. *Frontiers in Public Health*, 9, 1–11.
19. Yu, A. P., Tam, B. T., Lai, C. W., Yu, D. S., Woo, J. et al. (2018). Revealing the neural mechanisms underlying the beneficial effects of Tai Chi: A neuroimaging perspective. *American Journal of Chinese Medicine*, 46(2), 231–259.
20. Cai, Y., Liu, X., Zhao, A., Mao, H., Guo, X. et al. (2022). Effects of Tai Chi on health outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Traditional Chinese Medical Sciences*, 9(2), 108–120.
21. Gao, S., Kaudimba, K. K., Cai, J., Tong, Y., Tian, Q. et al. (2021). A mobile phone app-based Tai Chi training in Parkinson's Disease: Protocol for a randomized controlled study. *Frontiers in Neurology*, 11, 1–9.
22. Kang, N., Wang, Y., Chen, G., Guo, C., Zhang, Z. et al. (2022). Functional outcomes of Tai Chi exercise prescription in women with knee osteoarthritis. *Sports Medicine and Health Science*, 4(4), 239–244.
23. Worthen-Chaudhari, L., Quatman-Yates, C., Mysiw, W. J., Costa-Giomi, E., Chaudhari, A. (2021). 129 Immediate effect of argentine tango practice on persistent symptoms and postural control deficits associated with concussion. *British Journal of Sports Medicine*, 55(Suppl 1), A52.
24. Christian, K. M., Moran, M. F. (2021). Upper quarter y-balance test in collegiate softball players: Bilateral arm comparison and influence of reach order. *International Journal of Athletic Therapy & Training*, 26(5), 257–261.
25. Wang, M., Lou, S., Wang, G., Jing, X., Xiong, Y. (2021). Effects of Tai Chi Chuan on functional capacity, anxiety, and sleep quality in older adults: 703. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 53(8S), 238.
26. Chan, S., Chan, W. C., Ng, S. M., Yu, C. H. A. (2020). Mindfulness meditation and tai chi chuan on sleep disturbance in chinese older people: A randomized controlled trial. *Innovation in Aging*, 4(Suppl 1), 188–189.
27. Si, Y., Wang, C., Yin, H., Zheng, J., Guo, Y. et al. (2020). Tai Chi Chuan for subjective sleep quality: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2020(1), 1–19.
28. Cetin, S. Y., Calik, B. B., Ayan, A. (2020). AB1307-HPR investigation of the effectiveness of Tai Chi exercise program on cardiopulmonary functions and quality of life in patients with systemic sclerosis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 79(Suppl 1), 1944.

29. Seo, T. H., Kim, E. H., Jeong, Y. W. (2020). Effects of blood flow restriction exercise on the alacrity and balanced capacity of female university students in their 20s for health-care increase. *Journal of the Korea Entertainment Industry Association*, 14, 333–340.
30. Cuğ, M., Wikstrom, E. (2018). 4-weeks Dynamic Balance training fails to improve ankle and knee joint position sense. *Cumhuriyet Medical Journal*, 40(3), 257–264.

## ПРИМЕНЕНИЕ КОМПЛЕКСА УПРАЖНЕНИЙ ТАЙ-ЧИ В ПРОЦЕССЕ УЛУЧШЕНИЯ БАЛАНСИРОВАНИЯ ТЕЛА ТАЭКВАНДОИСТОВ ПОСЛЕ ТРАВМЫ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Григориос-Исаак Демирчян, Тигран Петросян

*Мединститут ЕУА*

Целью исследования было изучение влияния комплекса упражнений Тай-Чи на динамическое равновесие и кинематические параметры нижних конечностей тхэквондиста с функциональной нестабильностью голеностопного сустава. Используемая в работе программа была использована на третьем или спортивном этапе физической реабилитации тхэквондиста с травмой голеностопного сустава, как средство восстановления баланса тела спортсмена путем адаптации упражнений системы Тай-Чи биомеханическим особенностям движений, применяемых в тхэквондо. Реабилитация спортсмена на этом этапе длилась девять недель, в течение которых был применен принцип Тай-Чи, в результате чего были улучшены все показатели баланса, оцениваемые электронной платформой BTS: распределение веса, сенсорная интеграция, телосложение (пределы устойчивости), изменения положения шеи, изменение центра тяжести тела и тестовые значения стояния на одной ноге. Результаты исследований показывают, что выбранная комбинация упражнений может улучшить способность спортсменов контролировать баланс. Комплекс упражнений Тай-Чи также может быть эффективен в программах физической реабилитации, применяемых после закрытых черепно-мозговых травм, важной частью которых является восстановление равновесия.

**Ключевые слова.** Тай-Чи, Упражнение, Тхэквондо, Травмы, Баланс, Реабилитация



## THE APPLICATION OF COMPLEX TAI CHI EXERCISES TO IMPROVE THE BODY BALANCE OF TAEKWONDO ATHLETES AFTER LOWER EXTREMITY INJURY

**Grigorios-Isaak Demirchyan, Tigran Petrosyan**

*YHU Medical Institute*

This study aimed to investigate the effect of a complex of Tai-Chi exercises on the dynamic balance and kinematic parameters of the lower limbs of a taekwondo athlete with functional instability of the ankle joint. The Tai Chi (eight techniques and five steps) training program used in this study was used in the third phase of the physical rehabilitation of a taekwondo athlete with an ankle joint injury, as a method of balance improvement by adapting the exercises of the Tai-Chi system to the biomechanical features of the movements used in taekwondo. The length of athlete's rehabilitation at this stage was nine weeks, during which the principle of Tai Chi's eight movements and five steps was applied. As a result, all balance indicators evaluated by the BTS electronic platform were improved: weight distribution, sensory integration, body stability limits, neck challenges, the body center of gravity change, and single leg standing test values. Research results show that a selected combination of Tai Chi exercises can improve athletes' ability to control balance, making it applicable to everyday training as well. The complex of Tai Chi exercises can also be effective in physical rehabilitation programs used after blunt cranial injuries, where balance recovery is a special part of the treatment.

**Keywords.** Tai-Chi, Exercise, Taekwondo, Injuries, Balance, Rehabilitation

## ՇԱՔԱՐԱՅԻՆ ԴԻԱԲԵՏ ՀԻՎԱՆԴՈՒԹՅԱՆ ԲՈՒԺՄԱՆ ԺԱՄԱՆԱԿ ԿԻՐԱՌՎՈՂ ԴԵՂԱՄԻՋՈՑՆԵՐԸ ԵՎ ՆՐԱՆՑ ԿՈՂՄՆԱԿԻ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՎԻՃԱԿԱԳՐԱԿԱՆ ՎԵՐԼՈՒԾՈՒԹՅՈՒՆԸ ԲԺՇԿԱԿԱՆ ՊՐԱԿՏԻԿԱՅՈՒՄ

<sup>1</sup>Հրաչիկ Գասպարյան, <sup>2</sup>Հայարփի Մկրտչյան

1. ԳԱԱ Օրգանական Դեղագործական Քիմիայի Գիտալուծարարական կենտրոն

2. Երևանի «Հայրուսակ» Համալսարան

Մուտք՝ 02.06.24, գրախոսում՝ 23.06, ընդունված է պայագրության՝ 17.07

**Ամփոփագիր.** Շաքարային դիաբետը տարածվածությամբ համարվում է դարի հիվանդություն՝ ախտահարելով բնակչության գրեթե բոլոր տարիքային խմբերին, դառնալով աշխարհի բնակչության առողջության հիմնական սպառնալիքներից մեկը:

Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպության տվյալների համաձայն (2019թ.)՝ աշխարհում մոտ 46 միլիոն մարդ տառապում է շաքարային դիաբետով, որոնցից 80%-ը ապրում է ցածր և միջին կենսամակարդակ ունեցող երկրներում: Ըստ Դիաբետի միջազգային ֆեդերացիայի (IDF) կանխատեսումների՝ 2040թ. ամբողջ աշխարհում շաքարային դիաբետով հիվանդների թիվը կկազմի 642 մլն:

Հողվածում ուսումնասիրվել է շաքարային դիաբետի ժամանակ կիրառվող դեղամիջոցների կողմնակի ազդեցությունների առկայությունը:

Հատուկ, նախապես պլանավորված հարցաթերթիկի միջոցով պարզվել է հիվանդների մոտ արտահայտված կողմնակի ազդեցությունները, որոնք նկարագրվել են ներդիր թերթիկում:

Հետազոտությունները ցույց են տվել, որ մինչև 18 տարեկանը անձանց հատուկ է Տիպ 1 Շաքարային դիաբետը, որի բուժումն իրականացվում է Ինսուլինով և պարտադիր սննդակարգի պահպանումով, սակայն այն ուղեկցվում է հետևյալ անցանկալի երևույթներով. Ալերգիկ ռեակցիաներ, Ինսուլինային այրուցներ, Հիպոգլիկեմիկ վիճակներ և այլն:

Պարզվել է նաև, որ ՇԴ-Տիպ 1-ի բուժման նպատակով կիրառվող Ինսուլինային թերապիան ամենաարդյունավետն է սննդակարգի և ֆիզիկական ակտիվության հետ մեկտեղ: ՇԴ Տիպ 2-ի ժամանակ կիրառվող՝ հիպոգլիկեմիզացնող դեղամիջոցները թողնում են բացասական ազդեցություն մարդու օրգանիզմի վրա, հանգեցնելով տարբեր տեսակի ֆիզիոլոգիական պրոցեսների խաթարմանը:

**Հիմնաբառեր.** դիաբետ, հիպերգլիկեմիա, դեղամիջոցներ, կողմնակի երևույթներ

**Ներածություն:** Շաքարային դիաբետ (լատին.՝ diabetes mellitus), ներգատիվ հիվանդությունների խումբ է, որոնց առաջացման պատճառը կապված է գլյուկոզի յուրացման խանգարման հետ, որն էլ իր հերթին հարաբերականորեն կամ բացարձակ ձևով կախված է ինսուլին հորմոնի անբավարարությամբ, որի արդյունքում էլ առաջանում է հիպերգլիկեմիա, այ-

սինքն՝ տեղի է ունենում արյան մեջ գլյուկոզայի քանակության կայուն բարձրացում: Հիպերգլիկեմիայի զարգացման հիմնական պատճառներից է ենթաստամոքսային գեղձի լանգերհանսյան կղզյակների բետա բջիջների կողմից ինսուլինի արտադրության և/կամ ինսուլինի ազդեցության խանգարումն է, կամ էլ երկուսը միասին: Հիվանդությանը բնորոշ է քրոնիկական ընթացքը, ինչպես նաև նյութափոխանակության բոլոր տիպերի խանգարումները՝ ածխաջրային, սպիտակուցային, ճարպային և ջրաաղային[1]:

Արդյունավետ բուժման բացակայության դեպքում շաքարային դիաբետը կարող է հանգեցնել բազմաթիվ բարդությունների, որոնցից են կետոացիդոզը, գերօսմոլյար գերարյունություն, սրտանոթային համակարգի խանգարումները, ինսուլտը, երիկամային հիվանդությունները, ստորին վերջույթի խոցերը, տեսողության խանգարումները և այլն, որոնք կարող է ավարտվել լետալ ելքով:

Համաձայն Ամերիկյան Դիաբետոլոգների Ասոցիացիայի՝ ներկայումս ընդունված է հիվանդության հետևյալ էթիոլոգիական դասակարգման ձևը :

**Առաջին տիպի, Երկրորդ տիպի, գեստացիոն (հղիության դիաբետ)** շաքարային դիաբետ [2, 3]: Երկրորդ տիպի դիաբետով հիվանդների քանակը տարեցտարի աճում է: Այսպես՝ 2010 թվականի տվյալներով դիաբետով հիվանդների թիվը կազմել է մոտ 285 մլն մարդ, իսկ արդեն 2013 թվականին՝ 381 մլն: Կանխատեսվում է, որ 2030 թվականին այս ցուցանիշը կկրկնապատկվի [4]: Աճի բարձրացումը կապված է ուրբանիզացիայի, կենսակերպի փոփոխման և այսպես կոչված «Արևմտյան ոճ-Western Style» դիետայի համատարած օգտագործման հետ [6]:

ՀՀ-ի ամբողջ բնակչության մեջ շաքարային դիաբետով գրանցված հիվանդների ընդհանուր թիվը կազմել է 61732, ինչը 100000 բնակչի հաշվով կազմում է 2514.7 հիվանդ, 0-14 տարեկանների խմբում այս թիվը կազմում է 268 հիվանդ: Իսկ արդեն 2014 թվականին ՀՀ-ում գրանցված շաքարային դիաբետով հիվանդների թիվը հասել էր 71955-ի [7]: Երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետի ընկալունակությունը կարող է պայմանավորված լինել նաև ինկրետին հորմոնները կողավորող գենային մուտացիաների հետ: Օրինակ, β-բջիջների ֆունկցիայի ընկճումը զուգակցվում է մի գենի մուտացիայի հետ, որը կողավորում է ստամոքսի արգելակող պոլիպեպտիդային ընկալիչներին (gastric inhibitory polypeptide receptor) [10]: Մակրովասկուլյար բարդություններն ավելի քիչ են կապված գլիկեմիայի աստիճանի հետ: Միկրովասկուլյար բարդությունների թվին են պատկանում ռետինոպաթիան, նեֆրոպաթիան, իսկ մակրովասկուլյար բարդություններն ավելի կապված են կարդիովասկուլյար հիվանդությունների ռիսկի հետ [2]: Ընդ որում, միայն հիվանդության տևական ընթացքը (դիաբետի տևողությունը տասը տարի և ավել) կարող է համարվել համարժեք կարդիովասկուլյար հիվանդությունների ռիսկին [11]: Դիաբետը պատճառ է դառնում նաև կոզնիտիվ խանգարումների առաջացմանը: Այն կարող է հանգեցնել ուղեղի դիֆուզ ատրոֆիայի, հիպո-

կամալի ախտահարման զանազան ախտաբանական երևույթների: Կարող է զարգանալ այնպիսի փոփոխություններ, որոնք կլինիկորեն նմանվում են Ալցհեյմերի հիվանդությանը [12]:

Շաքարային դիաբետը պատճառ է հանդիսանում նաև ստորին վերջույթների գանգրենային և այսպես կոչված դիաբետիկ ոտնաթաթի առաջացմանը: Ստորին վերջույթների գանգրենան էլ պատճառ է դառնում ստորին վերջույթների անդամահատումների [13]: Շաքարային դիաբետի բարդություններով է պայմանավորված այս հիվանդության հետ ասոցացված հիվանդացության և մահացության բարձր թվերը: Այսպես, ՀՀ-ում շաքարային դիաբետով պայմանավորված մահացությունը կազմում է 4.7%՝ զիջելով, սիրտ-անոթային հիվանդություններին և չարորակ նորագոյացություններին [7]:

ԱՀԿ-ն առանձնացնում է շաքարային դիաբետի ստորև ներկայացված հետևյալ տեսակները: Կարևոր է նշել, որ դասակարգումների ամբողջությունը ներառվում է ախտորոշման կառուցվածքի մեջ և շատ հաճախ օգնում է բավականին ճշգրիտ բնութագրել հիվանդի վիճակը [14]:

- *β-բջիջների* ֆունկցիայի գենետիկ դեֆեկտներ (MODY-դիաբետ, միտոքոնդրիալ դիաբետ, նորածնային դիաբետ)
- *Ինսուլինի* ազդեցության գենետիկ խանգարումներ (ինսուլին ընկալիչի մուտացիաներ, ինսուլինի ազդանշանի փոխանցման հետընկալիչային դեֆեկտներ և այլն)
- *Ենթաստամոքսային* գեղձի էկզոկրին մասի հիվանդություններ (պանկրեատիտ, վնասվածք, ուռուցք և այլն)
- *Էնդոկրինոպաթիաներ* (Կուշինգի համախտանիշ, ակրոմեգալիա, ֆեոքրոմոցիտոմա, հիպերթիրեոզ և այլն)
- *Դեղամիջոցներով* կամ թունաքիմիկատներով ինդուկցված դիաբետ (գլյուկոկորտիկոիդներ, թիազիդային միզամուղներ, ՄԻԱՎ-ի հակառետրովիրուսային բուժում և այլն)
- *Ինֆեկցիաներ*, որոնք առաջացնում են ենթաստամոքսային գեղձի բորբոքում և β-բջիջների դեստրուկցիա (բնածին կարմրախտ, էպիդեմիկ պարոտիտ, ցիտոմեգալովիրուս և այլն)
- *Իմուն միջնորդված* դիաբետի հազվադեպ հանդիպող ձևեր («stiff-man» համախտանիշ, ինսուլինի ընկալիչի հանդեպ հակամարմիններ և այլն)
- *Գենետիկ համախտանիշներ*, որոնք կարող են ուղեկցվել դիաբետով (Դաունի համախտանիշ, Կլայնֆելտերի համախտանիշ, Տերների համախտանիշ, Պրադեր-Վիլլի համախտանիշ և այլն)[15]:

**Հետազոտիչն շաքարային դիաբետը** ախտաբանական վիճակ է, որը բնորոշվում է հիպերգլիկեմիայով, որն առաջանում է որոշակի հղի կանանց շրջանում և ինքնուրույն վերականգնվում է ծննդաբերությունից հետո:

Ըստ ԱՀԿ-ի Գեստացիոն դիաբետը ունենում են հետևյալ երեք տիպեր՝

1. Առաջին տիպի շաքարային դիաբետ - առաջանում է մինչ հղիությունը,

2. Երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետ - առաջանում է մինչև հղիությունը,
3. Հղիների շաքարային դիաբետ - այս տերմինով միավորվում են հղիության ընթացքում գլյուկոզ-տուլերանտության ցանկացած տիպի խանգարումները [16]:

Այսպիսով պետք է եզրակացնել, որ շաքարային դիաբետը որպես լուրջ ախտաբանական ձև բարձրացնում է մարդկանց ընդհանուր հիվանդացության և մահացության ցուցանիշները՝ դառնալով բժշկասոցիալական հիմնախնդիր:

**Աղյուսակ 1. Շաքարային դիաբետով հիվանդների փարբերակիչ ախտորոշում**

<b>Շաքարային դիաբետ</b>	<b>Տիպ 1</b>	<b>Տիպ 2</b>
Տարածվածությունը	10-15%	85-90%
Տարիք	Մեծամասամբ երեխաներ և պատանիներ	Մեծամասամբ մեծահասակներ
Մարմնի զանգվածը	Բավարար կամ ցածր	Շուրջ 90% ունի ավելորդ քաշ
Էթիոլոգիա	β-բջիջների աուտոիմուն դեստրուկցիա	Ժառանգական նախադրյալներ և ճարպակալում
Պաթոգենեզ	Ինսուլինի բացարձակ անբավարարություն	Ինսուլինառեզիստենտություն, β-բջիջների սեկրետոր դիսֆունկցիա
Հիվանդության սկիզբը	Սուր սկիզբ, հաճախ՝ կետոացիդոզով	Դանդաղ՝ հաճախ ախտորոշվում է պատահական
Ինսուլինի քանակը արյան մեջ	Կտրուկ իջած	Հիվանդության սկզբում՝ նորմալ կամ , հետագայում՝ կարող է իջնել
Անոթային բարդություններ	Գերակշռում են մանր անոթների ախտահարումները	Գերակշռում են խոշոր անոթների ախտահարումները
Ինսուլինի նկատմամբ զգայունություն	Պահպանված է	Իջած է
Հակամարմիններ β-բջիջների և ինսուլինի նկատմամբ	Առկա են	Բացակայում են
Բուժում	Ինսուլինոթերապիա	Դիետա, ֆիզիկական ակտիվություն, հիպոգլիկեմիզացնող դեղորայք, ինսուլին

**Շաքարային դիաբետի բուժման մեթոդները**

Շաքարային դիաբետի բուժման հիմնական սկզբունքը նյութափոխանակության նորմալացումն է, որի կոմպենսացիայի չափանիշներն ազլյու-

կոզուրիան և արյան մեջ գլյուկոզի մակարդակի նորմալացումն է օրվա ընթացքում: Ածխաջրային փոխանակության չափանիշների նորմալացման հետ մեկտեղ լավանում են ճարպային, սպիտակուցային և աղաջրային փոխանակությունները:

Շաքարային դիաբետի բուժումը համալիր է և ընդգրկում է մի քանի բաղադրիչներ՝

1. սննդակարգ,
2. դեղորայքի ընդունում,
3. ֆիզիկական ծանրաբեռնվածություն,
4. հիվանդի կողմնորոշում և ինքնահսկում,
5. շաքարային դիաբետի ուշացած բարդությունների կանխարգելում և բուժում:

**Աղյուսակ 2. Շաքարային դիաբետի հսկողության կենսաքիմիական չափանիշները**

Ցուցանիշ	Հսկողություն		
	լավ	բավարար	վատ
<b>Գլյուկոզուրիա (մմոլ/լ)</b>			
Քաղցած	4,4-6,1	6,2-7,8	7,8 <
Ուտելուց հետո	5,5-8	11,1-14,0	14,0 <
HbA1c (N<6%)	6,5	6,5-7,5	7,5 <
HbA1 (N<7,5%)	< 8,0	8,0-9,5	9,5 <
Ընդհանուր խոլեստերին (մմոլ/լ)	< 5,2	5,2-6,5	6,5 <
Տրիգլիցերիդները քաղցած վիճակում (մմոլ/լ)	< 1,7	1,7-2,2	2,2 <
<b>Մարմնի զանգվածի ինդեքսը</b>			
Տղամարդիկ	< 25,0	25,0-27,0	27,0 <
Կանայք	<24.0	24.0-26.0	26.0<

Շաքարային դիաբետի հսկողության կենսաքիմիական չափանիշները, որոնք առաջարկվել են ինսուլինկախյալ դիաբետի Եվրոպական խմբի կողմից 1993 թ-ին, ներկայացված են աղյուսակ 2-ում: Շաքարային դիաբետի հսկողության կենսաքիմիական չափանիշները, որոնք առաջարկվել են ինսուլինկախյալ դիաբետի Եվրոպական խմբի կողմից 1993 թ-ին, ներկայացված են աղյուսակ 2-ում: **Հարկ է նշել, որ առավոտյան ժամը 2.00-4.00-ը արյան մեջ գլյուկոզայի մակարդակը որոշելը հնարավորություն է տալիս տարբերակիչ ախտորոշում**

**անցկացնել երեք վիճակների միջև, որոնց բնորոշ է առավուտյան ժամերին բարձր հիպերգլիկեմիան քաղցած վիճակում:** Դրանք են՝ այսպես կոչված, «ինսուլինի քրոնիկական գերդոզավորման» համախտանիշը (Սոմոջիի համախտանիշ), «լուսաբացի կամ արևածագի» համախտանիշը և կարճ ազդեցությամբ ինսուլինի ոչ բավարար չափաբաժինը՝ ներմուծված ընթրիքից առաջ, կամ երկարատև ազդեցությամբ ինսուլինի անբավարար քանակը, որի կենսաբանական ազդեցությունը դրսևորվում է գիշերային ժամերին:

Թվարկված իրավիճակներում բուժական միջոցառումները արմատապես տարբերվում են:

Այսպես՝ Սոմոջիի համախտանիշի դեպքում հարկ է նվազեցնել երեկոյան ներմուծվող ինսուլինի քանակը:

«Լուսաբացի կամ արևածագի» համախտանիշի դեպքում միջին ազդեցությամբ ինսուլինի ներմուծումը հարկավոր է տեղափոխել գիշերային ժամերին (քնելուց առաջ ժ.22.00 կամ 23.00):

Երրորդ դեպքում կարճ ազդեցությամբ ինսուլինի՝ ընթրիքից առաջ ներմուծվող անբավարար քանակը կամ գիշերային ժամերին միջին ազդեցության ինսուլինի դոզան պետք է ավելացնել համապատասխան չափով:

### **Սննդակարգային բուժում (դիետոթերապիա)**

Անկախ շաքարային դիաբետի էթիոլոգիայից, ընթացքից, վաղեմությունից արդյունավետ բուժման անմիջական պայմանը հանդիսանում է ֆիզիոլոգիական սննդակարգը (դիետա), որը նախատեսված է օրգանիզմի բոլոր էներգետիկ ծախսերը հոգալու համար՝ կախված աշխատանքի բնույթից: Սննդակարգի նկատմամբ ընդհանուր պահանջներն են՝

1. մթերքների ֆիզիոլոգիական կազմ,
2. իզոկալորիական (35–40 կկալ՝ 1 կգ իդեալական զանգվածին) առաջին տիպի շաքարային դիաբետի դեպքում և սուբկալորիական (20–25 կկալ՝ 1 կգ իդեալական զանգվածին) երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետի դեպքում,
3. օրվա ընթացքում սննդի ընդունում 4-5 անգամ,
4. հեշտությամբ յուրացվող ածխաջրերի բացառում,
5. թաղանթանյութի, թելիկների բավարար քանակություն,
6. մոտ 40-50 % բուսական ծագման ճարպեր: Հիմնական բաղադրիչների հարաբերակցությունը չի տարբերվում առողջ մարդու համար սահմանվածից՝ 60% ածխաջրեր, 24% ճարպեր, 16% սպիտակուցներ:

### **Ֆիզիկական ծանրաբեռնվածություն**

Շաքարային դիաբետի դեպքում ֆիզիկական աշխատանքի չափավորումը նպաստում է գլիկեմիայի, կետոնային մարմինների քանակի, ինսուլինի նկատմամբ պահանջարկի նվազեցմանը: Ֆիզիկական աշխատանքի դեպքում

գլոբալ կլանումը մկանների կողմից մեծանում է մոտ 20 անգամ: Այսպիսով, ֆիզիկական ծանրաբեռնվածությունը նպաստում է արյան պլազմայում գլոբալ մակարդակի նվազեցմանը, ինչպես ֆիզիկական լարման ընթացքում, այնպես էլ դրանից հետո:

### **Ինսուլինաբուժում (ինսուլինաթերապիա)**

Ինսուլինաթերապիայի նպատակն է՝

- գլոբալ գալիքի և ճարպերի փոխանակության կարգավորումը,
- մարմնի նորմալ քաշի պահպանումը,
- նորմալ, ազատ կենսակերպի ապահովումը,
- շաքարային դիաբետի անոթային և նյարդային բարդությունները նվազագույնի հասցնելը:

Վերջին տարիներին գենային ինժեներիայի մեթոդով ստանում են մարդու ինսուլինի բարձր արդյունավետ պատրաստուկներ: Մեթոդի էությունն այն է, որ ԴՆԹ-ի մոլեկուլից անջատվում է ինսուլինի մասին ինֆորմացիա պարունակող գենը, որն այնուհետև ներդրվում է աղիքային ցուպիկի ԴՆԹ-ի մեջ: Այդ ցուպիկը բազմանում և սինթեզում է մարդու ինսուլին:

### **Բուժումը պերորալ հիպոգլիկեմիկացնող միջոցներով**

Այս միջոցները կիրառվում են 2-րդ տիպ ՇԴ-ն բուժելու համար և ստորաբաժանվում են հետևյալ խմբերի՝

1. Բիզուանիդներ,
2. Ինկրետիններ,
3. Ֆլոզիններ՝ sglt-2 ինհիբիտորներ,
4. Սուֆանիլ միզանյութի ածանցյալներ,
5. Գլինիդներ,
6. Ինսուլինի ազդեցության պոտենցիատորներ՝ գլիտազոնները, թիազոլիդինոլիոնները (սենսիթայզերներ)
7. Ալֆա-գլիկոզիդազայի ինհիբիտորներ և այլն:

### **Հետազոտության նյութը և մեթոդները**

Հետազոտական աշխատանքի նպատակից ելնելով մեր առջև դրված խնդիրները իրականացրել ենք **անկետավորման մեթոդի** օգնությամբ: Այս մեթոդը՝ հնարավորություն է տալիս, ամբողջապես գաղափար կազմել հետազոտվող օբյեկտի կամ սուբյեկտի մասին:

Հետազոտությունները իրականացվել են ՀՀ Արարատի մարզի Մասիս քաղաքի պոլիկլինիկայում և Երևանի Մուրացանի մանկական համալսարանական կլինիկայում

### **Անկետավորումը**

Ընդունված են անկետավորման հետևյալ ձևերը՝



- անձնային (հետազոտողի և հետազոտվողի անմիջական շփմամբ),
- միջնորդավորված (անկետաները բաժանվում են, իսկ հարցվողները պատասխանում են իրենց հարմար ժամանակ),
- անհատական,
- խմբային,
- համատարած,
- ընտրողաբար:

Անկետավորման ժամանակ կարևոր են հարցաշարի մշակումը և ստացված պատասխանների վերլուծությունը: Մեթոդի արդյունավետությունը կախված է հարցերի բովանդակությունից և ընդգրկման աստիճանից. հարցերը պետք է լինեն պարզ, որոշակի, հստակ, հետաքրքիր, գրավիչ, ոչ երկընտրանքային, հարցվողի մեջ պատասխանելու ցանկություն առաջացնեն:

**Կիսափակ** հարցերով անկետայում, ի տարբերություն փակ հարցերով անկետայի, բացի առաջարկված պատասխանների տարբերակներից, կա ևս լրացուցիչ տող, որտեղ հարցվողը կարող է արտահայտել իր անձնական կարծիքը: Դա կիրառվում է այն դեպքերում, երբ հետազոտողը վստահ չէ, որ հարցվողին բավարարում են հնարավոր այլընտրանքային պատասխանները:

Էական նշանակություն ունի անկետայի նախնական փորձաքննությունը: Պատասխանների արտաքին հատկանիշները՝ այլընտրանքային բնույթը, «չգիտեմ», «դժվարանում եմ պատասխանել» և նմանատիպ հակիրճ պատասխանների մեծ թիվը վկայում են, որ հարցերը հստակ ձևակերպված չեն, հարցվածները լիովին չեն գիտակցում հարցերի նշանակությունը և հետազոտողի համար ճիշտ պատասխանի կարևորությունը:

Անկետավորման առավելությունը նրա մատչելիությունն է, սակայն առկա է նաև սուբյեկտիվ վերաբերմունքը: Հետազոտողն անկետավորումը կիրառում է այն ժամանակ, երբ անհրաժեշտություն կա բացահայտել իրեն անծանոթ մեծաքանակ մարդկանց կարծիքը: Անկետավորման ճիշտ կիրառման դեպքում կարելի է ստանալ օբյեկտիվ և արժանահավատ տեղեկատվություն:[17][18].

### **Հետազոտությունների արդյունքները և դրանց քննարկումը**

Հետազոտությունները իրականացվել են

*50-երեխաներ՝ մինչև 18 տարեկան անկեդային քարտերով:*

*150 հոգի- 20 տարեկանից բարձր մինչև 70 տարեկան անձանց անկեդային քարտերով:*

Ըստ մեր հետազոտության տվյալների մինչև 18 տարեկան երեխաները ունեցել են հիմնականում Տիպ 1 Շաքարային դիաբետ և բուժումն իրականացվել է Ինսուլինով՝ պարտադիր սննդակարգի պահպանումով:

Կախված երեխայի մոտ առկա ՇԴ-ի ցուցանիշից հիմնականում նշանակել են՝

- Կարճատև ազդեցությամբ-մարդկային ինսուլիններ (ազդում են 15-30

րույթ անց, տևողությունը՝ 5-8 ժամ)- Ակտրապիդ, Իլետին-ռեգուլյար, Հումուլին-ռեգուլյար:

- Ազդման միջին տևողությամբ ինսուլիններ- մարդկային ինսուլիններ /ազդում են 1.5-3 ժամ անց, տևողությունը 12-16 ժամ/ - Մոնոտարդ, Ինսուլատարդ, Հումուլին-NPH:
- Ազդման միջին տևողությամբ և երկարատև ազդեցությամբ ինսուլիններ ինսուլինի անալոգներ /ազդում են 2-2,5 ժամ անց, տևողությունը՝ 17-24 ժամ/ Գլարգին, Դետեմիր

### Ինսուլինի կողմնակի ազդեցությունները՝

Դրական գնահատելով ինսուլինի առավելությունները, պետք է նշել, որ այն ունի մի շարք կողմնակի ազդեցություններ, որոնցից են.

1. Ալերգիկ ռեակցիաները

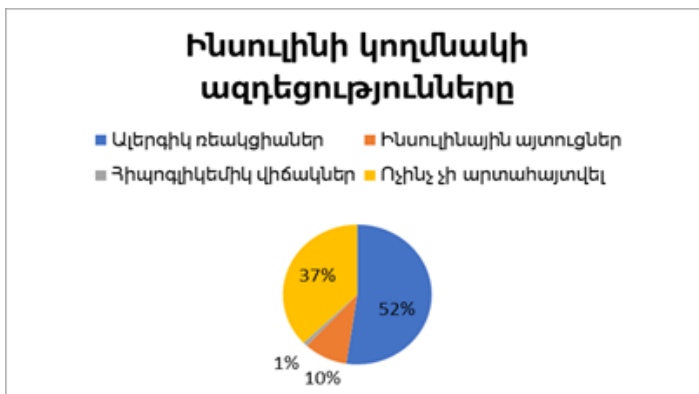
2. Ինսուլինային այտուցները: Այտուցները սովորաբար անցնում են ինքնաբերաբար և հատուկ բուժում չեն պահանջում:

3. Հիպոգլիկեմիկ վիճակներ: Ինսուլինի չափաքանակի ոչ ճիշտ հաշվարկման /գերդոզավորման/, ածխաջրերի անբավարար քանակի ընդունման դեպքում անմիջապես ներարկումից հետո կամ 2-3 ժամ անց արյան մեջ կտրուկ նվազում է գլյուկոզի մակարդակը և առաջանում է ծանր վիճակ, ընդհուպ մինչև հիպոգլիկեմիկ կոմա:

Հետազոտական վերլուծությունից պարզվում է, որ մինչև 18 տ երեխաների 70%-ը բուժվում է ինսուլինով, իսկ 30%-ը սննդակարգի պահպանմամբ:

Բուժման ժամանակ անալիտիկ հետազոտությունները ցույց են տվել մի շարք բարդություններ, որոնց թվային տվյալները բերված են (նկ.1-ում)

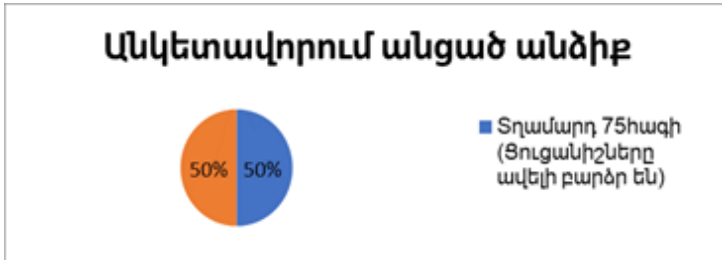
Նկ. 1



20 տարեկանից բարձր մինչև 70 տարեկան անձանց մոտ հիմնականում ակտորոշված է եղել Տիպ 2 ՇԴ-ը:

Հետազոտությունը իրականացվել է ն 75 հոգի տղամարդկանց և 75 հոգի կանանց փաստաթղթային տվյալների վրա (նկ.2-ում):

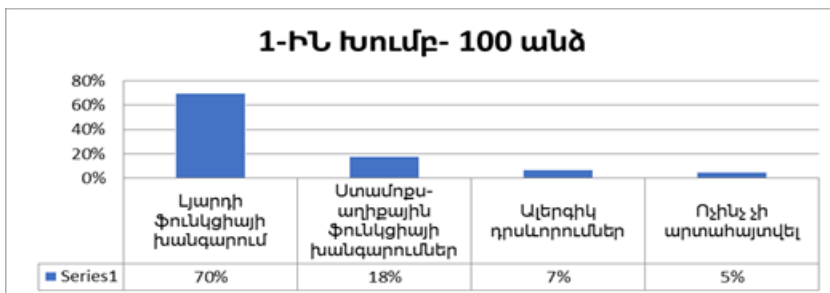
Նկ.2



Ըստ իրականացված հետազոտությունների վերը նշված խմբի անձիք բժշկի ցուցումով օգտագործել են հետևյալ դեղամիջոցները՝

- Սուլֆանիլմիզանյութի ածանցյալներ՝
  - Գլիկլագիդ (Դիաբետոն 60մգ, Դիամիկրոն, Պրեդիա)
  - Գլյուբենորմ (Գլիկվիդոն)
  - Գլիմեպիրեդին (Ամարիլ1-4մգ)
- Բիզուանիդինների խմբի պատրաստուկներ՝
  - Գլիֆորմին (Գլուկոֆաժ, Մեթֆորմին, Մեթֆոգամմա)
  - Դիֆորմին-ռետարդ
  - Մեթֆորմին-ռետարդ
- Պերօրալ հիպոգլիկեմիզացնող դեղամիջոցների հետ զուգահեռ, բժշկի ցուցումով Տիպ 2-ՇԴ-բուժելու նպատակով կիրառվել է նաև **Ինսուլին**:  
 Հետազոտությանը մասնակցած անձանց՝ թվով 100 հոգի բուժվել են՝
  - Դիաբետոն 60մգ-օրը մեկ անգամ
  - Մեթֆորմին 500մգ- օրը երկու անգամ
  - Սննդակարգի կարգավորում, սակայն նրանց մոտ գրանցվել է մի շարք կողմնակի ախտաբանական երևույթներ (նկ.3)

Նկ.3

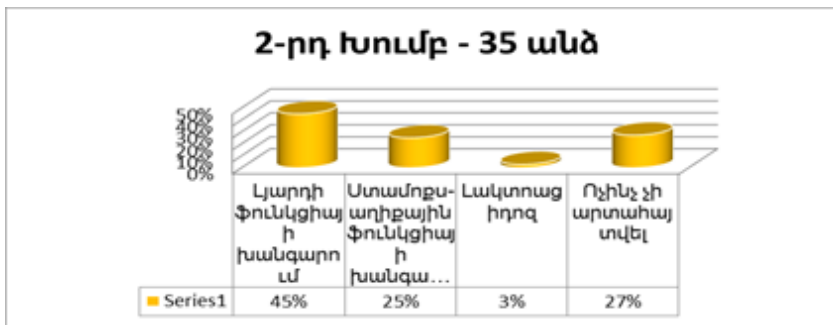


2-րդ խմբի 35 անձ բուժվել են՝

1. Մեթֆորմին 1000մգ- օրը մեկ անգամ, Մեթֆորմին 850մգ- օրը մեկ անգամ
2. Ինսուլին երկարատև ազդեցությամբ երեկոյան ժամը 22:00-ին օրը մեկ անգամ
3. Սննդակարգի կարգավորում

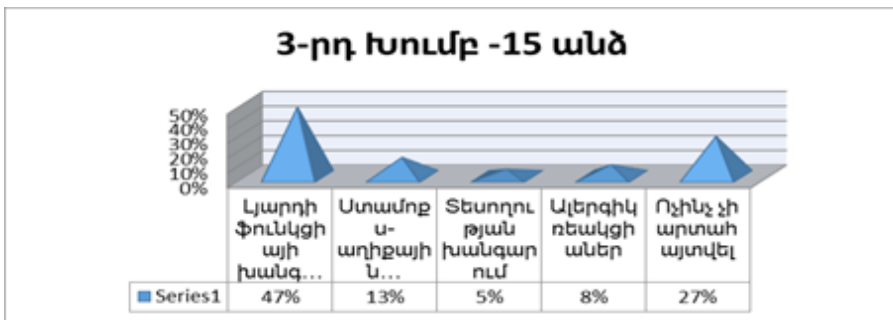
Այստեղ նույնպես նկատվում են բազմաթիվ կողմնակի ազդեցություններ, ընդամենը 27 տոկոսի մոտ օրվա քանակության երևույթներ չեն նկատվել (նկ.4):

նկ.4



3-րդ խմբից 15 անձանց պաթոլոգիական երևույթները (նկ.5):

նկ.5



Շարունակելով հետազոտությունները պարզեցինք, որ Հայաստանում հիմնականում ամենատարածված բուժման միջոցը դա Սուլֆանիլմիդանյութի ածանցյալն է (Դիաբետոն MR 60 մգ-ը):

**Աղյուսակ 3.**

<b>Դիաբեոն 60մգ</b>	
<b>Կողմնակի ազդեցությունները</b>	<b>Նշանակման հակացուցումները (եթե առակ են)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Կորոզ է առաջացնել Հիպոգլիկեմիա</li> <li>▪ Վնասում է լյարդը, որը արտահայտվում է մաշկի և աչքերի դեղնությամբ</li> <li>▪ Քոր, կարմրություն, ցանավորում</li> <li>▪ Արյան ձևավոր տարրերի նվազում</li> <li>▪ Ստամոքս-աղիքային տրակտում ցավ</li> <li>▪ Սրտխառնոց, փսխում լուծ կամ փորկապություն</li> <li>▪ Այս երևույթների չլինելու նպատակով դեղամիջոցը ընդունում են ուտելու ժամանակ:</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Դիաբետիկ կետոացիդոզ, կետոացիդոզային նախակոմա և կոմա</li> <li>▪ Հղիության բոլոր ժամկետներում և լակտացիայի շրջանում</li> <li>▪ Խոռոչային վիրահատական միջամտության ժամանակ (դադարեցնել ժամանակավորապես և անցնել ինսուլինի)</li> <li>▪ Արյան հիվանդությունների և սոքսիկոալերգիկ վիճակների ժամանակ:</li> </ul>

*Սուլֆանիլմիդաչյութի ածանցյալներից կիրառվում է նաև Ամարիլ1-4մգ (Գլիմեպիրեդին ազդող նյութով)*

**Աղյուսակ 4.**

<b>Ամարիլ1-4մգ (Գլիմեպիրեդին)</b>	
<b>Կողմնակի ազդեցությունները</b>	<b>Նշանակման հակացուցումները (եթե առակ են)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ <i>Մարտոդական համակարգից՝</i> սրտխառնոց, փսխում, որովայնի ցավ, լուծ, լյարդի տրանսամինազների ակտիվության բարձրացում, խոլեստազ, դեղնախտ, հեպատիտ (մինչև լյարդի անբավարարության զարգացում):</li> <li>✓ <i>Արյունաստեղծ համակարգից՝</i> թրոմբոցիտոպենիա, լեյկոպենիա, էրիթրոպենիա, գրանուլոցիտոպենիա, ագրանուլոցիտոզ, պանցիտոպենիա, հեմոլիտիկ անեմիա:</li> <li>✓ <i>Տեսողության օրգանից՝</i> տեսողության անցողիկ խանգարում:</li> <li>✓ <i>Ալերգիկ ռեակցիաներ՝</i> քոր, եղնջացան, մաշկի ցան; հազվադեպ - շնչառություն, արյան ճնշման անկում, անաֆիլակտիկ շոկ, ալերգիկ վասկուլիտ, ֆոտոզգայունություն: Այս երևույթների չլինելու նպատակով դեղամիջոցը ընդունում են ուտելու ժամանակ:</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Շաքարային դիաբետ 1-ին (ինսուլինից կախված),</li> <li>▪ կետոացիդոզ,</li> <li>▪ պրեկոմա,</li> <li>▪ կոմա,</li> <li>▪ լյարդի անբավարարություն,</li> <li>▪ երիկամային անբավարարություն (ներառյալ հեմոդիալիզի հիվանդները),</li> <li>▪ հղիություն, կրծքով կերակրում,</li> <li>▪ մինչև 18 տարեկան երեխաներ և դեռահասներ,</li> <li>▪ գերզգայունություն գլիմեպիրիդի,</li> <li>▪ Սուլֆանիլմիդաչյութի այլ ածանցյալների հետ</li> </ul>

Բիզուանիդինների խմբի դեղամիջոցներից Հայաստանում հիմնականում ամենատարածվածներից են՝ Գլիֆորմինը հիմնականում Մեթֆորմին անվանումով ազդող նյութը-1,1-դիմեթիլ բիզուանիդ հիդրոքլորիդ (Գլիֆորմինը տարբեր դեղարտադրողների կողմից առակա է նաև հետևյալ անվանումներով՝ Մեթֆորմին 500,850,1000մգ, Մեֆորմին Դենկ 500, 850մգ Գլյուկոֆաժ 500, 850, 1000մգ., Սիաֆոր 500,1000մգ, Մետաբետ SR 1000 մգ ):

Շաքարային դիաբետի բուժման համար հաճախակի կիրառվում է Մեթֆորմին դեղամիջոցի 500, 850 և 1000 դոզաները, որոնք նույնպես ունեն իրենց կողմնակի ազդեցությունները և հակացուցումները (աղյուսակ 5)

**Աղյուսակ 5.**

<b>Մեթֆորմին 500,850,1000մգ</b>	
<b>Կողմնակի ազդեցությունները</b>	<b>Նշանակման հակացուցումները (եթե առակ են)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 10000-ից մեկի մոտ կարող է առաջացնել Լակտոացիդոզ</li> <li>✓ 10-ից մեկի մոտ առաջանում է՝ Սատամոքս-աղիքային ուղու խանգարումներ՝ սրտխառնոց փսխում, փորլուծություն, որովայնային ցավեր, ախորժակի բացակայություն</li> <li>✓ 100-ից մեկի մոտ կարող է առաջացնել համի զգացողության խանգարում</li> <li>✓ Արյան մեջ Վիտամին B<sub>6</sub>-ի մակարդակի իջեցում</li> <li>✓ 1-ից 10000-ի մոտ մաշկային ռեակցիաներ, քոր , եղնջացան</li> <li>✓ Լյարդի ֆունկցիայի խանգարում կամ բորբոքում</li> </ul> <p>Այս երևույթների կանխելու նպատակով դեղամիջոցը ընդունում են ուտելու ժամանակ կամ ուտելուց անմիջապես հետո:</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Ալերգիա</li> <li>❖ Լյարդային անբավարարություն</li> <li>❖ Երեկամների ֆունկցիայի ծանր աստիճանի խանգարումներ</li> <li>❖ Լակտոացիդոզ կամ Կետոացիդոզ</li> <li>❖ Օրգանիզմի ջրազրկման դեպքում</li> <li>❖ Առկա են վարակային ծանր հիվանդություններ</li> <li>❖ Ընդունում եք բուժում սուր սրտային անբավարարության համար</li> <li>❖ Օգտագործում են մեծ քանակությամբ ալկոհոլ;</li> </ul>

Այսպիսով մեր կողմից իրականացված հետազոտությունները թույլ են տալիս եզրակացնելու որ ՇԴ- Տիպ 1-ի բուժման նպատակով կիրառվող Ինսուլինաթերապիան ամենաարդյունավետն է սննդակարգի և ֆիզիկական ակտիվության հետ մեկտեղ: ՇԴ Տիպ 2-ի ժամանակ կիրառվող՝ հիպոգլիկեմիզացնող դեղամիջոցները թողնում են իրենց բացասական ազդեցությունը մարդու օրգանիզմի վրա, հանգեցնելով տարբեր տեսակի ֆիզիոլոգիական պրոցեսների խաթարմանը: Հետևաբար յուրաքանչյուր ՇԴ-ով հիվանդ պետք է հնարավորին չափով ապահովի իր ֆիզիկական ակտիվությունը և պահպանի սննդակարգը, իհարկե բացառապես բժշկի ցուցումով:

### **Գրականության ցանկ**

1. <https://gabr.org/mps/diabet2.htm> «Сахарный диабет (краткий обзор)» часть 1 2002 год.
2. American Diabetes Association // *Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*. Diabetes Care, January, vol. 35, 2012, pages 64-71.
3. WHO (World Health Organisation), Type 2 diabetes // <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>.
4. IDF (International diabetes federation) // *One adult in ten will have diabetes by 2030* [http://www.idf.org/media-events/press-releases\\_2011](http://www.idf.org/media-events/press-releases_2011), diabetes-atlas-5th-edition.
5. Khardori R., Griffing G., // *Type 2 Diabetes Mellitus*. <http://emedicine.medscape.com/article/117853-overview#a0156>.
6. Wang J., Luben R, Khaw K.T., Bingham S., Wareham N.J., Forouhi N.G. // *Dietary energy density predicts the risk of incident type 2 diabetes*, Diabetes Care. Nov 2008; 31(11), pages 2120-2125.
7. Վիճակագրություն, Տարեկան ցուցանիշներ, 2012, 2014 // <http://www.moh.am>.
8. George Alberti, Paul Zimmet, Jonathan Shaw, Zachary Bloomgarden, Francine Kaufman, Martin Silink // *Type 2 Diabetes in the Young: The Evolving Epidemic*. Diabetes Care July 2004 vol. 27 no. 7, pages 1798-1811.
9. Bacha F., Lee S., Gungor N., Arslanian S.A. // From pre-diabetes to type 2 diabetes in obese youth: pathophysiological characteristics along the spectrum of glucose dysregulation. Diabetes Care. Oct 2010, 33(10), page 2225-2231.
10. Wheeler E, Barroso I. // Genome-wide association studies and type 2 diabetes. Brief Funct Genomics. Mart 2011,10 (2), pages 52-60.
11. Scott M. Grundy, Chair; Ivor J. Benjamin, Gregory L. Burke, Alan Chait, Robert H. Eckel, Barbara V. Howard, William Mitch, Sidney C. Smith Jr, James R. Sowers. Diabetes and Cardiovascular Disease, Circulation.1999; 100: pages 1134-1146.
12. Moran C., Phan T., Chen J., et al. Brain atrophy in type 2 diabetes: regional distribution and influence on cognition. // Diabetes Care. Aug 12 2013 pages 4036-4042.
13. Jeffcoate W.J, Harding K.G. //Diabetic foot ulcers. Lancet, 2003 May 3. 361(9368): pages 1545-1551.
14. Клиническая патофизиология: Учеб. пособие для студентов вузов / Алмазов В. А.. — издание 3-е, переработанное и дополненное. — Санкт-Петербург гос. мед. ун-т им. И. П. Павлова; М.: ВУНМЦ: Питер, 1999. — стр. 209—213.
15. Каминский А. В., Коваленко А. Н. Сахарный диабет и ожирение: клиническое руководство по диагностике и лечению Киев, 2010. стр, 256-298.
16. J. Larry Jameson, Leslie J De Groot, David Morritz de Kretser, Linda C. Giudice, Ashely B Grossman, Shlomo Melmed, John T Potts Jr., Gordon C Weir Endocrinology: Adult & Pediatric 7th Edition. Elsevier. 2016. pages 664-669

17. Լ. Թ. Ասատրյան «Մանկավարժական հետազոտությունների մեթոդաբանություն» 2011թ. 190 էջ.
18. Յ.Ա. Ամիրջանյան, Ա. Ս. Սահակյան, «Մանկավարժություն» 2005թ. 444 էջ.
19. <https://diabetesatlas.org/> «**IDF Diabetes Atlas - 7th Edition**»

## ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА, И СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ИХ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ В МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ.

<sup>1</sup>Գ.Վ. Գասպարյան, <sup>2</sup>Մ.Ս. Մկրտչյան

1. *Научно-технологический центр органической фармацевтической химии НАН РА*
2. *Ереванский университет Айбуска*

Сахарный диабет по своей распространенности считается заболеванием века, поражающим практически все возрастные группы населения, становясь одной из главных угроз здоровью населения планеты. По данным Всемирной организации здравоохранения (2019 г.), около 46 миллионов человек в мире страдают диабетом, из них 80% проживают в странах с низким и средним уровнем жизни. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения и Международной диабетической федерации (IDF), в 2040 г. число больных диабетом во всем мире составит 642 миллиона. Учитывая вышеизложенное, изучено наличие побочных эффектов у препаратов, применяемых при сахарном диабете. С помощью специального, заранее запланированного опросника были выявлены побочные эффекты у пациентов и описаны во вкладыше. Целью исследования было повысить благосостояние и качество жизни людей с диабетом и их семей посредством повышения осведомленности, а также исследования и анализа побочных эффектов лекарств от диабета. Исследования показали, что дети до 18 лет относятся к диабету 1 типа и в основном лечатся инсулином и обязательной диетой, но имеют свои нежелательные явления: аллергические реакции, инсулиновые отеки, гипогликемические состояния. Мы обнаружили, что инсулинотерапия, используемая для лечения СД 1 типа, наиболее эффективна наряду с диетой и физической активностью. Гипогликемические препараты, применяемые при сахарном диабете 2 типа, оказывают негативное воздействие на организм человека, приводя к нарушению различных физиологических процессов.

**Ключевые слова:** диабет, гипергликемия, лекарства, побочные эффекты, статистика.



## MEDICINES USED IN THE TREATMENT OF DIABETES MELLITUS AND STATISTICAL ANALYSIS OF THEIR SIDE EFFECTS IN MEDICAL PRACTICE

<sup>1</sup>H.V. Gasparyan, <sup>2</sup>H..S. Mkrtchyan

1. *Scientific and Technological Center of Organic Pharmaceutical Chemistry of the NAS RA*

2. *Yerevan Haybusak University*

Due to its high prevalence, diabetes mellitus is considered a disease of the century, affecting almost all age groups of the population, and becoming one of the main threats to the health of the world population. According to the World Health Organization (2019), approximately 46 million people worldwide have diabetes, of which 80% live in low- and middle-income countries. The World Health Organization and the International Diabetes Federation (IDF) predict that there will be 642 million people with diabetes worldwide in 2040. Taking into account the above mentioned the side effects of drugs used for diabetes mellitus treatment have been studied.

Using a special, pre-planned questionnaire, side effects in patients were identified and described from the instruction leaflets. The purpose was to improve the well-being and quality of life of people with diabetes and their families through increased awareness and research and analysis of the side effects of diabetes medications. Studies have shown that children under 18 years of age are classified as type 1 diabetes and are mainly treated with insulin and a mandatory diet, but have reported adverse reactions: allergic reactions, insulin edema, hypoglycemic conditions. etc. We found that insulin therapy used to treat type 1 diabetes is most effective when combined with diet and physical activity. Hypoglycemic drugs used for type 2 diabetes mellitus have a negative effect on the human body, leading to disruption of various physiological processes.

**Keywords:** Diabetes, hyperglycemia, medications, side effects, statistics.

**«ՀԵՊԱՐԻՆԻ ՆԱՏՐԻՈՒՄԱԿԱՆ ԱՂ 5000  
ԱՄ/մլ» ԼՈՒԾՈՒՅԹԻ ԿԱՅՈՒՆՈՒԹՅԱՆ  
ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆԸ ԴԵՂԻ ԳՐԱՆՑՄԱՆ  
ԸՆԹԱՑՔՈՒՄ**

**Վ. Ղազոյան, Ս. Գրիգորյան**

*Երևանի Հայրուսակ Համալսարան*

*Մուտք՝ 02.05.24, գրախոսում՝ 13.05, ընդունված է տպագրության՝ 17.07*

**Ամփոփագիր.** Ուսումնասիրվել է «Հեպարինի նապրիումական աղ 5000 ԱՄ/մլ» լուծույթի կայունությունը դեղի գրանցման գործընթացում: Այն կարևորվում է նրանով, որ Հայաստանում այս դեղաձևը քանակով ամենաշար գրանցվածներից է, հեղուկաբար՝ բնակչության կողմից ամենաշար օգտագործվողներից, ինչից ելնելով պարզել ենք, թե որ տվյալներն են վկայում դեղի որակյալ լինելու մասին:

**Հիմնաբառեր.** *հեպարին, նապրիումական աղ, դեղահաբ, որակ, կայունություն*

**Ներածություն**

Դեղերի կայունության ուսումնասիրությունը խիստ կարևոր է, քանզի այն հնարավորություն է տալիս հասկանալու դեղի պահպանման ժամկետը, որն էլ իր հերթին թույլ է տալիս պարզել դեղի առաջնային փաթեթավորման օպտիմալ քանակը և եղանակը, ինչպես նաև արտադրության ծավալները՝ ելնելով շուկայի պահանջարկից:

Ներկայումս հայտնի են Հեպարինի տարբեր դեղաձևեր, դրանք են՝ ներարկման լուծույթները, արտաքին օգտագործման գելերը և քսուլները [1]: Հեպարինը, որպես կանոն չի հանդիպում ներքին ընդունման դեղաձևերի տեսքով (դեղահատեր, պարկուճներ, ներքին ընդունման լուծույթներ և այլն), քանի որ այն չի ներծծվում, հիմնականում մոլեկուլի մեծ չափսերի և պոլիանիոնային լիցքի պատճառով [2]:

Դեղերի կայունության ուսումնասիրությունը դեղի գրանցման համար անհրաժեշտ նախապայման է դարձել համեմատաբար ուշ, մասնավորապես՝ երբ 1960-1970-ական թվականներին տարբեր երկրներում դեղերի մասին օրենքների թվի կտրուկ աճին զուգահեռ առաջացավ դրանց ներդաշնակեցման անհրաժեշտություն: Ներկայումս հասանելի են նույն դեղանյութը պարունակող մի դեղի տարբեր դեղաձևեր, որոնք միմյանցից տարբերվում են ինչպես մի շարք դեղաբանական, այնպես էլ որակական հատկանիշներով: Վերջիններիս պատճառով անհրաժեշտություն կա ուսումնասիրել տարբեր դեղաձևերի կայունությունը առանձին-առանձին:

Ուսումնասիրվել է «Հեպարինի նատրիումական աղ 5000 ԱՄ/մլ» լուծույթի

կայունությունը դեղի գրանցման գործընթացում՝ հաշվի առնելով, որ նշված դեղաձևը Հայաստանում ամենաշատն է գրանցված և օգտագործվում բնակչության կողմից:

Ստացված արդյունքները վկայում են այն մասին, որ դեղի տվյալ դեղաձևերի գրանցման ժամանակ կայունության արդյունքների տրամադրման ընդհանուր օրինաչափությունները համընկնում են նոր դեղերի կայունության արդյունքների տրամադրման օրենքների և դրույթների հետ: «Հեպարինի նատրիումական աղ 5000 ԱՄ/մլ» լուծույթի համար դուրս են բերվել ընդունելի չափանիշներ՝ ելնելով նախնական թեստի արդյունքից: Այս դեղաձևի ամերիկյան դեղագիրքը տալիս է ընդունելի տվյալների ցանկն իր սահմանային արժեքներով:

### **Փորձնական մաս**

Աշխատանքի ընթացքում որպես հիմք օգտագործվել են հետևյալ հղումները՝

- <https://www.fda.gov/>
- <https://www.ema.europa.eu/en>
- <https://ich.org/>
- <http://pharm.am/index.php/am/>

Նոր դեղաձևերի կայունության ուսումնասիրության ընդունելի դրույթները ներկայացված են [3]-ում, որը պահանջում է, որ նոր դեղաձևի գրանցման համար հարկ է օգտվել նույն դրույթներից, որոնք ներկայացվում են նոր դեղի հաստատման համար, այսինքն՝ նոր դեղաձևերի կայունության ապահովման արձանագրությունները, սկզբունքորեն, պետք է համապատասխանեն սկզբնական արտադրանքի կայունության ուղեցույցում պարունակվող պահանջներին: Այնուամենայնիվ, ներկայացման պահին կայունության կրճատված տվյալների բազան (օրինակ՝ արագացված 6 ամսվա տվյալներ և երկարաժամկետ 6 ամսվա տվյալներ ընթացիկ ուսումնասիրություններից) կարող է ընդունելի լինել որոշակի հիմնավորվածության դեպքերում:

Ուսումնասիրվել է «Գրանցված դեղերի տեղեկատուն», որը ներկայացնում է ՀՀ-ում գրանցված դեղերի ցանկը [4]: Այստեղ տրված են դեղի բրենդային և ջեներիկ անունները, դեղաձևը, դոզավորումը, արտադրող երկիրը, արտադրող ընկերությունը, գրանցման վավերականության ժամանակահատվածը, ինչպես նաև այն, թե արդյոք տվյալ դեղը պետք է գնվի միայն դեղատոմսով, թե ոչ (OTC):

«Հեպարինի նատրիումական աղ 5000 ԱՄ/մլ» լուծույթի [5, 6]-ում տրված ԱԹՔ կոդով, այն է՝ B01AB01, պարզել ենք, որ ՀՀ-ում գրանցված են միայն Հեպարինի հետևյալ դեղերը՝

- Heparin-Belmed 5000 ԱՄ/մլ, 5մլ-ոց ապակյա ամպուլաներ, 5 ամպուլա 1 տուփի մեջ, արտադրող՝ Belmedpreparaty, Բելառուս,

- Heparin-Indar 5000 ԱՄ/մլ, 5մլ-ոց ապակյա ամպուլաներ, 5 ամպուլա 1 տուփի մեջ, արտադրող՝ INDAR, Ուկրաինա, Հեպարին նրբաքսուք, 100 ԱՄ/գ + 40 մգ/գ + 08 մգ/գ, պլաստիկ պարկուճ, արտադրող՝ Nizhpharm CJSC, Ռուսաստան:

Փնտրման արդյունքների ընդհանուր պատկերը տրված է նկ. 1-ում:

N	Trade name	Generic name	Dosage form	Dosage strength	Country	Manufacturer	Registered till	Dispensing by	Under Control	Membership of country of origin	Image view	3D object view
1	Heparin-Beimart	heparin (heparin sodium)	solution for IV and SC injection	5000 IU/ml (1) glass vial 5ml, (3) glass vials 5ml	Belarus	Belaruspharmacy RUE, 220007, Minsk, Fabritsum St., 36, No.2, Belarus for Belaruspharmacy RUE, 220007, Minsk, Fabritsum St., 36, Belarus	26.12.2024	Prescription	-	EAEU	<a href="#">Image View</a>	<a href="#">3D View</a>
2	Heparin-Indar	heparin sodium	solution for injection	5000 IU/ml (3) glass vial 5ml, (100) glass vial 5ml	Ukraine	PhSC "On the production of similar" "INDAR", 02099, Kyiv, 7 Zvezdovskaya st	12.10.2027	Prescription	-	FSC-5	<a href="#">Image View</a>	<a href="#">3D View</a>
3	Heparin ointment	heparin (heparin sodium), benzocaine, benzyl alcoholate	ointment for external use	1000 IU/g+4mg/g+0.5mg/g, 25g aluminum or plastic tube	Russia	Nizhpharm FSC, 601105, Nizhny Novgorod, Sadganskaya st., 7	29.07.2027	OTC	-	EAEU	<a href="#">Image View</a>	<a href="#">3D View</a>

Նկ. 1. [4]-ում Հեպարինի տարբեր դեղաձևերի փնտրման արդյունքները:

ՀՀ-ում գրանցված Հեպարինի երեք դեղաձևերից երկուսի կայունության պայմանները հետազոտվել են այս աշխատանքում՝ լուծույթների գրանցմանը առաջադրվող ստանդարտներով [4]:

«Հեպարինի նատրիումական աղ 5000 ԱՄ/մլ» լուծույթը ունի հետևյալ առանձնահատկությունները [4]՝

1. Պահման ժամկետ՝ 2 տարի,
2. Պահման պայմաններ՝ 25 °C-ից ոչ բարձր ջերմաստիճան:

Նույն արդյունքները տալիս են նաև [5, 6]-ը:

Սենյակային ջերմաստիճանում պահվող դեղերի կայունության պայմանները տրված են [7]-ում, որոնց ուսումնասիրության արդյունքները տրված են աղ. 1-ում:

Աղ. 1: Սենյակային ջերմաստիճանում պահվող դեղերի գրանցման ժամանակ կայունության ուսումնասիրության պայմանները:

Ուսումնասիրություն	Պահպանման պայմանները	տվյալների ուսումնասիրության նվազագույն ժամանակը	Լրացուցիչ տեղեկություն
Երկարա-ժամկետ*	25°C ± 2°C/60% <math>\leq t \leq 5\%</math> <math>\leq t \leq 30^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}/65\%</math> <math>\leq t \leq 5\%</math> <math>\leq t</math>	12 ամիս	Ընկերությունը ինքն է որոշում՝ երկարաժամկետ կայունության ուսումնասիրությունը կատարել 25°C ± 2°C/60% <math>\leq t \leq 5\%</math> <math>\leq t</math> թե՛ 30°C ± 2°C/65% <math>\leq t \leq 5\%</math> <math>\leq t</math> պայմաններում:

Միջանկյալ**	30°C ± 2°C/65% <math>\leq</math> ՀԽ ± 5% <math>\leq</math> ՀԽ	6 ամիս	30°C ± 2°C / 65% <math>\leq</math> ՀԽ ± 5% <math>\leq</math> ՀԽ-ի դեպքում միջանկյալ ուսումն. չի կատարվում:
Արագացված	40°C ± 2°C/75% <math>\leq</math> ՀԽ ± 5% <math>\leq</math> ՀԽ	6 ամիս	-

Եթե երկարաժամկետ ուսումնասիրություններն իրականացվում են 25°C ± 2°C/60% <math>\leq</math> ՀԽ ± 5% <math>\leq</math> ՀԽ պայմաններում, և ուսումնասիրության ժամանակ փորձարկման 6 ամիսների ընթացքում տեղի է ունենում որևէ էական փոփոխություն, ապա միջանկյալ ուսումնասիրության ժամանակ պետք է իրականացվեն լրացուցիչ փորձարկումներ և գնահատվեն ըստ էական փոփոխության չափանիշների:

**Աղ 2:** «Հեպարինի նատրիումական աղ 5000 ԱՄ/մլ» լուծույթի կայունության ուսումնասիրման հաճախությունը բոլոր հնարավոր երեք տիպի փորձարկումների համար:

Ուսումնասիրություն	Ուսումնասիրության հաճախականություն
Երկարաժամկետ	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24-րդ ամիսներին
Միջանկյալ	0, 6, 12, 24-րդ ամիսներին
Արագացված	0, 3, 6-րդ ամիսներին

Արագացված կայունության ուսումնասիրության համար ընդունելի են վեց ամսվա տվյալներ, ամենաքիչը երեք ժամանակահատվածի համար, որում ներառված են սկզբնական և վերջնական ժամանակահատվածների արդյունքները (օրինակ՝ 0, 3, 6-րդ ամիսներին) [7]:

Միջանկյալ կայունության ուսումնասիրության համար ընդունելի են ամենաքիչը չորս ժամանակահատվածի տվյալներ, ներառյալ սկզբնական և վերջնական ժամանակահատվածները [7]:

Ինչպես արդեն նշվել է՝ «Հեպարինի նատրիումական աղ 5000 ԱՄ/մլ» լուծույթի պահման ժամկետը 2 տարի է [5,6]:

Վերոնշյալը հաշվի առնելով, դուրս են բերվել «Հեպարինի նատրիումական աղ 5000 ԱՄ/մլ» լուծույթի կայունության ուսումնասիրման հաճախությունը բոլոր հնարավոր երեք տիպի փորձարկումների համար: Արդյունքները տրված են աղ. 2-ում:

Հաջորդիվ ուսումնասիրվել է «Հեպարինի նատրիումական աղ 5000 ԱՄ/մլ» լուծույթի ամերիկյան դեղագրքային հոդվածը (USP՝23/), որից դուրս են բերվել լուծույթին բնորոշ հատկանիշների նկարագրությունները և սահմանները: Դրանց վրա հաշվարկվել են ընդունելի չափանիշները, որոնք պետք է հաշվի առնել դեղի կայունության ուսումնասիրման ժամանակ: Տվյալները ներկայացված են աղ. 3-ում:

Լրացուցիչ պահանջներ՝ պահման պայմաններ՝ լույսից պաշտպանված վայրում, սենյակային ջերմաստիճանում [8]:

Որպես սենյակային ջերմաստիճան բերվում են  $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/60\%$  ՀԽ  $\pm 5\%$  ՀԽ կամ  $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/65\%$  ՀԽ  $\pm 5\%$  ՀԽ պայմանները՝ կախված, թե տվյալ երկիրը որ տարածա-շրջանում է գտնվում [9]: Օրինակ՝ III և IV կլիմատիկ զոնաներում գտնվող երկրների դեպքում (Արաբական Միացյալ Էմիրություններ, Սինգապուր և այլն) պետք է ներկայացնել կայունության տվյալներ՝ որպես երկարաժամկետ կայունության պայման բերելով  $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/65\%$  ՀԽ  $\pm 5\%$  ՀԽ պայմանները: Այս դեպքում միջանկյալ կայունության տվյալների ներկայացման անհրաժեշտություն չկա:

ՀՀ-ում դեղի գրանցման համար պետք է, որպես երկարատև կայունության ուսումնասիրման պայմաններ ներկայացնել  $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/60\%$  ՀԽ  $\pm 5\%$  ՀԽ, ինչպես նաև ներկայացնել ստացված միջանկյալ կայունության ուսումնասիրության արդյունքները [9]:

**Աղ. 3:** «Հեպարինի նատրիումական աղ 5000 ԱՄ/մլ» լուծույթի բնորոշ հարկանիշների նկարագրու-թյունը, սահմանները ըստ USP-ի դեղագրքային հոդվածի և սրացված հաշվարկային չափանիշները:

Ցուցանիշ	Ընդունելի չափանիշներ	Հաշվարկված չափանիշներ
Արտաքին տեսք	Թափանցիկ, անգույն կամ բաց դեղին գույնի հեղուկ	Թափանցիկ, անգույն կամ բաց դեղին գույնի հեղուկ
Ծավալ	90-110%	4,5-5,5մլ
pH	5,0-7,5	5,0-7,5
Քանակական չափանիշները	5000 ԱՄ/մլ	25000 ԱՄ/5մլ (90-110%): Ստորին սահման՝ 22500 ԱՄ/5մլ, վերին սահման՝ 27500 ԱՄ/5մլ

### Արդյունքների քննարկում

Դուրս բերելով [7]-ից դեղերի համար էական փոփոխությունների արժեքները և համեմատելով «Հեպարինի նատրիումական աղ 5000 ԱՄ/մլ» լուծույթի հիմնական առանձնահատկությունների հետ՝ ստացվել են «Հեպարինի նատրիումական աղ 5000 ԱՄ/մլ» լուծույթի չափման հնարավոր արժեքները: Արդյունքները բերված են աղ. 4-ում:

Աղյուսակ 4-ից պարզ է դառնում, որ «Հեպարինի նատրիումական աղ 5000 ԱՄ/մլ» լուծույթի համար կրիտիկական են քանակական թեստի չափանիշների փոփոխությունը, արտաքին տեսքի, ֆիզքիմիական բնութագրերի և ֆունկցիոնալության չափանիշների փոփոխությունը, ինչպես նաև pH-ի չափանիշի փոփոխությունը:

Քանակական ցուցանիշների տվյալները հաշվվել են՝ ելնելով այն դրույթներից, որ այս թեստի չափանիշների համար էական փոփոխություն

է համարվում նախնական արդյունքից 5% շեղումը, իսկ դեղագրքային հոդվածում ընդունելի է 90%-110% սահմանը:

Քանակական որոշման ընդունելի տվյալների սահմանները հաշվարկվել են հետևյալ կերպ՝ հաշվարկվել է սկզբնական թեստի սրդյունքի 5%-ը, որը հանվել է գումարվել է սկզբնական թեստի արդյունքի հետ:

Ստացված սահմանը համեմատվել է դեղագրքային հոդվածում բերված սահմանի հետ:

Այն դեպքում, երբ հաշվարկված սահմանը համընկել կամ ներառված է եղել դեղագրքային հոդվածում բերված սահմանի հետ, այն գրանցվել է որպես ընդունելի սահման կայունության հետագա ամիսների համար:

Այն դեպքում, երբ հաշվարկված սահմանը չի համընկել և/կամ ներառված եղել դեղագրքային հոդվածում բերված սահմանի հետ, որպես վերին և/կամ ստորին ցուցանիշ (կախված նրանից, թե որ մեկը չի համընկել) բերվել է դեղագրքային հոդվածում բերված ցուցանիշը:

Հաշվի առնելով [10]-ում բերված ուսումնասիրությունների հաճախությունների դրույթները որոշում է կայացվել ընդունելի տվյալները ներկայացնել այն հաճախությամբ, որը բերված է աղ. 2-ում:

Որպես քանակական որոշման 3-րդ կետ երկարաժամկետ ուսումնասիրությունների համար ընտրվել են 22510 ԱՄ/5մլ, 25420 ԱՄ/5մլ և 26900 ԱՄ/5մլ ցուցանիշները:

Ստացված արդյունքները ներկայացված են աղ. 5-7-ում:

Միջանկյալ ուսումնասիրությունների համար ընտրվել են 0, 6, 12, 24 ամիսները:

Որպես զրոյական ժամանակի արդյունքներ ընտրվել են 22650 ԱՄ/5մլ, 25530 ԱՄ/5մլ և 27430 ԱՄ/5մլ քանակական ցուցանիշները:

Ստացված արդյունքները ներկայացված են աղ. 8-10-ում:

Արագացված ուսումնասիրությունների համար որոշվել է ներկայացնել չորս ժամանակահատված՝ սկզբնական, երրորդ և վեցերորդ ամիսների տվյալները:

Որպես զրոյական ժամանակահատվածի արդյունքներ ընտրվել են 22590 ԱՄ/5մլ, 25520 ԱՄ/5մլ և 27360 ԱՄ/5մլ քանակական ցուցանիշները:

Ստացված արդյունքները տրված են աղ. 11-13-ում:

Հաջորդ ուսումնասիրված ցուցանիշը pH-ն է: Քանի որ pH-ի համար, որպես կրիտիկական կետ աղ. 4-ում գրված է ընդհանուր կետ՝ «pH-ի չափանիշի անհամապատասխանություն», իսկ ըստ [11]-ի և [12]-ի՝ շեղում է համարվում «pH-ի չափանիշի անհամապատասխանություն», որպես ընդունելի չափանիշ բոլոր դեպքերի համար դուրս է բերվել աղ. 3-ում բերված «5,0-7,5» արդյունքը: Ժամանակահատվածների ընտրությունը կատարվել է այնպես, ինչպես քանակական որոշման դեպքում: Տվյալները տրված են աղ. 14-22-ում:

Վերջին ուսումնասիրման չափանիշն արտաքին տեսքն է: Աղ. 3-ում այս չափանիշի համար գրված է ընդհանուր պահանջ՝ «Թափանցիկ, անգույն կամ

բաց դեղին գույնի հեղուկ», իսկ աղ. 4-ում, որպես կրիտիկական կետ գրված է՝ «Արտաքին տեսքի, ֆիզ-քիմիական բնութագրերի և ֆունկցիոնալության չափանիշներին անհամապատասխանություն (գույն, ֆազերի առանձնացում, կարծրացում, կոնցենտրացիայի փոփոխություն)»:

**Աղ. 4:** «Հեպարինի նատրիումական աղ 5000 ԱՄ/մլ» լուծույթի հիմնական առանձնահատկությունների և դեղերի համար էական փոփոխությունների արժեքների համեմատական բնութագիր:

Էական փոփոխությունների արժեք համաձայն [7]-ի	Կարելի է արդյոք չափումն իրականացնել «Հեպարինի նատրիումական աղ 5000 ԱՄ/մլ» լուծույթի համար: Այո/Ոչ
Քանակական թեստի չափանիշների փոփոխություն 5% - ով՝ սկզբնական ցուցանիշի համեմատ, ինչպես նաև կենսաբանական կամ իմունաբանական ընթացակարգերի արդյունավետության չափանիշների անհամապատասխանություն:	Այո
Ցանկացած տարրալուծման պրոցեսի արդյունք, որը գերազանցում է ընդունելի չափանիշը:	Ոչ
Արտաքին տեսքի, ֆիզքիմիական բնութագրերի և ֆունկցիոնալության չափանիշներին անհամապատասխանություն (օրինակ՝ գույն, ֆազերի առանձնացում, կարծրացում, կոնցենտրացիայի փոփոխություն: Այնուամենայնիվ, արագացված ուսումնասիրությունների ժամանակ կարելի է ակնկալել ֆիզիկական բնութագրերի որոշ փոփոխություններ (օրինակ՝ մոմիկների փափկացում, քսուքների հալեցում):	Այո
ՐH-ի չափանիշի անհամապատասխանություն:	Այո
Տարրալուծման չափանիշների անհամապատասխանություն 12 միավոր դեղաչափի համար:	Ոչ

«Հեպարինի նատրիումական աղ 5000 ԱՄ/մլ» լուծույթի կայունության ընդունելի չափանիշները արտաքին տեսքի համար թե՛ երկարատև, թե՛ միջանկյալ և թե՛ արագացված ուսումնասիրությունների ժամանակ միշտ պետք է լինի թափանցիկ, անգույն կամ բաց դեղին գույնի հեղուկ:



ԵՀՀ ԳԻՏԱԿԱՆ ՀԱՆԴԵՍ, հատոր 11, 2024

**Աղ. 5:** «Հեպարիտի նապրիումական աղ 5000 ԱՄ/մլ» լուծույթի կայունության ընդունելի չափանիշները 22510 ԱՄ/5մլ սկզբնական արդյունքի դեպքում երկարաժամկետ ուսումնասիրությունների ժամանակ:

Ցուցանիշ	Ընդունելի չափանիշ	0 ամիս	3 ամիս	6 ամիս	9 ամիս	12 ամիս	18 ամիս	24 ամիս
Քանակական չափանիշները	22500 և 27500 ԱՄ/5մլ	22510 ԱՄ/5մլ	22500-23635.5 ԱՄ/5մլ	22500-23635.5 ԱՄ/5մլ	22500-23635.5 ԱՄ/5մլ	22500-23635.5 ԱՄ/5մլ	22500-23635.5 ԱՄ/5մլ	22500-23635.5 ԱՄ/5մլ

**Աղ. 6:** «Հեպարիտի նապրիումական աղ 5000 ԱՄ/մլ» լուծույթի կայունության ընդունելի չափանիշները 25420 ԱՄ/5մլ սկզբնական արդյունքի դեպքում երկարաժամկետ ուսումնասիրությունների ժամանակ:

Ցուցանիշ	Ընդունելի չափանիշներ	0 ամիս	3 ամիս	6 ամիս	9 ամիս	12 ամիս	18 ամիս	24 ամիս
Քանակական չափանիշներ	22500 և 27500 ԱՄ/5մլ	25420						
ԱՄ/5մլ	24149-26691 ԱՄ/5մլ	24149-26691 ԱՄ/5մլ	24149-26691 ԱՄ/5մլ	24149-26691 ԱՄ/5մլ	24149-26691 ԱՄ/5մլ	24149-26691 ԱՄ/5մլ		

**Աղ. 7:** «Հեպարիտի նապրիումական աղ 5000 ԱՄ/մլ» լուծույթի կայունության ընդունելի չափանիշները 26900 ԱՄ/5մլ սկզբնական արդյունքի դեպքում երկարաժամկետ ուսումնասիրությունների ժամանակ:

Ցուցանիշ	Ընդունելի չափանիշներ	0 ամիս	3 ամիս	6 ամիս	9 ամիս	12 ամիս	18 ամիս	24 ամիս
Քանակական չափանիշները	22500 և 27500 ԱՄ/5մլ	26900 ԱՄ/5մլ	25555-27500 ԱՄ/5մլ	25555-27500 ԱՄ/5մլ	25555-27500 ԱՄ/5մլ	25555-27500 ԱՄ/5մլ	25555-27500 ԱՄ/5մլ	25555-27500 ԱՄ/5մլ

**Աղ. 8:** «Հեպարիտի նապրիումական աղ 5000 ԱՄ/մլ» լուծույթի կայունության ընդունելի չափանիշները 22650 ԱՄ/5մլ սկզբնական արդյունքի դեպքում միջանկյալ ուսումնասիրությունների ժամանակ:

Ցուցանիշ	Ընդունելի չափանիշներ	0 ամիս	3 ամիս	6 ամիս
Քանակական չափանիշները	22500 և 27500 ԱՄ/5մլ	22650 ԱՄ/5մլ	22500-23782.5 ԱՄ/5մլ	22500-23782.5 ԱՄ/5մլ

**Աղ. 9:** «Հեպարիտի նապրիումական աղ 5000 ԱՄ/մլ» լուծույթի կայունության ընդունելի չափանիշները 25530 ԱՄ/5մլ սկզբնական արդյունքի դեպքում միջանկյալ ուսումնասիրությունների ժամանակ:

Ցուցանիշ	Ընդունելի չափանիշներ	0 ամիս	3 ամիս	6 ամիս
Քանակական չափանիշները	22500 ԱՄ/5մլ-27500 ԱՄ/5մլ	25530 ԱՄ/5մլ	24253.5-26806.5 ԱՄ/5մլ	24253.5-26806.5 ԱՄ/5մլ

**Աղ. 10:** «Հեպարինի նադրիումական աղ 5000 ԱՄ/մլ» լուծույթի կայունության ընդունելի չափանիշները 27430 ԱՄ/5մլ սկզբնական արդյունքի դեպքում միջանկյալ ուսումնասիրությունների ժամանակ:

Ցուցանիշ	Ընդունելի չափանիշներ	0 ամիս	3 ամիս	6 ամիս
Քանակական չափանիշները	22500 ԱՄ/5մլ-27500 ԱՄ/5մլ	27430 ԱՄ/5մլ	26058.5-27500 ԱՄ/5մլ	26058.5-27500 ԱՄ/5մլ

**Աղ. 11:** «Հեպարինի նադրիումական աղ 5000 ԱՄ/մլ» լուծույթի կայունության ընդունելի չափանիշները 22590 ԱՄ/5մլ սկզբնական արդյունքի դեպքում արագացված ուսումնասիրությունների ժամանակ:

Ցուցանիշ	Ընդունելի չափանիշներ	0 ամիս	3 ամիս	6 ամիս
Քանակական չափանիշները	22500 ԱՄ/5մլ-27500 ԱՄ/5մլ	22590ԱՄ/5մլ	22500-23719.5 ԱՄ/5մլ	22500-23719.5 ԱՄ/5մլ

**Աղ. 12:** «Հեպարինի նադրիումական աղ 5000 ԱՄ/մլ» լուծույթի կայունության ընդունելի չափանիշները 25520 ԱՄ/5մլ սկզբնական արդյունքի դեպքում արագացված ուսումնասիրությունների ժամանակ:

Ցուցանիշ	Ընդունելի չափանիշներ	0 ամիս	3 ամիս	6 ամիս
Քանակական չափանիշները	22500 ԱՄ/5մլ-27500 ԱՄ/5մլ	25520 ԱՄ/5մլ	24244-26796 ԱՄ/5մլ	24244-26796 ԱՄ/5մլ

**Աղ. 13:** «Հեպարինի նադրիումական աղ 5000 ԱՄ/մլ» լուծույթի կայունության ընդունելի չափանիշները 27360 ԱՄ/5մլ սկզբնական արդյունքի դեպքում արագացված ուսումնասիրությունների ժամանակ:

Ցուցանիշ	Ընդունելի չափանիշներ	0 ամիս	3 ամիս	6 ամիս
Քանակական չափանիշները	22500 ԱՄ/5մլ-27500 ԱՄ/5մլ	27360 ԱՄ/5մլ	25992-27500 ԱՄ/5մլ	25992-27500 ԱՄ/5մլ

**Աղ. 14:** «Հեպարինի նադրիումական աղ 5000 ԱՄ/մլ» լուծույթի կայունության ընդունելի չափանիշները pH-ի 5.3 սկզբնական արդյունքի դեպքում երկարապլև ուսումնասիրությունների ժամանակ:

Ցուցանիշ	Ընդունելի չափանիշ	0 ամիս	3 ամիս	6 ամիս	9 ամիս	12 ամիս	18 ամիս	24 ամիս
pH	5.0-7.5	5.3	5.0-7.5	5.0-7.5	5.0-7.5	5.0-7.5	5.0-7.5	5.0-7.5

**Աղ. 15:** «Հեպարինի նադրիումական աղ 5000 ԱՄ/մլ» լուծույթի կայունության ընդունելի չափանիշները pH-ի 7.4 սկզբնական արդյունքի դեպքում երկարապլև ուսումնասիրությունների ժամանակ:

Ցուցանիշ	Ընդունելի չափանիշ	0 ամիս	3 ամիս	6 ամիս	9 ամիս	12 ամիս	18 ամիս	24 ամիս
pH	5.0-7.5	7.4	5.0-7.5	5.0-7.5	5.0-7.5	5.0-7.5	5.0-7.5	5.0-7.5

**Աղ. 16:** «Հեպարինի նապրիումական աղ 5000 ԱՄ/մլ» լուծույթի կայունության ընդունելի չափանիշները pH-ի 6.2 սկզբնական արդյունքի դեպքում երկարաժամկետ նուսումնասիրությունների ժամանակ:

Ցուցանիշ	Ընդունելի չափանիշ	0 ամիս	3 ամիս	6 ամիս	9 ամիս	12 ամիս	18 ամիս	24 ամիս
pH	5.0-7.5	6.2	5.0-7.5	5.0-7.5	5.0-7.5	5.0-7.5	5.0-7.5	5.0-7.5

**Աղ. 17:** «Հեպարինի նապրիումական աղ 5000 ԱՄ/մլ» լուծույթի կայունության ընդունելի չափանիշները pH-ի 6.8 սկզբնական արդյունքի դեպքում միջանկյալ նուսումնասիրությունների ժամանակ:

Ցուցանիշ	Ընդունելի չափանիշներ	0 ամիս	3 ամիս	6 ամիս
pH	5.0-7.5	6.8	5.0-7.5	5.0-7.5

**Աղ. 18:** «Հեպարինի նապրիումական աղ 5000 ԱՄ/մլ» լուծույթի կայունության ընդունելի չափանիշները pH-ի 5.5 սկզբնական արդյունքի դեպքում միջանկյալ նուսումնասիրությունների ժամանակ:

Ցուցանիշ	Ընդունելի չափանիշներ	0 ամիս	3 ամիս	6 ամիս
pH	5.0-7.5	5.5	5.0-7.5	5.0-7.5

**Աղ. 19:** «Հեպարինի նապրիումական աղ 5000 ԱՄ/մլ» լուծույթի կայունության ընդունելի չափանիշները pH-ի 7.3 սկզբնական արդյունքի դեպքում միջանկյալ նուսումնասիրությունների ժամանակ:

Ցուցանիշ	Ընդունելի չափանիշներ	0 ամիս	3 ամիս	6 ամիս
pH	5.0-7.5	7.3	5.0-7.5	5.0-7.5

**Աղ. 20:** «Հեպարինի նապրիումական աղ 5000 ԱՄ/մլ» լուծույթի կայունության ընդունելի չափանիշները pH-ի 7.1 սկզբնական արդյունքի դեպքում արագացված նուսումնասիրությունների ժամանակ:

Ցուցանիշ	Ընդունելի չափանիշներ	0 ամիս	3 ամիս	6 ամիս
pH	5.0-7.5	7.1	5.0-7.5	5.0-7.5

**Աղ. 21:** «Հեպարինի նապրիումական աղ 5000 ԱՄ/մլ» լուծույթի կայունության ընդունելի չափանիշները pH-ի 5.8 սկզբնական արդյունքի դեպքում արագացված նուսումնասիրությունների ժամանակ:

Ցուցանիշ	Ընդունելի չափանիշներ	0 ամիս	3 ամիս	6 ամիս
pH	5.0-7.5	5.8	5.0-7.5	5.0-7.5

**Աղ. 22:** «Հեպարինի նապրիումական աղ 5000 ԱՄ/մլ» լուծույթի կայունության ընդունելի չափանիշները pH-ի 6.4 սկզբնական արդյունքի դեպքում արագացված նուսումնասիրությունների ժամանակ:

Ցուցանիշ	Ընդունելի չափանիշներ	0 ամիս	3 ամիս	6 ամիս
pH	5.0-7.5	6.4	5.0-7.5	5.0-7.5

### **Գրականության ցանկ**

1. <https://www.vidal.ru/drugs/heparin>
2. Shaker A. Mousa, PhD, Fuming Zhang, PhD, Ahmad Aljada, PhD, Seema Chaturvedi, PhD, Majde Takieddin, MS, Haifeng Zhang, Lianli Chi, PhD, M. Cristina Castelli, PhD, Kristen Friedman, MPH, Michael M. Goldberg, MD, and Robert J. Linhardt, PhD, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Oral Heparin Solid Dosage Form in Healthy Human Subjects, PubMed, 2007 Dec;47(12):1508-20.
3. <https://www.ema.europa.eu/en>
4. <http://pharm.am/index.php/am/>
5. Инструкция по применению гепарин 5000ме/мл 5мл 5 шт. раствор для внутривенного и подкожного введения.
6. [https://ec.europa.eu/health/documents/community-egister/1998/199803182950/anx\\_2950\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-egister/1998/199803182950/anx_2950_en.pdf)
7. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Stability Testing of New Drug Substances and Products Q1A(R2). 2003, 18 p.
8. Heparin Sodium (USP37-NF32), 1 p.
9. World Health Organization. Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products. Annex 10. 2018. 44 p.
10. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. The Common Technical Document For The Registration Of Pharmaceuticals For Human Use: Quality – M4Q(R1) Quality Overall Summary Of Module 2 and Module 3: Quality. 2002, 18 p.
11. US Food and Drug Administration, Guidance for Industry, Q1C Stability Testing for New Dosage Forms, 1996, 3 p.
12. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Stability Testing for New Dosage Forms Q1C. 1996, 3 p.

## АНАЛИЗ ДАННЫХ СТАБИЛЬНОСТИ РАСТВОРА «ГЕПАРИНА НАТРИЕВАЯ СОЛЬ 5000 ЕД/мл» В ПРОЦЕССЕ РЕГИСТРАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

**В.Газоян, Г.Григорян**

*Ереванский университет Айбусак*

Исследование стабильности лекарственного средства дает возможность понять сроки годности лекарственного препарата, что, в свою очередь, является основой для понимания оптимального количества и способа первичной упаковки при производстве лекарственного средства, а также объемов производства, исходя из спроса рынка.

В настоящее время известны различные лекарственные формы гепарина: растворы для инъекций, гели для наружного применения и кремы. Гепарин, как правило, недо-ступен в виде лекарственных форм для внутреннего применения (таблетки, капсулы, растворы для внутреннего применения и др.), поскольку не абсорбируется при внутрен-нем применении, главным образом, из-за большого размера молекулы и полианионного заряда.

Изучение данных о стабильности раствора «Гепарина натрия соль 5000 ЕД/мл» в процессе регистрации лекарственного препарата актуально в связи с тем, что в Арме-нии эта лекарственная форма является наиболее регистрируемой по количеству, следо-вательно, наиболее используемой населением, исходя из чего важно понять, какие дан-ные свидетельствуют о качестве препарата.

**Ключевые слова:** гепарин, натриевая соль, таблетка, качество, стабильность

## ANALYSIS OF THE STABILITY DATA OF "HEPARIN SODIUM SALT 5000 IU/ML" SO-LUTION DURING THE REGISTRATION PROCESS OF THE DRUG

**V.Khazoyan, H.Grigpryan**

*Yerevan Haybusak University*

The study of drug stability provides an opportunity to understand the shelf life of the drug, which is the basis for understanding the optimal amount and method of primary pack-aging during drug production, as well as production volumes based on market demand.

Various dosage forms of Heparin are known, such as injection solutions, gels for external use, and creams. Heparin, as a rule, is not available in the form of dosage forms for internal administration (tablets, capsules, solutions for internal administration, etc.), because it is not absorbed during internal administration, mainly due to the large size of the molecule and the polyanionic charge.

Studying of stability data of "Heparin sodium salt 5000 IU/ml" solution during the drug registration process is important because in Armenia this dosage form is the most registered in quantity and, therefore, the most used by the population, based on which it is important to understand which data indicate the quality of the drug.

**Keywords:** heparin, sodium salt, pill, quality, stability

## ОКСИДАТИВНОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ БЕЛКОВ ГЛОБУЛИНОВОЙ ФРАКЦИИ СЫВОРОТКИ КРОВИ У ПОДОПЫТНЫХ ЖИВОТНЫХ

**Асмик Ваградян**

*Ереванский государственный медицинский университет им. М.Гераци  
Медицинский институт Ереванского университета “Айбусак”  
Поступила 23.06.24, рецензирована 05.07, принята 17.07*

**Аннотация:** Было изучено соотношение уровней антиоксидантных и прооксидантных металлопротеинов в различных возрастных группах подопытных животных. Выявлено смещение уровня в сторону прооксидантных конъюгированных белков, что является достоверным показателем оксидантного повреждения белков глобулиновой фракции сыворотки крови при старении.

**Ключевые слова:** подопытные животные металлопротеины, цитохромы, супрол, старение.

### **Введение**

Старение, это постепенный, непрерывный процесс естественного изменения организма, который начинается в раннем взрослом возрасте. В раннем среднем возрасте многие функции организма начинают постепенно снижаться. Согласно свободнорадикальной теории старения, имеет место усиление оксидантного повреждения биосистем активными формами кислорода с соответственным усилением процесса липидной пероксидации мембран клеток или экстра/интрацеллюлярных систем. [1,2]. С возрастом (до 65 лет) липидная пероксидация в сыворотке крови усиливается, активность антиоксидантных систем (супероксид дисмутаза, (СОД) глутатионпероксидаза) понижается, уровень церулоплазмينا (ЦП) несколько повышается, активность каталазы сыворотки остается неизменной. А супероксидпродуцирующая активность нейтрофилов выше у молодых людей [4]. С возрастом понижается СОД-активность в эритроцитах и увеличивается перекисное окисление липидов (ПОЛ) в сыворотке крови [6].

Целью поставленной задачи являлась анализ сдвигов уровней металлопротеинов анти- и прооксидантного действия в крови крыс разного возраста.

### **Материал и методы**

Опыты были проведены на беспородных белых крысах, подразделенных на следующие возрастные группы: 2 мес (16), 7 мес (8) и 14 мес (8). Животных декапитировали под легким эфирным наркозом, забирали кровь в отдельные пробирки с натрий-оксалатным буфером.

Были выделены металлопротеины крови антиоксидантного действия (СОД, ЦП и ТФ), прооксидантного действия (суммарная фракция сывороточных цитохромов  $B_{558}^I$  и  $B_{558}^{II}$ , эритроцитарных мембранных цитохромов  $B_{558}^{III}$  и  $B_{558}^{IV}$ , супероксидпродуцирующего липопротеина сыворотки-супрола), а также цитохром  $B_5$  [3]. Металлопротеины выделяли и очищали методом ионообменной хроматографии из диализованной сыворотки, растворимой фракции эритроцитов без мембран, солюбилизованной из эритроцитарных мембран фракций гемопротеинов, на отдельных колонках с целлюлозой ДЭ-52 и КМ-52, ("Whatman", Англия) и сефадексом ДЭАЭ А-50 ("Pharmacia" Швеция) с дальнейшей гель-фильтрацией белковых фракций на биогелях Р-100 и Р-150 ("Reanal", Венгрия), помещенных в стеклянные колонки (3x20 и 1,5x70 см) с фильтрами [5]. В качестве количественного показателя полученных металлопротеинов принимали величины плотностей их характерных максимальных оптических поглощений, которые для ЦП оцениваются примерно в 610нм, ТФ-470 нм, супрола-430 нм, цитохрома  $B_5$ -525нм, цитохромов  $B_{558}^{I-IV}$ - 530 нм. Активность СОД и  $O_2^-$ -продуцирующую активность супрола определяли в реакции с нитротетразолиевым синим (НТС), рассчитывая процент ингибирования (в случае СОД) или увеличения плотности оптического поглощения формазана, образующегося при восстановлении НТС супероксидными радикалами (в случае супрола) [7]. Каталазную активность фракции определяли методом перманганатометрии, рассчитывая количество расщепляющейся перекиси водорода определенным количеством каталаза-содержащей фракции за 1 мин при 20°C. Удельные активности определяли из расчета на 1мл эритроцитов (для СОД и каталазы) и сыворотки (для супрола). Оптические спектры поглощения регистрировали на спектрофотометре "Specord M – 40", (Германия) с длиной оптического пути 1см при 20°C. Полученные результаты обрабатывали методом вариационной статистики Стьюдента – Фишера.

### **Результаты и их обсуждение**

В качестве референтной группы использовали 7-месячных крыс, которые, согласно классификации, рассматриваются как молодые, физически крепкие особи, находящиеся в активном репродуктивном периоде. По сравнению со значениями показателей 7-месячных крыс, в крови 2-месячных был повышен уровень металлопротеинов, как про-, так и антиоксидантного действия, за исключением цитохрома  $B_5$  и супрола, концентрация которых была несколько



снижена. У 14-месячных животных на фоне повышения уровней металлопротеинов прооксидантного действия (кроме цитохромов С) наблюдается понижение концентрации ключевых антиоксидантных металлопротеинов СОД, каталазы и ТФ, хотя уровень ЦП остается несколько повышенным. При этом супрол и цитохром В<sub>558</sub> III наряду с количественными претерпевают и качественные изменения, которые проявляются резким повышением кислотности этих эритроцитарных гемопротеинов. Можно констатировать, что в отличие от 2-месячных животных, у которых также происходят определенные неадекватные изменения уровней металлопротеинов в крови, у 14-месячных соотношение уровней утилизирующих (антиоксидантных) и продуцирующих (прооксидантных) O<sub>2</sub><sup>!</sup> металлопротеинов смещается в сторону последних, что является основным фактором оксидантного повреждения компонентов крови крыс при старении.

В процессе старения организма уровни металлопротеинов в крови (регуляторов метаболизма АФК) изменяются неадекватным образом. Как видно из таблицы, у 2- месячных крыс повышенным уровням O<sub>2</sub><sup>!</sup> продуцирующих прооксидантных металлопротеинов сыворотки и мембран эритроцитов (цитохромы В<sub>558</sub> I- IV) соответствуют повышенные уровни антирадикальной защитной системы в сыворотке крови и растворимой фракции эритроцитов (СОД, каталаза, ЦП и ТФ). В то же время, у 14-месячных животных продолжающееся повышение уровня эндогенных металлопротеинов прооксидантного действия не сопровождается адекватным повышением активности антиоксидантной системы, за исключением ЦП, уровень которого продолжает расти.

*Количественные изменения анти- и прооксидантных металлопротеинов в крови двух и четырнадцати месячных животных.*

Металлопротеины	2мес	14мес
Цитохром В <sub>5</sub>	-12,5±1,3	21,7±2,1
Суммарная фракция цитохромов В <sub>558</sub> I и В <sub>558</sub> II	28,7±2,4	-10,9±1,1
Цитохром В <sub>558</sub> III	15,3±1,2	23,4±1,9
Цитохром В <sub>558</sub> IV	110,7±0,9	18,5±1,2
Супрол	- 21,4±2,2	12,5±1,1
O <sub>2</sub> <sup>!</sup> продуцирующая активность супрола	- 15,6±1,6	19,7±2,0
Супероксиддисмутаза	26,1±2,1	- 21,3±1,4
Каталаза	18,3±1,3	- 9,1±0,2
Трансферрин	123,5±1,9	- 9,7±0,4
Церулоплазмин	25,1±2,0	10,0±0,4

*Значения этих показателей у 7месячных животных приняты за 100%*

По-видимому, это несколько компенсирует снижение уровня остальных антиоксидантных металлопротеинов у 14-месячных крыс, у которых только уровень сывороточных цитохромов  $V_{558}^I$  и  $V_{558}^{II}$  снижен. Эти цитохромы (особенно  $V_{558}^{II}$ ) наряду с NADPH-зависимым продуцированием  $O_2^{\cdot-}$  проявляют высокую резистентность против перекиси водорода; более того, защищают некоторые биосистемы крови от этой активной формы кислорода [5], которая является продуктом ферментативного дисмутирования  $O_2^{\cdot-}$  [8]. Сниженные уровни  $V_5$  и супрола у и 2- месячных крыс и повышенные значения этих показателей у 14-месячных могут быть результатом гипокинезии животных, сопровождающейся соответственным повышением потребления супрола для удовлетворения энергетических нужд. Вследствие перекисного окисления фосфолипидных остатков супрола понижается  $O_2^{\cdot-}$ -продуцирующая активность и стабильность. При этом происходит быстрая необратимая самоагрегация и потеря растворимости в водно-буферных системах супрола. У 7-месячных животных происходят обратные изменения, что может быть связано с понижением подвижности организма (гипокинезия) и соответственным снижением расходования супрола на энергетические нужды. У 14-месячных крыс в крови снижен уровень только сывороточных цитохромов  $V_{558}^I$ , а повышенный уровень металлопротеинов, продуцирующих  $O_2^{\cdot-}$ , и супрола приводит к повышению уровня АФК, поскольку цитохромы  $V_{558}^I$ - IV [8] являются NADPH-зависимыми  $O_2^{\cdot-}$ -продуцирующими системами, подобно тем цитохромам  $V_{558}^I$ , которые локализованы в мембранах форменных элементов плазмы, митохондриях и т.д. Видимо, это, в свою очередь, способствует повышению уровня ПОЛ в сыворотке крови при старении [9,10]. В то же время, цитохром  $V_{558}^{III}$  у 14-месячных крыс, в отличие от 2- месячных, становится более кислым. Этот цитохром элюируется из целлюлозы ДЭ-52 не 0,2моль/л калий-фосфатным буфером (рН 7,4), как это имеет место у 2- месячных животных, а 0,8моль/л буфером. Более того, примерно 20% цитохрома  $V_{558}^{III}$  у 14-месячных крыс адсорбируется на ДЭ-52, не элюируясь из нее. Стабильность цитохрома  $V_{558}^{III}$  у них также снижена, так как усиливается процесс необратимой самоагрегации этого гемопротеина. При этом происходят количественные изменения, которые проявляются резким повышением кислотности этих эритроцитарных мембранных гемопротеинов. Увеличение прооксидантного действия металлопротеинов приводит к соответственному повышению уровня  $O_2^{\cdot-}$  и его производных, которые в избытке являются высокоактивными и токсическими для биосистем соединениями [8] и становятся основной причиной оксидативного стресса в крови при старении [1].

### **Заключение**

Таким образом, при старении крыс наблюдается осязаемое нарушение физиологического равновесия между уровнями металлопротеинов-регуляторов метаболизма АФК. В то же время, некоторые металлопротеины прооксидантного действия (супрол и цитохром  $B_{558}III$ ) претерпевают наряду с количественными и качественные изменения, что сопровождается понижением их стабильности; суммарным эффектом этих изменений является окислительное повреждение компонентов крови при старении.

### **Литература**

1. H.G.Vahradyan, M.I. Aghajyanov “New mechanisms of neurohormonal regulation under conditions of neurodegeneration”. The New Armenian Medical Journal, vol.3, (2009), N1, p.6-28, Yerevan.
2. Vahradyan H.G. “The model types used in biological research” YHU Scientific Journal, vol. 9, 2023, p.50-54.
3. Симонян Г.М., Бабалян М.А., Симонян Р.М., Симонян М.А. Активация супероксидпродуцирующего липопротеина ионами некоторых переходных металлов *in vitro* и *in vivo*// Биол.журн.Армении. – 1999. -52-стр.18-21.
4. Симонян М.А., Симонян Г.М., Бабалян М.А. Цитохромы  $B_{558}$  из сыворотки крови и мембран эритроцитов. Выделение, очистка и краткая характеристика// Биохимия. -1995ю-60- с.1977-1987.
5. Numagami Y., Zebrow R.B., Mishra O.P., Delivoria-Paradopoulos M. Relationship of erythrocyte SOD, serum lipid peroxides and age //Indian J.Med.Sci.-1997.- 346.-p.45-51.
6. Oberley L.W., Oberley T.D. Free radicals, cancer and aging//Free radicals, aging, and degenerative diseases.-New York: Alan R.Liss, Inc.,1986.-p.325-371.
7. Rikans L.E., Hornbrook K.R. Lipid peroxidation of antioxidant protection and aging// Biochim.Biophys.Acta.-1997.-136.-p. 116-127.
8. Tsan M.F. SOD and pulmonary oxygen toxicity //Proc.Soc.Exp.Biol.Med.-1997.- 214.-p.107-113.
9. H. Vahradyan. “The morphological and ultra-structural changes in the neurodegenerative disorders of the brain evoked at the model of Alzheimer’s disease” 3<sup>rd</sup> International conference on traditional Medicine and Modern Medical Health care Sciences 2019, Rome, Italy,p.56
10. Aghajyanov M.I., Vahradyan H.G., Galoyan A.A. The correction of oxidative stress in aluminum model of Alzheimer’s disease by the novel hypothalamic neuropeptide: Internat. Conf. “Free radicals and antioxidants in the development and functions of the central nervous system from fetus to aging” (Spb, Apr. 18-20, 2001) //Adv. Gerontol.-2001.-6.-p 41.

ԵՀՀ ԳԻՏԱԿԱՆ ՀԱՆԴԵՍ, հատոր 11, 2024

## OXIDATIVE DAMAGE IN GLOBULIN FRACTION OF BLOOD SERUM PROTEINS IN EXPERIMENTAL ANIMALS

Vahradyan H.G.

*Yerevan state medical university after M.Heratsi  
Institute of medicine at Yerevan "Haybusak" university*

It was studied the correlation of the levels of anti- and prooxidant metalloproteins in various age groups of experimental animals. A shift in the ratio of antioxidant/prooxidant metalloproteins was revealed, which appears to be a reliable indicator of age-related oxidative damage in the globulin fraction of blood serum proteins.

**Keywords:** experimental animals, metalloproteins, cytochromes, suprol, aging.

## ՓՈՐՁԱՐԱՐԱԿԱՆ ԿԵՆԴԱՆԻՆԵՐԻ ԱՐՅԱՆ ՇԻՃՈՒԿԻ ՍՊԻՏԱԿՈՒՑՆԵՐԻ ԳԼՈԲՈՒԼԻՆԱՅԻՆ ՖՐԱԿՑԻԱՅԻ ՕՔՍԻԴԱՏԻՎ ՎՆԱՍՎԱԾՔԸ

Վահրադյան Հ.Գ.

*Երևանի Մ.Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարան  
Երևանի «Հայբուսակ» համալսարանի բժշկական ինստիտուտ*

Ուսումնասիրվել է փորձարարական կենդանիների տարբեր տարիքային խմբերում հակաօքսիդանտ մետաղապրոտեինների մակարդակների հարաբերակցությունը: Բացահայտվել է հակաօքսիդանտ/պրոօքսիդանտ մետաղապրոտեինների հարաբերակցության փոփոխություն, որը, հուսալի ցուցանիշ է հանդիսանում արյան շիճուկի սպիտակուցների գլոբուլինային ֆրակցիայի տարիքային օքսիդատիվ վնասվածքի համար:

**Հիմնաբառեր**՝ փորձարարական կենդանիներ, մետաղապրոտեիններ, ցիտոքրոմներ, սուպրոլ, ծերացում:

## ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ ПЕРЕХОД К ЗЕЛЕННОЙ ЭКОНОМИКЕ: АДАПТИВНЫЙ КОНТРОЛЬ – К ЛУЧШЕМУ РЕЗУЛЬТАТУ С НАИМЕНЬШИМИ ПОТЕРЯМИ.

**Марине Налбандян**

*Медицинский институт Ереванского университета “Айбусак”*

*Поступила 22.06.24, рецензирована 02.07, принята 17.07*

**Аннотация:** Рассмотрены основные направления развития энергетики в Армении, механизмы и уровни перехода к зеленой экономике. Указана необходимость гармонизации всех форм капитала как адаптивного способа пересмотра приоритетных форм энергетики. Особое внимание уделено оценке и трансформации природного и интеллектуального капитала в условиях повышения технологической составляющей экономического развития. При этом обсуждались экологические риски традиционных форм производства с использованием невозобновляемых ресурсов, пути технологического совершенствования производственных процессов, процедур контроля и острая необходимость учета международных стандартов качества. Обоснована необходимость пересмотра и совершенствования методов оценки экологического и экономического ущерба в различных системах для сравнения и сопоставления в меняющихся условиях энергетического перехода.

Предложены пути балансирования форм капитала и подходов к оценке интеллектуального капитала посредством управления стратегиями развития науки и образования.

**Ключевые слова:** энергетический переход, факторы гармонизации, адаптивное управление

### **Введение**

В контексте продолжающегося изменения климата и усилий стран по смягчению его воздействия, а также стратегических решений по развитию зеленой экономики, в Армении проводятся комплексные исследования. Они направлены на разработку наиболее эффективной политики распределения энергоресурсов с учетом специфики развития и долгосрочного планирования экономического прогресса.

Проведенный ранее анализ существующих энергетических ресурсов, как возобновляемых, так и невозобновляемых, и перспектив их использования с точки зрения перехода к новым условиям экономического развития позволил сделать следующие выводы. Атомная энергия является одним из основных источников энергии в стране и направлена на увеличение мощности. Одним из наиболее перспективных направлений развития зеленой энергетики является солнечная.

Переход к зеленой экономике в странах со схожим с Арменией распределением энергетических ресурсов, с увеличением солнечной и ветровой энергии, может протекать более плавно и с меньшими негативными последствиями, чем в странах с энергетикой углеводородного топлива (Nalbandyan, 2023). Однако, конечно, вывод далеко не однозначен. Политическая система и система экономического развития также имеют большое значение.

Оценка распределительных последствий для переходного периода показала необходимость рассмотрения возможностей гармонизации различных форм капитала: природного, интеллектуального, физического, финансового, человеческого (Nalbandyan, 2022). Причем среди отмеченных некоторые легко поддаются оценке и анализу тенденций изменения, а такие, как, например, интеллектуальные, естественные – сложны.

### **1. Основные направления развития энергетики Армении**

*Гидроэнергетика.* По статистике, в 2018 году производство электроэнергии малыми ГЭС составило около 1 млрд кВт/ч. Что касается произведенной энергии в 2019 году, то общая установленная мощность составила около 370 МВт.

Общий денежный объем инвестиций в ГЭС оценивается примерно в 1 млрд долларов США.

*Тепловая энергетика* имеет небольшой вклад в энергосистему Армении.

*Атомная энергетика.* Атомная энергия является одним из основных источников энергии в Армении и играет решающую роль в энергоснабжении страны. В настоящее время мощность Мецморской электростанции обеспечивает 40% электроэнергии, потребляемой населением Армении.

Мощность одного действующего реактора составляет около 400 МВт, а мощность планируемой атомной энергетики в 2026 году — 1060 МВт.

*Ветроэнергетические проекты* в Республике Армения были начаты в 2003 году.

В 2003 году были разработаны карты ветроэнергетических ресурсов Армении, согласно которым общая мощность ветроэлектростанций оценивается в 450 МВт годовой выработкой энергии.

По состоянию на июль 2019 года электроэнергию производили 2 ветроэлектростанции, общая установленная мощность которых составила 2,9 МВт, в стадии строительства находятся 2 ветроэлектростанции мощностью 5,3 МВт.

В рамках проекта Евросоюза завершены работы по мониторингу на перевале Семеновка Севана и подготовлено предварительное технико-экономическое обоснование строительства ветроэлектростанции общей установленной мощностью 35 МВт. В декабре 2005 года в Армении, а также на Кавказе, на Пушкинском перевале была введена в эксплуатацию первая

сетевая ветроэлектростанция общей мощностью 2,6 МВт. В указанном месте планируется построить ветроэлектростанцию общей мощностью до 50 МВт. Были определены основные перспективные места: перевал Зоди, горы Базум – перевалы Карахач и Пушкинский, перевал Джаджур, район Гегамских гор, Севанский перевал, Апаранский район, высокогорная зона между Сисианом и Горисом, Мегринский район.

*Солнечная энергетика.* Армения обладает большим потенциалом солнечной энергетики (среднегодовая величина потока солнечной энергии на горизонтальную поверхность площадью 1 м<sup>2</sup> составляет 1720 кВтч/м<sup>2</sup>, а четверть территории республики обеспечена ресурсами солнечной энергии с годовой интенсивностью 1850 кВтч/м<sup>2</sup>). Солнечная тепловая энергетика в Армении стремительно развивается.

В негазифицированных общинах Армении в 2017 году в августе стартовала кредитная программа “Энергоэффективность”, в рамках которой в 2019 году по состоянию на 31 мая было установлено 2685 солнечных водонагревателей и 101 солнечная фотоэлектрическая система.

## **2. Механизмы регулирования энергетического перехода**

*Производственные.* Армения планирует увеличивать инвестиционное поле, развивать промышленность, особенно перерабатывающую, на основе технологических подходов, направленных на энергосбережение, например, использование замкнутых циклов ресурсов, в частности, водных, и т.д. Такие подходы уже используются.

*Социальные.* Социальные механизмы включают создание новых рабочих мест, социальные программы по стимулированию населения в марзах, использование возобновляемых форм энергии в сельской местности и т.д. Такие программы уже стартовали.

*Технические.* Применение в промышленности технических средств, обеспечивающих стратегию энергосбережения. Разработка стандартов и норм, например, в активно развивающемся в Армении строительстве, не только по энергосбережению, но и по ресурсосбережению, местному природному материалу, с учетом экологической безопасности окружающей среды, т.е. сбалансированного подхода, что, к сожалению, пока не обеспечено на достаточном уровне.

*Технологические.* Технологические решения охватывают внедрение новых технологий в производство солнечной, ветровой и водной энергетики.

*Научные.* Включают научные и методические разработки по использованию местного сырья в технических и технологических разработках. Оценку форм капиталов в стране с точки зрения сбалансированного управления с использованием научных методов, научные подходы минимизации

негативных последствий перехода, гармонизации социальных, экономических и экологических ресурсов.

### **3. Уровни регулирования энергетического перехода**

Основными уровнями перехода являются юридический, экономический и административный.

С целью регулирования необходимо рассматривать и реформировать некоторые Законодательные акты, Постановления, разрабатывать и внедрять международные конвенции.

Экономический рычаг в условиях рыночных отношений является одним из центральных, но необходим подход рассмотрения с учетом сохранения природных геоэкологических систем, путем гармонизации мер, путем совершенствования политики экологических налогов, платежей. В связи с возрастающим требованием более научно-обоснованного подхода и оценки природных ресурсов, актуальны методы совершенствования оценки эколого-экономического ущерба природе, сравнительный анализ уровня ущерба в условиях действующей и перспективной, внедряемой после перехода политики производства энергии (Налбандян, 2021, 2022).

На административном уровне обеспечить работу комплексного подхода через совершенствование системы управления в стране.

### **4. Факторы гармонизации**

Все виды капитала взаимосвязаны, но эта связь ограничена. Если рассматривать природный капитал, то, в отличие от других форм капитала, он не возобновляется полностью после расходования. Например, антропогенные ландшафты не могут быть полностью восстановлены, возвращены в естественное состояние, а при добыче полезных ископаемых часть их теряется как ресурс, превращаясь в отходы. Таким образом, мы наблюдаем определенные ограничения геоэкологического характера. Решения задачи интеграции всех видов капитала пока не найдены.

Мы должны оценить все виды капитала, а затем сравнить.

*Природный капитал.* Известны как возобновляемые, так и невозобновляемые формы природных ресурсов. В случае рассмотрения экосистем, как доступных для возобновления, следует оценивать их как источник получения продукции, таких как древесина, грибы, лекарственные растения, дикie ягоды, методом определения экосистемных услуг сточки зрения регулирования климатических условий, водных ресурсов или, к примеру, определения рекреационных функций экосистем, водорегулирующих функций леса, болотных угодий.

*Интеллектуальный капитал.* Основные различия между интеллектуаль-



ным капиталом и физическим капиталом заключаются в его нематериальной природе и присущих ему свойствах. Поэтому его сложно оценить, найти единицу измерения, разработать критерии оценки для достоверного объективного измерения. Объективно измерить опыт сотрудника, его знания и навыки довольно проблематично. Причем, следует иметь в виду, что интеллектуальный капитал оценивается как в стоимостном, так и нестоимостном выражении.

Существуют прямые методы подсчета интеллектуального капитала. Одним из наиболее популярных является метод Брукинга. Целью метода является поиск денежного выражения стоимости интеллектуального капитала и его компонентов. Суть метода заключается в оценке стоимости интеллектуального капитала на основе ответов на анкету из 20 вопросов, которые характеризуют четыре основных его компонента. Существует 3 подхода: затратный подход — определение стоимости актива на основе прямого подсчета затрат на проведение работ; рыночный подход —

определение стоимости активов по цене сделок с аналогичными активами на рынке; доходный подход — определение стоимости активов на основании их способности приносить доход. Преимуществом метода считается то, что выделяется стоимость интеллектуального капитала. Недостатком метода является то, что обычно получаемая в результате стоимость не совпадает с реальной стоимостью оцениваемого интеллектуального актива. Суть другого метода, заключается в количественном выражении стоимости каждой из частей человеческого, структурного, клиентского капиталов на основе экспертных оценок вклада каждого из них в итоговую стоимость компании. Но, к сожалению, он тоже имеет выраженные недостатки. Так, эксперты не могут достаточно точно оценить вклад каждого компонента интеллектуального капитала, так как общая сумма принимается за 100 % и не учитывается то, что некоторые компоненты могут быть взаимосвязаны и создавать стоимость совместно (Хорольская, 2016). Также следует иметь в виду, что интеллект имеет и качественные показатели, которые не менее важны. Вероятно, наиболее рациональный подход заключается в сопоставлении оценки интеллектуального капитала в количественном и качественном эквиваленте. В качестве авторского предложения считаю полезным рассматривать период в прошлом наиболее высокого результата интеллектуального роста конкретного общества, например, выражаемого в высоких достижениях в науке и оценивать через социальные факторы. Можно рассмотреть определенные коэффициенты для прогнозирования роста интеллектуального капитала в настоящих условиях. В расчетных формулах можно включать такие коэффициенты, сопряженные с факторами и перспективами развития социального общества.

Если сравнить его с *финансовым капиталом*, то можно сказать, что интеллектуальный направлен в будущее, а финансовый отождествляется

с деятельностью в прошлом. Отмеченные различия и свойства создают определенные трудности для приведения этого вида капитала к оценке, для сопоставимости и возможности сравнения, для рациональной интеграции в систему, но это не означает, что нет способов поиска и уточнения. Совершенствование и модернизация управления в современном мире могут использоваться и используются как эффективный инструмент для этих целей.

Современные аспекты экологической экономики отличаются именно комплексным рассмотрением как философских, так и этических проблем.

### **Заключение**

Преимущества зеленого перехода очевидны. Это снижение загрязнения окружающей среды. Инвестиции в безуглеродные энергетические технологии могут стать движущей силой нового этапа технологического развития.

Требования перехода в технологическом смысле могут стать толчком для развития интеллектуального капитала армян в мире и, создаваемые привлекательные условия в Армении, могут способствовать миграции человеческого капитала в страну.

С точки зрения добычи сырья для производства возобновляемых ресурсов, направленных на энергетику, в стране складывается неоднозначная ситуация. Технологии и управление добычей меди и молибдена сегодня не отвечают современным требованиям и нормам, вопросы высокого экологического риска и экологического ущерба по-прежнему актуальны. Вызовы изменяющихся условий ставят четкие задачи пересмотра методов и стандартов в данной сфере производства. Научные достижения должны коррелировать с производственными приоритетами, социальным равновесием общества.

Приоритеты технологического развития следует рассматривать в совокупности с долгосрочными планами экономического развития и стратегиями увеличения человеческого капитала. Особое внимание надо уделять интеллектуальному капиталу в связи с ростом технологической составляющей в развитии общества, оценивать его вклад в зеленую экономику, способствовать соразмерному увеличению во всех стратегических сферах развития общества.

Система науки и образования должна соответствовать требованиям развития зеленой экономики, адаптация мелкого и среднего бизнеса в данном направлении должна быть наукоемкой, технологической и соответствовать международным стандартам.

### **Литература**

1. Налбандян М.А. Методика оценки комплексного экологического и эколого-экономического ущерба окружающей среде от загрязнения поверхностных вод. *Экономика и экология территориальных образований*. 2021. Т.5, № 2. С.

- 43–50, ISSN 2413–1474, <https://doi.org/10.23947/2413-1474-2021-5-2-43-50>
2. Налбандян М.А. Проблемы геоэкологической экономики в контексте энергетического перехода. *Экономика и экология территориальных образований*. 2022. Том. 6, No 1. С. 63–68. ISSN 2413-1474, <https://doi.org/10.23947/2413-1474-2022-6-1-63-68>
  3. Nalbandyan M.A. Geo-ecological aspects of the harmonization process in the economics-ecology system during the energy transition period. *International Conference “Science, Education, Innovations and Chemical Technologies – From Idea to Implementation. 2023”*, November, 23-25.
  4. Nalbandyan M. A. The Distributional Consequences of the Green Transition Terms of the Involvement of Various Forms of Capital and the Management of a Balanced Development of the Economy. *Annual Research Conference 2022. Pitch. September, 20-21*.
  5. О. В. Хорольская. Модели и методы оценки интеллектуального капитала организации. *Корпоративное управление и инновационное развитие экономики Севера. Вестник Научно-исследовательского центра корпоративного права, управления и венчурного инвестирования Сыктывкарского государственного университета*. 2016. № 1. С.40-52.

## **ԷՆԵՐԳԵՏԻԿ ԱՆՑՈՒՄ ԴԵՊԻ ԿԱՆԱԶ ՏՆՏԵՍՈՒԹՅՈՒՆ - ՀԱՐՄԱՐԿՈՂԱԿԱՆ ՀՍԿՈՂՈՒԹՅՈՒՆ՝ ՆՎԱԶԱԳՈՒՅՆ ԿՈՐՈՒՍՏՆԵՐՈՎ ԼԱՎԱԳՈՒՅՆ ԱՐԴՅՈՒՆՔԻ**

**Նալբանդյան Մ.Ա.**

*Երևանի «Հայրուսակ» համալսարան*

Դիտարկված են Հայաստանում էներգետիկայի զարգացման հիմնական ուղղությունները, կանաչ տնտեսությանն անցնելու մեխանիզմներն ու մակարդակները: Կապիտալի բոլոր ձևերի ներդաշնակեցման անհրաժեշտությունը նշվում է որպես էներգիայի առաջնահերթ ձևերի վերանայման հարմարվողական ճանապարհ: Առանձնահատուկ ուշադրություն է դարձվում բնական և մտավոր կապիտալի գնահատմանը և վերափոխմանը՝ տնտեսական զարգացման ճանապարհին տեխնոլոգիական բաղադրիչի աճի համատեքստում: Միաժամանակ քննարկվել են ոչ վերականգնվող ռեսուրսների օգտագործմամբ արտադրության ավանդական ձևերի բնապահպանական ռիսկերը, արտադրական գործընթացների տեխնոլոգիական բարելավման ուղիները, վերահսկողության ընթացակարգերի և որակի միջազգային չափանիշները հաշվի առնելու հրատապ անհրաժեշտությունը: Հիմնավորված է տարբեր համակարգերում բնապահպանական և տնտեսական վնասնե-

րի գնահատման մեթոդների վերանայման և կատարելագործման անհրաժեշտությունը՝ համադրման և համեմատման նպատակով էներգետիկ անցման փոփոխվող պայմաններում:

Առաջարկվում են կապիտալի ձևերի և մտավոր կապիտալի գնահատման մոտեցումների հավասարակշռման ուղիները գիտական և կրթական զարգացման ռազմավարությունների կառավարման միջոցով:

**Հիմնաբառեր.** *էներգետիկ անցում, ներդաշնակեցման գործոններ, հարմարվողական հսկողություն*

## **ENERGY TRANSITION TO A GREEN ECONOMY: ADAPTIVE CONTROL - TO THE BEST RESULT WITH THE LEAST LOSSES**

**Nalbandyan M.A.**

*Yerevan «Haybusak» University*

The article is devoted to the problems of energy transition. The main directions of energy development in Armenia, mechanisms and levels of transition to a green economy are considered. The need to harmonize all forms of capital is noted as an adaptive path to revising priority forms of energy. Particular attention is paid to the assessment and transformation of natural and intellectual capital in the context of the growth of the technological component along the path of economic development. At the same time, issues of managing environmental risks of traditional forms of production using non-renewable resources, ways of technological improvement of production processes, and the urgent need to take into account international standards for control procedures and quality were discussed. The need to revise and improve methods for assessing environmental and economic damage in various systems for comparison and comparison in the changing conditions of the energy transition is substantiated. Ways of balancing between forms of capital and approaches to assessing intellectual capital through managing scientific and educational development strategies are proposed.

**Keywords:** *energy transition, harmonization factors, adaptive control*

## ON THE HYDROGENIC AND NUCLEAR PROPERTIES LINK

Serge Pashin

*Institute of Solar-Terrestrial Physics, RAS*

*Received 23.04.24, reviewed 14.06, accepted 17.07.*

**Abstract.** *The research aims to link the nucleon's mass radius and hydrogen's ionization energy and determine the mass radii of the nucleons and some leptons. The nuclear radius of any elementary particle ( $R_n$ ) is linked to atomic properties such as the ionization energy of hydrogen. It appears  $R_n$  is inversely proportional to the ionization energy of hydrogen and directly proportional to the rest - mass of the particle.*

**Keywords:** *Hydrogenic ions, nucleon and Bohr's radii, hydrogenic ionization energy.*

### Introduction

Atomic and nuclear matter physics give that atomic properties are a direct function of the nuclear properties. For instance, the proton and neutron root mean square radii is defined as [1]

$$R_{n(P)}^{r.m.s} = \langle r_{n(P)}^2 \rangle^{1/2} = \left( \frac{\int r_{n(P)}^2 \rho_{n(P)}(\vec{r}) d\vec{r}}{\int \rho_{n(P)}(\vec{r}) d\vec{r}} \right)^{1/2} \approx \left( \frac{3}{5} R_{on(P)}^2 + \frac{7\pi^2}{5} \alpha_{n(P)}^2 \right)^{1/2} \quad (1)$$

Where,  $R_{on(P)}$ ,  $\alpha_{n(P)}$ , and  $\rho_{n(P)}(\vec{r})$  are the half-density radius, diffuseness of the neutron (proton) density distributions, and local proton (neutron) density respectively.

Besides, Eq. (1) gives the impression that r.m.s. radius and by extension mass radii of proton and neutron are the same. The issue of mathematical complexity in almost all theoretical and experimental theses on elementary particle properties is very much contrary to Bohr's theory, which had met uncomplimentary remarks as discussed in the literature [2]. This has led to wave/quantum mechanics, whose mathematical formalism is too complex and sometimes lacks a stepwise approach in the derivational process [3].

In this research, a classical model is adopted.

Thus, this part of the introductory section can be described as an overview of the literature pieces of information about issues connected with nuclear matter, proton density distribution, and neutron halo or neutron skin thickness [1, 4]. Physical concepts or terms as above including surface nucleons, which are hardly explained ought to be exhaustively defined. A nonprofessional may give the impression that the nucleus is an enclosed 3-D space with internal (or intra-) nuclear nucleons and external or surface nucleons.

Atomic physics and nuclear matter physics are often exclusively treated or

studied. However, atomic properties are a direct function of the nuclear properties. For instance, the nuclear charge density is a function of the total number of protons and the nuclear volume. Thus, the modern definitions of periodic law such as [5] -

(a) the properties of the elements are a periodic function of their atomic numbers.

(b) the properties of the elements depend upon their total electron configuration is the very evidence-based reason why there is a need to link nuclear matter properties with atomic matter properties.

The stability of the electronic configuration expressed in terms of ionization energy is a function of the nuclear properties. Incidentally, there seems to be emerging interest in what is referred to as the density distribution of finite nuclei as if to imply that infinite nuclei may exist [6]. Any investigation on the density distribution of the so-called finite nuclei requires according to [1] accurate information about the root-mean-square (r.m.s.) radii of proton and neutron density distribution, surface diffuseness, and neutron skin thickness. The diffuseness parameter is defined as the fall-off of the nuclear potential in the tail region of the Coulomb barrier [7]. Thus, this research is undertaken to

- 1) link the nuclear property and mass-radius of the nucleon to the ionization energy of hydrogen via the derivation of the appropriate equation, and
- 2) determine the mass radii of the nucleons and some leptons.

### The size-ionization energy link

The research [8] has shown that the mass-radius of the nucleons and subatomic particles whose mass is greater than the mass of the nucleons can be determined. The greater the mass of the different particles, the longer the lengths of the mass radii become. The equation is given [8]

$$\mathcal{R}_p = \frac{e^6 m_p}{4 \pi \epsilon_0^3 m_e^2 h^2 c^4} \quad (2)$$

Where,  $\mathcal{R}_p$ ,  $e$ ,  $m_p$ ,  $\epsilon_0$ ,  $m_e$ ,  $h$ , and  $c$  is the mass-radius of any particle, the charge of an electron, the mass of the particle, the permittivity in free space, the mass of an electron, Planck constant, and velocity of light in a vacuum respectively.

The Eq. (1) for  $c_2$  gives

$$c^2 = \frac{e^3}{m_e h \epsilon_0^{3/2}} \times \sqrt{\frac{m_p}{4\pi\mathcal{R}_p}} \quad (3)$$

There exists the following equation for the radius of any atom [9],

$$a_x = \frac{1}{m_e} \sqrt{\frac{\xi_H}{\xi_X}} \frac{n_x h^2}{\mu_0 e^2 \pi c^2} \quad (4)$$

Where subscript  $x$  denotes any element of an atom, and  $a_x$ ,  $\xi_x$ ,  $n_x$ ,  $\mu_0$ , and  $\xi_H$  are the radius, the ionization energy, the principal quantum number of any atom other than the hydrogen atom, the magnetic constant, and the ionization energy of hydrogen atom respectively. If  $\xi_x = \xi_H$ , the usual Bohr's symbol,  $a_0$  for the radius of hydrogen otherwise known as Bohr's radius for hydrogen applies and  $n_x$  must be  $n_x = 1$ .

Substitution of Eq. (3) into Eq. (4) gives

$$a_x = \sqrt{\frac{4 \xi_H \pi \Gamma_P}{\xi_x m_P}} \times \frac{n_x h^3 e^{3/2}}{\mu_0 e^5 \pi} \quad (5)$$

It is also known [2] that for any hydrogenic and non-hydrogenic elements

$$a_x = \frac{n_x h}{\pi (8 m_e)^{1/2} \xi_x^{1/2}} \quad (6)$$

It follows from (5) and (6) that

$$\frac{1}{m_e} = 32 \xi_H \frac{\pi R_P h^4 e^3}{m_P \mu_0^2 e^{10}} \quad (7)$$

From the Eq. (7) the final formula for  $R_P$ :

$$R_P = \frac{m_P \mu_0^2 e^{10}}{32 h^4 e^3 \pi m_e \xi_H} \quad (8)$$

For every hydrogenic atom of the form  $\frac{A}{Z} X^{(Z-1)+}$  where,  $A$  and  $Z$  are the mass number and atomic number respectively,  $n^2 \xi_{(Z-1)} / Z^2$  (where  $n=1$ ) as well as  $(n_x^2 \xi_x / Z_{\text{eff}}^2)$  is always  $= \xi_H$  where  $Z_{\text{eff}}$  is the effective nuclear charge. The constant in Eq. (8) is difficult to choose because although  $H$  is experimentally and theoretically determinable, it is nevertheless a constant parameter based on the preceding analysis. Thus, if all the parameters in Eq. (8) are constant, then the dependent parameter must be constant as long as the rest mass of the particle is constant.

## Results and Discussion

As stated earlier, recent results reported for the length of the radii of nucleons in the literature [8] are very different from results reported in older literature [9, 10]. Such pieces of information include the observation that “the proton charge radii in the literature are  $0.84 \pm 0.05$  fm [9],  $0.856$  fm [10],  $0.84 \pm 0.0004$  fm [12-15],  $0.84087$  fm [16] and finally for this research,  $0.831 \pm 0.012$  fm [17]. This latter figure for the proton charge radius refutes the claim that  $0.84$  fm may be the most accurate if lower figures point to more accurate values [8]. Yet, again the value of  $0.831 \pm 0.012$  fm [17] may not be the shortest according to the paper [18] which showed a value equal to  $0.7$  fm.

Other reports are those based on an unfamiliar chiral bag model, which views

the radius of the nucleon to be a bag of radius  $\approx 0.8$  fm [19] and that of [4], which is also 0.8 fm according to them, the r.m.s radius of the nucleon. According to the latter authors [4], proton point densities instead of charge densities can be used to determine the finite size of the proton by the prescription,  $r_p^2 = r_c^2 - r_N^2$ , where  $r_p$ ,  $r_c$ , and  $r_N$  (where  $r_N$  is = 0.8 fm) are the r.m.s radii of proton, charge, and nucleon density distribution respectively.

The RP values for illustration are determined for the nucleons and muon in muonic hydrogen only as shown in Table 1. The muon is a lepton whose mass is  $\approx 207$  me, and its negative charge. The muon-proton mass ratio,  $\eta$  according to [20] is 0.1126095272.

<b>Baryons</b>	<b>Symbols</b>	<b>Mass/exp (-27) kg</b>	<b>Radii / fm</b>
Proton	$p^+$	1.672621777 <sup>(C)</sup>	1.101171175
Neutron	$n$	1.674927351 <sup>(C)</sup>	1.102689051
<b>Leptons</b>	<b>Symbols</b>	<b>Mass/exp (-27) kg</b>	<b>Radii / fm</b>
Muon	$\mu^-$	0.188427357	0.123979254
Tauon	$\tau^-$	3.167790098	2.085515799

In the Table 1 superscript (C) means the CODATA recommended values [21]. Other mass values use the mass-energy equivalence equation ( $\text{GeV}/c_2$ ) with data in the [www.Sciencedirect.com/topics/chemistry/leptons](http://www.Sciencedirect.com/topics/chemistry/leptons). The ionization energy of the hydrogen atom was calculated using  $a_0 = 5.2917721092 \cdot 10^{-11}$  m,  $e = 1.602176565 \cdot 10^{-19}$  C, and  $\epsilon_0 = 8.854187817 \cdot 10^{-12}$  F/m. The usual equation is  $\xi_H = e^2/8\pi\epsilon_0 a_0$ .

Based on Eq. (8), the radius of any elementary particle is mainly a function of its mass. Expectedly, the larger particle with higher mass has a longer radius similar to the report elsewhere [8]. Substitution of the ionization energy of hydrogen into Eq. (8) how-ever, gave results whose difference from previous results for the proton and neutron are  $\approx 0.03406$  % of the results in the literature [8].

In recent literature, elastic electron-proton scattering (e-p) and the spectroscopy of hydrogen atoms are the two methods traditionally used to determine the proton charge radius,  $R_p$ . Another method, using a muonic hydrogen atom, in which measurement of Lamp-shift was taken, found a substantial discrepancy compared with previous results [17]. The shorter length of the proton radius led to the proton radius puzzle [20]. Howev-er, a greater puzzle ought to be expected if despite the freely available literature materi-als the scholars did not notice the values of proton radius shorter than 0.831 fm. The proton radius in question was obtained by measuring the Lamb shift in the muonic hy-drogen atom.

The term Lamb shift came to reality after the notion of the degeneracy of  $2s_{1/2}$



and  $2p_{1/2}$  states of the hydrogen atom popularized by Dirac's unfamiliar one-particle relativistic theory was replaced with the observation that the  $2s_{1/2}$  is higher than  $2p_{1/2}$ . Nevertheless, the potential energy at the p state should be higher than s. No extra information in this regard is available in the literature for clarification. Lamb shift is the shift of atomic energy level given suitable conditions, e.g. the interaction of the electron with the virtual photon and vacuum electric current ([www.sciencedirect.com/topics/chemistry/lambshift](http://www.sciencedirect.com/topics/chemistry/lambshift)), conditions that may not be unexpected in the experimental process involving muonic hydro-gen.

It has been explained [8] why the proton's r.m.s. radius will continue to shorten based on the implication of the experimental procedure, the unusual electron-proton scattering (e-p) approach involving particles of opposite charge as against the positronproton ( $e^+$ -p) scattering approach. The current approach in this research has dual characteristics in the sense that, as Eq. (8) shows,  $R_p$  being the massradius of any particle whose mass is equal to the mass of any of the nucleon or larger particles, is inversely proportional to the ionization energy of hydrogen atom, a parameter, which can be determined experimentally and theoretically. Besides, the Eq. (8) differs from Eq. (2) due largely to the presence of magnetic constant,  $\mu_0$ , as a nominator while Eq. (2) contains the velocity of light.

### Conclusion

Nuclear properties such as the radius of any nucleon (RN) can be mathematically linked to atomic properties such as the ionization energy of hydrogen via an equation, which shows that RN is inversely proportional to the ionization energy of hydrogen and directly proportional to the rest mass of the particle. The chemistry of any atom is a function of its nuclear property. Thus, a link between hydrogenic and nuclear properties in furtherance of Bohr's theory is not out of place and it is not intended to be restricted to hydrogenic atoms as long as ionization energy is known.

I express my deep gratitude to Dr. M. Abrahamyan for critical remarks.

### References

1. Seif W.M, Mansour H, Systematics of nucleon density distributions and neutron skin of nuclei. *Int. J. Mod. Phys. E* 2015; 24(11): 1-14.
2. Udemba I.I. Renaissance of Bohr's model via derived alternative equation. *Am. J. Mod. Phys.* 2017; 6(2): 23-31.
3. Mills R.L. The fallacy of Feynman has and related arguments on the stability of the hydrogen atom according to quantum mechanics. *Annales de la Fondation Louis de Broglie.* 2005; 30(2): 129-149.
4. Bochkarev O.V, Chulkov L.V, Egelhof P., Geissel H, Golovkov M.S, Irnich H, et al. Evidence for a neutron skin in  $^{20}\text{Ne}$ . *Eur. Phys. J.*1998; 1: 15-17.

5. Kneen W.R, Rogers M.J. Wand Simpson P. Chemistry. Facts, patterns, and principles. 1st ed. London: The English Language Book Society and Addison-Wesley Publishers Limited; 1972.
6. Strutinsky V.M, Magner A.G, Denisov V.Yu. Density distribution in nuclei. Z. Phys. A-Atoms & Nuclei. 1985; 322: 149-156.
7. Gharaei R, Hadikhani A, Zanganeh V. An explanation for the anomaly problem of diffuseness parameter of the nucleus-nucleus potential in heavy-ion fusion reactions: A possible thermal relation. Nucl. Physics A. 2019; 990: 47-63.
8. Udema I.I. Theoretical determination of the mass radii of the nucleons and heavier subatomic particles. Asian J. Res. Rev. Phys. 2020; 3 (4): 1-10.
9. Udema I.I. Revisiting Bohr's theory via a relationship between magnetic constant and Bohr radius of any element. Asian J. Phys. Chem. Sci. 2018; 6 (1): 1-11.
10. Lyuboritskij V.E, Gutsche T.h, Faessler A. Electromagnetic structure of the nucleon in the perturbative chiral quark model. Phys. Rev. C - Nuclear Phys. 2001; 64 (6): 652031-652316.
11. Gentile TR, Crawford CB. Neutron charge radius and the neutron form factor. Phys. Rev. C. 2011; 83: 1-6.
12. Carson C.E. The proton radius puzzle. Prog. Part. Nucl. Phys. 2015; 82: 59-77.
13. Pohl R, Antognini A, Nez F, Amaro FD, Biraben F, Cardoso JMR, et al. The size of the proton. Nature. 2010; 466: 213-216.
14. Pohl R, Nez F, Diepold M, et al. Laser spectroscopy of muonic deuterium. Science. 2016; 353: 669-673.
15. Peset C, Pineda A. The Lamb shift in muonic hydrogen and the proton radius from effective field theories. Eur. Phys. J. A. 2015; 51(156): arXiv.
16. Kelkar NG, Mart T, Nowakowski M. Extraction of the proton charge radius from experiments. Makara J. Sci. 2016; 20(3):1-10.
17. Xiong W, Gasparian A, et al. A small proton charge radius from electron-proton scattering experiment. Nature. 2019; 575 (7781): 147-170.
18. Hare H.G., Papini G. Mass radius of the nucleon. Canadian J. Phys. 1972; 50:1163-1168.
19. Byrne J. The mean square charge radius of the neutron. Neutron News. 1994; 5(4): 15.
20. Pohl R, Gilman R, Miller GA, Pachnucki K. Muonic hydrogen and the proton radius puzzle. Annual Rev. Nucl. Part. Sci. 2013; 63: 175-205.
21. Mohr P.J., Taylor B.N., Newell D.B.. CODATA recommended values of the fundamental physical constants - 2010. J. Phys. Chem. Ref. Data. 2012; 41(4):1-84.

## ՋՐԱԾՆԱՅԻՆ ԵՎ ՄԻՋՈՒԿԱՅԻՆ ՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԿԱՊԻ ՇՈՒՐՋ

Սերժ Պաշին

*Սրբագակի և երկրի ֆիզիկայի ինստիտուտ, Իրկուպուկ*

**Ամփոփագիր.** Հետազոտության նպատակն է կապ հաստատել նուկլոնի զանգվածային շառավիղի ու ջրածնի իոնացման էներգիայի միջև, և որոշել նուկլոնների և լեպտոնների զանգվածային շառավիղները: Ցանկացած տարրական մասնիկի շառավիղը կապված է ատոմական հատկությունների հետ, ինչպիսին է ջրածնի իոնացման էներգիան: Պարզվում է, այն հակադարձ համեմատական է ջրածնի իոնացման էներգիային և ուղիղ համեմատական մասնիկի հանգստի զանգվածին:

**Հիմնաբաներ'** ջրածնային իոն, նուկլոն, Բորի շառավիղ, ջրածնի իոնացման էներգիա:

## К СВЯЗИ МЕЖДУ ВОДОРОДНЫМИ И ЯДЕРНЫМИ СВОЙСТВАМИ

Серж Пашин

*ИСЗФ СО РАН*

Целью исследования является установление связи между массовым радиусом нуклона и энергией ионизации водорода и определение массовых радиусов нуклонов и некоторых лептонов. Ядерный радиус любого нуклона связан с атомными свойствами, такими как энергия ионизации водорода, с помощью уравнения. Оказывается, радиусы элементарных частиц обратно пропорциональны энергии ионизации водорода и прямо пропорциональны массе покоя частиц.

**Ключевые слова:** водород, нуклон, радиус Бора, энергия ионизации водорода.

## GENETICS OF MICROBIAL MELANIN BIOSYNTHESIS

**Murshidah Shereen M, Noble K Kurian**

*School of Life Sciences, BS Abdur Rahman Crescent Institute of Science and Technology,  
Vandalur, Chennai*

*Received 12.06.24, reviewed 07.07., accepted 17.07*

**Abstract:** *Melanin, a ubiquitous phenolic pigment, is considered a photoprotective shield that also plays a vital role in many other activities in microbes like contributing to virulence, surviving in harsh environments, etc. Melanins belong to diverse groups depending on the precursor and the metabolic pathway in which it is produced. Genes involved in melanin biosynthesis in bacteria and fungi are not much explored. It is understood that the primary genes playing a role in melanin biosynthesis include melC, hppD, and PKS. The regulation of these genes resulted in the production of melanin in microbes. This review will explore the genes involved in melanin production by bacteria and fungi.*

**Keywords:** *melanin, tyrosinase, polyketide synthase, hppD*

Melanin is a pigment found in the cell wall in most species, and the function of melanin depends upon the adaptability and surrounding environments where fungi and bacteria live. The diverse biological roles that fungal melanin plays in morphogenesis, pathogenicity, energy transduction, and storage make them unique. Melanin improves fungi and bacteria's ability to withstand adverse conditions, increasing their chances of survival [1]. These species have unique structures that are shielded by melanin pigments from stress resistances such as UV radiation, toxic compounds, heavy metals, and interactions such as biofilm, mutualism, pathogenesis, and different environmental conditions such as deserts, cold regions, marine habitats, and polluted areas. It has multiple applications in pharmacology, cosmetics, and other sectors [2].

Animal tissues are mostly linked to eumelanin, pheomelanin, and neuromelanin, while microbes and plants are primarily the sources of allomelanin and pyomelanin. Natural eumelanin has been found in dinosaur fossils, human hair and skin, bird feathers, squid ink, and lichen. Tyrosine is the first molecule in melanin production, which is oxidized by a tyrosinase-catalyzed reaction to produce dopaquinone and then L-DOPA. A marine bacteria *Vibrio natriegens* produce eumelanin by this pathway [3]. It was determined that pheomelanin is present in some insects, fungi, fossilized dinosaurs, fair-skinned people, and bird feathers. It seems that benzothiazine subunits, which are produced by biosynthesis from cysteine and L-DOPA, are present in phenol melanin. Pheomelanin comprises repeating units connected by carbon-carbon bonds, similar to eumelanin [3]. A melanin-producing

(Mel) mutant of *Vibrio cholerae* is found to produce pheomelanin by preferentially incorporating L-tyrosine and L-cysteine [4]. The brown-black polymer pigment known as neuromelanin is located in the brain's substantia nigra (SN) and is typically found inside neural cell bodies as isolated granules. The melanin is present in hair follicle melanosomes, bovine eyes, human eyes, and Sepia cuttlefish eyes. Chemical preparation of synthetic neuromelanin mimics using dopamine and cysteine in an oxidative environment was produced [3].

A wide variety of living things, including fungi, plants, animals, and microbes, produce melanin, one of the large groups of pigments. The two types of melanin that bacteria typically produce are homogentisic acid (HGA)-based “pyomelanin” and o-dihydroxyphenylalanine (DOPA)-based eumelanin. Tyrosine oxidation led to the formation of eumelanins from DOPA. The synthesis of pyomelanin begins similarly to that of eumelanins. The least researched about pyomelanin forms when tyrosine is broken down. The resulting intermediate, 4-hydroxyphenylpyruvate, is then changed into homogentisic acid (HGA) by the enzyme 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase (HPPD) [5].

Melanin in *Basidiomycotina* cell walls comes from phenolic precursors such as glutaminy-3,4-dihydroxybenzene (GDHB) or catechol. Pathogenic *basidiomycetous* yeast *C. neoformans* has been found to synthesize DOPA-melanin in the presence of o-diphenolic substances in the growth media, such as 3,4-dihydroxyphenylalanine. To enhance the capacity to produce melanin, this fungus can use a wide variety of substrates, namely homogentisic acid, D- and L-dopamine, catecholamines, and other phenolic compounds. Laccase is an enzyme that helps this fungus synthesize exogenous substances. Melanin pigment, synthesized by *Ascomycota fungus*, is frequently synthesized via the pentaketide pathway because the polymer's immediate precursor is 1,8-dihydroxy naphthalene (DHN) [6].

### **Genes involved in melanin biosynthesis**

The genetics of melanin production have not been explored much in the case of microbes, especially bacteria and fungi. One of the most explored bacteria for melanin production is *Streptomyces*. Its bicistronic operon melC is well studied and codes for the enzyme tyrosinase. melC operon consists of 2 genes that code for melC1 and melC2 proteins. MelC1 serves as a chaperone for secretion and copper incorporation into the tyrosinase active site, preventing MelC2 from being active until it is secreted and activated [7].

Polyketide synthase (PKS) enzyme is responsible for dihydroxy naphthalene (DHN) melanin production in many fungal species. In *Wangiella dermatitidis* polyketide synthase catalyses Malonyl-CoA to 1,3,6,8-tetrahydroxynaphthalene (1,3,6,8-THN) conversion, a crucial step in DHN melanin synthesis. 1,3,6-THN then goes via a series of reduction and dehydration processes to yield scytalone,

1,3,8-trihydroxynaphthalene (THN), and vermeline. After further dehydration, 1,8-dihydroxynaphthalene (DHN), an intermediate, is produced [6]. The gene WdPKS1, which was successfully cloned, encodes the putative polyketide synthase of *W. dermatitidis*. The only open reading frame of the WdPKS1 gene was made up of three exons divided by two small introns with 2,177 amino acids; the shown WdPks1p was significant similarities to other polyketide synthases, including those produced by the *Aspergillus nidulans* wA gene, the *C. lagenarium* pks gene, and the *A. fumigatus* alb1 gene. Strains with albino phenotypes were created when WdPKS1 was disrupted, showing that the production of 1,8-DHN melanin required WdPKS1. The first gene cloned in *W. dermatitidis* related to the melanin biosynthesis pathway is WdPKS1. The WdPKS1 gene [8] encodes a polyketide synthase involved in *W. dermatitidis* melanin production.

Gene hppD which codes for 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase (HPPD), is the main gene involved in the production of pyomelanin in many bacterial species, including *Aeromonas media* WS and *P. aeruginosa*. Mutational studies in *Ralstonia solanacearum* revealed the presence of new pyomelanin producing genes in addition to hppD. The disruption of regulatory genes rpoS, hrpG, and oxyR resulted in a decrease in pyomelanin production revealing the importance of these regulatory genes in pyomelanin production [9]. Another regulatory gene was identified in *Pseudomonas aeruginosa*, SawR is a putative transcription factor belonging to the TetR regulator family. The over-expression of sawR resulted in the accumulation of brown pigment in the bacteria [10].

Therefore, whether it is melC, hppD, or PKS enzyme, all these genes play crucial roles in melanin production in bacteria and fungi. Some of the bacteria have both tyrosinase and hppD gene, but the regulation between DOPA melanin and pyomelanin is still not understood. Understanding the genetics of melanin production in bacteria and fungi is still in its nascent stages, which need to be addressed in the future.

### References

1. Toledo, A. V., Franco, M. E. E., Lopez, S. M. Y., Troncozo, M. I., Saparrat, M. C. N., & Balatti, P. A. (2017). Melanins in fungi: Types, localization and putative biological roles. *Physiological and molecular plant pathology*, 99, 2-6.
2. Pavan, M. E., López, N. I., & Pettinari, M. J. (2020). Melanin biosynthesis in bacteria, regulation and production perspectives. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 104(4), 1357-1370.
3. Cao, W., Zhou, X., McCallum, N. C., Hu, Z., Ni, Q. Z., Kapoor, U., ... & Gianneschi, N. C. (2021). Unraveling the structure and function of melanin through synthesis. *Journal of the American Chemical Society*, 143(7), 2622-2637.
4. Ivins, B. E., & Holmes, R. K. (1981). Factors affecting phaeomelanin production

- by a melanin-producing (mel) mutant of *Vibrio cholerae*. *Infection and Immunity*, 34(3), 895-899.
5. Singh, D., Kumar, J., & Kumar, A. (2018). Isolation of pyomelanin from bacteria and evidences showing its synthesis by 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase enzyme encoded by hppD gene. *International journal of biological macromolecules*, 119, 864-873.
  6. Pombeiro-Sponchiado, S. R., Sousa, G. S., Andrade, J. C., Lisboa, H. F., & Gonçalves, R. C. (2017). Production of melanin pigment by fungi and its biotechnological applications. *Melanin*, 1(4), 47-75.
  7. Chen, L. Y., Leu, W. M., Wang, K. T., & Lee, Y. H. (1992). Copper transfer and activation of the *Streptomyces* apotyrosinase are mediated through a complex formation between apotyrosinase and its trans-activator MelC1. *Journal of Biological Chemistry*, 267(28), 20100-20107.
  8. Feng, B., Wang, X., Hauser, M., Kaufmann, S., Jentsch, S., Haase, G., ... & Szaniszlo, P. J. (2001). Molecular cloning and characterization of WdPKS1, a gene involved in dihydroxynaphthalene melanin biosynthesis and virulence in *Wangiella* (*Exophiala*) *dermatitidis*. *Infection and immunity*, 69(3), 1781-1794.
  9. Ahmad, S., Lee, S. Y., Kong, H. G., Jo, E. J., Choi, H. K., Khan, R., & Lee, S. W. (2016). Genetic determinants for pyomelanin production and its protective effect against oxidative stress in *Ralstonia solanacearum*. *PLoS one*, 11(8), e0160845.
  10. Ben-David, Y., Zlotnik, E., Zander, I., Yerushalmi, G., Shoshani, S., & Banin, E. (2018). SawR is a new regulator controlling pyomelanin synthesis in *Pseudomonas aeruginosa*. *Microbiological research*, 206, 91-98.

## ԳԵՆԵՏԻԿԱ ՄԻԿՐՈԲՈՅԻՆ ԲԻՕՏԻՆԹԵԶԱ ՄԵԼԱՆԻՆԱ

**Մուրшида Шерин М, Нобл К Куриан**

*Школа естественных наук, бакалавр наук Институт науки и технологий им. Абдура Рахмана Кресент, Вандалур, Ченнаи*

**Аннотация:** Меланин, вездесущий фенольный пигмент, считается фотозащитным щитом, который также играет жизненно важную роль во многих других видах деятельности микробов, таких как содействие вирулентности, выживание в суровых условиях и т. д. Меланины принадлежат к различным группам в зависимости от предшественника и метаболического пути, в котором он производится. Гены, участвующие в биосинтезе меланина у бактерий и грибов, изучены недостаточно. Понятно, что основные гены, играющие роль в биосинтезе меланина, включают melC, hppD и PKS. Регулирование этих генов привело к образованию меланина у микробов. В этом обзоре будут рассмотрены гены, участвующие в производстве меланина бактериями и грибами.

**Ключевые слова:** меланин, тирозиназа, поликетидсинтаза, hppD

## ՄԵԼԱՆԻՆԻ ՄԻԿՐՈԲԱՅԻՆ ԿԵՆՍԱՍԻՆԹԵԶԻ ԳԵՆԵՏԻԿԱ

Murshidah Shereen M, Noble K Kurian

*Բնական գիտությունների դպրոց, BS Abdur Rahman Crescent Գիտության և  
տեխնոլոգիաների ինստիտուտ, Վանդալուր, Չեննայ*

Մելանինը, ամենուր տարածված ֆենոլային պիգմենտը, համարվում է ֆոտոպաշտպանիչ վահան, որը նաև կենսական դեր է խաղում մանրէների բազմաթիվ այլ գործողություններում, ինչպիսիք են՝ նպաստում վիրուլենտությանը, կոշտ միջավայրում գոյատևում և այլն: Մելանինները պատկանում են տարբեր խմբերի՝ կախված պրեկուրսորից, նյութափոխանակությունից և առաջացման ձևից: Բակտերիաների և սնկերի մեջ մելանինի կենսասինթեզում ներգրավված գեները շատ չեն ուսումնասիրված: Հասկանալի է, որ մելանինի կենսասինթեզի մեջ դերակատարում ունեցող առաջնային գեները ներառում են melC, hppD և PKS: Այս գեների կարգավորումը հանգեցրեց մանրէների մեջ մելանինի արտադրությանը: Այս հոդվածում ուսումնասիրվում են բակտերիաների և սնկերի կողմից մելանինի արտադրության մեջ ներգրավված գեները:

**Հիմնաբաներ՝** մելանին, թիրոզինազ, պոլիկետիդ սինթազա, hppD



## ԴԻԱՄԻԴ ԹՐԹՆՋԱԿԱԹԹՎԻ ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ ՀԱԿԱՕՔՍԻԴԱՆՏԱՅԻՆ ՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՌԻՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒՄԸ ՍՊԻՏԱԿ ԱՌՆԵՏՆԵՐԻ ՈՒՂԵՂԱՅԻՆ և ԼՅԱՐԴԱՅԻՆ ՀՅՈՒՍՎԱԾՔՆԵՐՈՒՄ

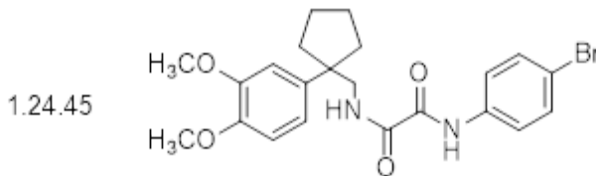
<sup>1</sup>Ն. Պահուրյան, <sup>1</sup>Հ. Հունանյան, , <sup>1,2</sup>Շ. Ստեփանյան, <sup>1</sup>Գ.Արաջյան<sup>1</sup>,  
<sup>1,2</sup>Հ.Գասպարյան, <sup>1</sup>Նավոյան Բ.

<sup>1</sup>Օրգանական Դեղագործական Քիմիայի Գիտափորձախոյզիական կենտրոն

<sup>2</sup>Երևանի «Հայբուսակ» Համալսարան

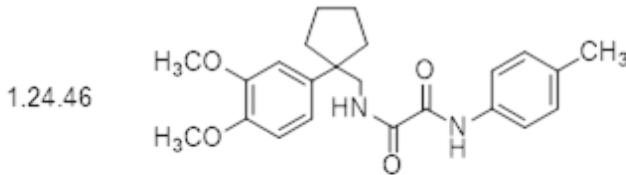
Մուտք՝ 12.06.24, գրախոսում՝ 23.06, ընդունված է տպագրության՝ 17.07

**Ամփոփագիր.** Հիմք ընդունելով թրթնջկաթթվի դիամիդային ածանցյալների բարձր կենսաբանական ակտիվությունը, ՀՀ ԳԱԱ ՕԴՔ ԳՏԿ-ում ներմուղեկուլային ցիկլացման եղանակով սինթեզվել են թրթնջկաթթվի դիամիդային ածանցյալներ և իրականացվել է N1-((1-(3,4-դիմեթօքսիֆենիլ) ցիկլոպենտիլ) մեթիլ)-N2-(4-բրոմֆենիլ) օքսալամիդ՝ 1.24.45 պայմանական անունով,



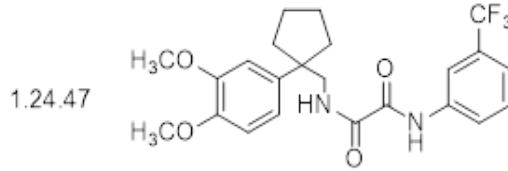
N<sup>1</sup>-((1-(3,4-dimethoxyphenyl)cyclopentyl)methyl)oxalamide  
Molecular Weight: 461.35

N1-((1-(3,4-դիմեթօքսիֆենիլ)ցիկլոպենտիլ)մեթիլ)-N2-(p-տոլիլ)օքսալամիդ՝ 1.24.46,



N<sup>1</sup>-((1-(3,4-dimethoxyphenyl)cyclopentyl)methyl)-N<sup>2</sup>-(p-tolyl)oxalamide  
Molecular Weight: 396.48

և N1-((1-(3,4-դիմեթօքսիֆենիլ) ցիկլոպենտիլ) մեթիլ)-N2-(3-(տրիֆտորմեթիլ)ֆենիլ) օքսալամիդ՝ -1.24.47



*N*<sup>1</sup>-((1-(3,4-dimethoxyphenyl)cyclopentyl)methyl)-*N*<sup>2</sup>-(3-(trifluoromethyl)phenyl)oxalamide  
Molecular Weight: 450.45

քիմիական միացությունների հակաօքսիդանտային ակտիվության ուսումնասիրություններ: Այն իրականացվել է Վլադիմիրովի և Արշակովի առաջարկած «Կենսաբանական թաղանթների լիպիդային գերօքսիդացում» թեստի միջոցով: Համաձայն արդյունքների բոլոր 3 միացությունները դրսևորում են հակաօքսիդանտային ակտիվություն, որի ստրուկտուրային ունեցած բացարձակ փոքրագույն արժեքը առավել արտահայտված է 1.24.47 միացության մոտ (**20.33%**-լարդում և **14,85%** ուղեղում):

Հիմք ընդունելով իմիդազոլինային ընկալիչների ֆարմակոֆոր խմբերի տեսությունը, կարելի է եզրակացնել, որ **1.24.45**, **1.24.46** և **1.24.47** միացությունների հակաօքսիդանտային ակտիվությունը կարող է պայմանավորված լինել այդ ընկալիչների հանդեպ ընկալունակությամբ: Այնուհետև իրականացվել է դոկինգային հեփազոփոթյուններ այդ ընկալիչների հանդեպ խնամակցությունը հայտնաբերելու և գնահատելու նպատակով: Պարզվել է, որ **1.24.45**, **1.24.46** և **1.24.47** պայմանական անունը կրող «Դիամիդ թրթնջկաթթվի ածանցյալները» կապվում են թիրախի ակտիվ կենտրոնում, ցուցաբերելով բարձր խնամակցություն թիրախ մոլեկուլի նկատմամբ:

Միացությունների դեղանման հատկությունների հաշվարկը վկայում է, որ դրանք համապատասխանում են Լիպինսկու կանոնին բոլոր կետերով, բացի Log P-ի արժեքից և չեն կարող թափանցել ԱՌԻՊ-ով: Այսպիսով, ստացված արդյունքները հիմք են հանդիսանում հեփազա փորձարկումներից հետո առաջարկել դրանց որպես օքսիդատիվ սթրեսի բուժման արդյունավետ միջոցներ:

**Հիմնաբառեր.** թրթնջկաթթվի դիամիդային ածանցյալներ, ներմոլեկուլային ցիկլացման եղանակ, հակաօքսիդանտային ակտիվություն

**Ներածություն:** Նյութափոխանակության գործընթացների արդյունքում մարդու մարմնի բջիջներում արտադրվում են բազմաթիվ ազատ ռադիկալներ, որոնք կարող են վնասակար ազդեցություն ունենալ հենց մարդու վրա, սակայն բջիջներում արտադրվող հակաօքսիդանտները չեզոքացնում են ազատ ռադիկալներին: Երբ օրգանիզմում խախտվում է ազատ ռադիկալների և հակաօքսիդանտների միջև հավասարակշռությունը, այն կարող է հանգեցնել օքսիդատիվ սթրեսի առաջացման:

Մասնավորապես՝ երբ ազատ ռադիկալը ստանում է էլեկտրոն ԴՆԹ-ի շղթայից, վնասվում կամ փոխվում է շղթայի կառուցվածքը, այն կարող է հանգեցնել է մուտացիաների զարգացմանը, բերելով օգանիզմին անցանկալի երևույթների [2]: Բժշկության մեջ տարբերում են օքսիդատիվ սթրեսի առաջացման էնդոգեն (ներքին) և էկզոգեն (արտաքին) պատճառներ: Էնդոգեն

պատճառներից կարող են լինել իմունային համակարգի խանգարումները, վնասվածքները, բորբոքումները, հոդերի ռևմատոիդ բորբոքումները, ֆիզիկական ծանրաբեռնվածությունը և այլն: Իսկ էկզոգեն պատճառներից են՝ ծխելը, ալկոհոլը, որոշ հակաբիոտիկներ և հորմոնալ դեղեր, ուլտրամանրաշաղկապային ճառագայթները և այլն[5] :

Ուստի պետք է ենթադրել, որ օքսիդատիվ սթրեսի վաղաժամ հայտնաբերումը կարող է կանխել այնպիսի հիվանդությունների առաջացումը, ինչպիսիք են՝ քաղցկեղը, հիպերտոնիան, շաքարային դիաբետը և այլն:

Չնայած զանազան վիտամինային և օրգանիզմի ներքին հակաօքսիդանտային համակարգերի աշխատանքի արդյունավետության աճին նպաստող դեղորայքի մեծ տեսականու առկայությանը՝ որպես օքսիդատիվ սթրեսի բուժման միջոց, վերջիններիս կողմնակի ազդեցությունները սահմանափակում են դրանց կիրառումը:

Այսպիսով, անհրաժեշտություն է առաջանում մշակել օքսիդատիվ սթրեսի բուժման արդյունավետ միջոցներ, որոնք կլինեն ավելի էֆեկտիվ և հնարավորինս զերծ կողմնակի ազդեցություններից:

Այդ առումով ժամանակակից հետազոտություններն ուղղված են հակաօքսիդանտային ազդեցությամբ նոր թիրախների որոնման, որոնցից է իմիդազոլինային ընկալիչները: Այն հիմնավորվում է նրանով, որ իմիդազոլինային ընկալիչների համահակորդները ցուցաբերում են արտահայտված հակաօքսիդանտային ակտիվություն օքսիդատիվ սթրեսի դեպքում: [1, 2]:

Հայտնի է նաև, որ կառույցի և ակտիվության միջև եղած հավանական կապի մասին գրականական տվյալները վկայում են, որ իմիդազոլինային ընկալիչների հետ կապվող միացությունների ֆարմակոֆոր խմբերն են հանդիսանում՝ պրոտոնացված ազոտի ատոմը և արոմատիկ օղակը [13,4]:

Նշված բոլոր խմբերի առկայությունը հետազոտված միացությանների կառուցվածքում վկայում են, որ դիամիդ թրթնջկաթթվի ածանցյալները նույնպես կարող են հանդիսանալ խոստումնալից աղբյուր նոր էֆեկտիվ իմիդազոլինային ընկալիչների ազոնիստների ստեղծման համար: Այսպիսով, գիտական գրականության ուսումնասիրությունները հիմք են հանդիսանում հետագա փորձարկումներից հետո առաջարկել դրանց որպես օքսիդատիվ սթրեսի բուժման արդյունավետ միջոցներ [2]:

**Հետազոտության նյութը և մեթոդները:** Հետազոտությունները կատարվել են 180-200գ քաշով սպիտակ անցեղ առնետների վրա, որոնք պահվել են նորմալ պայմաններում, սովորական սննդակարգով: Հետազոտվող դեղանյութերը լուծվել են 1մլ թորած ջրում և ներարկվել են ներվորովայնային եղանակով յուրաքանչյուր կենդանուն 0,2մգ/կգ դեղաչափով:

24 ժամ հետո կենդանիներից վերցվել են հյուսվածքի նմուշներ հետագա ուսումնասիրությունների համար: Լյարդից առանձնացվել է 1գ հյուսվածք լիպիդների գերօքսիդացման պրոցեսների հետազոտման համար: Վերցված

հյուսվածքը հոմոգենիզացվել է տրիս-HCl բուֆերում ( $\text{pH}=7.4$ ): Լիպիդների գերօքսիդացման աստիճանը որոշվել է ոչ ֆերմենտային՝ ասկորբատկախյալ եղանակով, որպես վերջնական ելանյութ մալոնային դիալդեհիդի (ՄԴԱ) քանակով, որը թիրբարբիտուրաթթվի հետ առաջացնում է վարդագույն երանգ ունեցող կոմպլեքս միացության լուծույթ: Գունավորման ինտենսիվությունը չափվել է սպեկտրոֆոտոմետրիկ եղանակով ( $\lambda=535$  ալիքի երկարությունում) որի կլանման աստիճանը համապատասխանեցվել է նրա քանակին: Հակաօքսիդանտային ակտիվության մասին եզրակացությունը արվել է ՄԴԱ-ի քանակի տոկոսային հարաբերությամբ, չափանիշ վերցված հյուսվածքում 1գ սպիտաուցի հաշվարկով [14]:

Աշխատանքներն իրականացվել են փորձարարական կենդանիների խնամքի և օգտագործման վերաբերյալ Եվրոպական խորհրդի դիրեկտիվի (20101631EU) համաձայն [7,8]:

Դոկինգի ուսումնասիրություններով ստացվել է իմիդազոլինային-2 մոլեկուլների եռաչափ կառուցվածքը, վերցված սպիտակուցների տվյալների բազայից (RCSB protein databank pdb code 2pnc): Թիրախը օպտիմիզացվել է ջրածնի ատոմների ավելացմամբ, ջրի մոլեկուլների հեռացմամբ և ռենգեն-կառուցվածքում առկա ներքին լիգանդների հեռացմամբ: Լիգանդի կառուցվածքը մինիմալացվել է կիրառելով AM1 Համիլտոնիան հավելվածը Gaussian 09 ծրագիրը և այնուհետև վերափոխվել MOL2 ֆայլերի: Յուրաքանչյուր լիգանդի դոկինգը կատարվել է 25 անկախ հիմնական ալգորիթմների (GA) գրանցմամբ GOLD (Genetic Optimization for Ligand Docking) 2020.2 ծրագրի version 5.1. տարբերակի կիրառմամբ: Ստացված արդյունքներից լավագույն GOLDscore տվյալներով կոնֆորմացիաները ընտրվել են և վերլուծվել Pymol [PyMOL Molecular Graphics System, Schrödinger L, NY, USA, 2010.] ծրագրի օգնությամբ:

Ակտիվ կենտրոնում տեղակայված ամինաթթվային մնացորդների ատոմները գնահատվել են 10.0 անգամ ավելի հեռավորության ճշտությամբ:

Մոլեկուլային հետազոտությունները կատարվել են կիրառելով GOLD (Genetic Optimization for Ligand Docking) ծրագրի 2020 տարբերակը, որը ավտոմատացված դոկինգային ծրագիր է: Այն կիրառում է գենետիկական ալգորիթմ որոնելու համար՝ պահպանելով լիգանդի կոնֆորմացիոն ճկունությունը և սպիտակուցի մասնակի ճկունությունը: Լիգանդի կապումը գնահատվել է 25 անկախ ալգորիթմներով, որոնցից յուրաքանչյուրի համար ամենաշատը 100000 GA գործողություններ են կատարվել:

Լավագույն կլաստերային դիրքերը և մաքսիմալ միավորները պահպանվել և վիզուալ ուսումնասիրվել են Pymol վիզուալիզացիոն ծրագրով [15]:

Հետազոտվող միացությունների դեղանման հատկությունների կանխատեսումները իրականացվել են օգտագործելով MarvinSketch 17,13,0 (2017) Swiss ADME վեբ կայքը [15]: Հաշվառվել են առանձին ֆիզիկոքիմիական

դեակրիպտորներ, ինչպես նաև գնահատվել է քիմիական կառուցվածքների համապատասխանությունը Լիպինսկու կանոնին: Որոշվել է նաև **ԱՌԻՊ-ով** թափանցելիության հավանականությունը *in silico* եղանակով[16]:

**Հետազոտության արդյունքները:** Հետազոտությունները ցույց տվեցին, որ հայտարկվող միացությունները ցուցաբերում են բարձր հակաօքսիդանտային ակտիվություն, կանխելով լիպիդների օքսիդացման գործընթացը առնետների ինչպես լյարդային, այպես էլ ուղեղային հյուսվածքներում, այս կամ ան չափով չեզոքացնելով օրգանիզմում զարգացող ազատ ռադիկալներին:

Մասնավորապես հետազոտությունները ցույց տվեցին, որ **1.24.45, 1.24.46 և 1.24.47** միացությունները դրսևորում են արտահայտված հակաօքսիդանտային ակտիվություն առնետների լյարդային հյուսվածքում, կազմելով համապատասխանաբար 64,9%, 75,52% և 79,67%, ՄԴԱ-այի կոնցենտրացիան հասցնելով **35.10 % , 24.48% և 20.33%** համապատասխանաբար, ինչը բավականին զիջում է ստուգիչի ցուցանիշներին (աղյուսակ 1):

**Աղյուսակ 1** միացությունների հակաօքսիդանտային ակտիվության ցուցանիշները սպիտակ առնետների լյարդային հյուսվածքներում

Միացություն	Ստուգիչ մգ/գ սպիտակուց (n=10)	Փորձարարական մգ/գ սպիտակուց (n=10)	բացարձակ տարբերությունը ստուգիչից / %/	% ային տարբերությունը ստուգիչից
1.24.45	12.05±0.9	4.23±0.6	35.10 %	64.9 %
1.24.46	12.05±0.9	2.95±0.4	24.48%	75.52%
1.24.47	12.05±0.9	2.45±0.4	20.33%	79.67%

Շարունակելով հետազոտությունները պարզվեց, որ հայտարկվող միացությունները դրսևորում են նաև արտահայտված հակաօքսիդանտային ակտիվություն առնետների ուղեղային հյուսվածքներում, կազմելով համապատասխանաբար 80.33 % , 81.41%, 85.15%: Ստացված տվյալները հաստատում են այն փաստը, որ **1.24.45, 1.24.46 և 1.24.47** միացությունների առկայության պայմաններում ՄԴԱ-այի կոնցենտրացիան ճնշվում է հասցնելով համապատասխանաբար 19,67%, 18,59% և 14,85% -ի, որն էլ իր հերթին արգելակում է ազատ ռադիկալների զարգացումը օրգանիզմում (աղյուսակ 2):

Հնարավոր թիրախի հանդեպ խնամակցությունը գնահատելու նպատակով կատարվել են նաև դոկլինգային հետազոտություններ, որպես թիրախ սպիտակուց ընտրելով իմիդազոլինային ընկալիչները, որոնց ազոնիստները համաձայն վերջին գրականական տվյալների ցուցաբերում են արտահայտված հակաօքսիդանտային ակտիվություն:

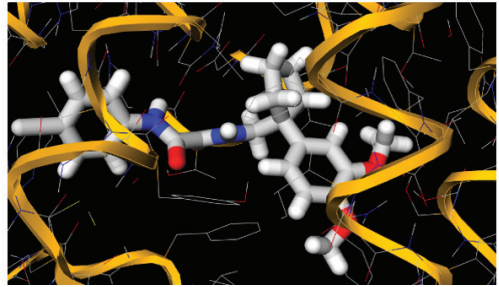
**Աղյուսակ 2** միացությունների հակաօքսիդանտային ակտիվության ցուցանիշները սպիտակ առնետների ուղեղային հյուսվածքներում:

Միացություն	Ստուգիչ մգ/գ սպիտակուց (n=10)	Փորձարարական մգ/գ սպիտակուց (n=10)	բացարձակ տարբերությունը ստուգիչից /%/	% -ային տարբերությունը ստուգիչից
1.24.45	12.05±0.9	2.37±0.4	19.67 %	80.33 %
1.24.46	12.05±0.9	2.24±0.4	18.59%	81.41%
1.24.47	12.05±0.9	1.79±0.3	14,85%	85.15%

Հետաքրքրական է նշել, որ դոկինգային հետազոտությունները նույապես հաստատում այն փաստը, որ **1.24.45, 1.24.46 և 1.24.47** միացությունները ունեն բարձր խնամակցություն թիրախ մոլեկուլի (իմիդազոլինային ընկալիչ շրոս) նկատմամբ: Արդյունքները պատկերված են ստորև (նկ. 1,2,3)

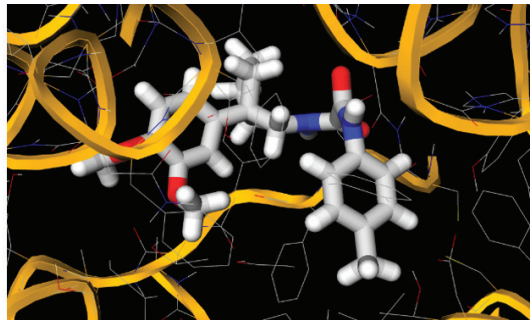
**Նկ. N2 1.24.45** միացության փոխազդեցությունը թիրախ մոլեկուլի հետ

Docking pose	Docking score
#1	-9.3 <a href="#">VISUALIZE POSE</a>
#2	-9.2 <a href="#">VISUALIZE POSE</a>
#3	-8.8 <a href="#">VISUALIZE POSE</a>
#4	-7.4 <a href="#">VISUALIZE POSE</a>



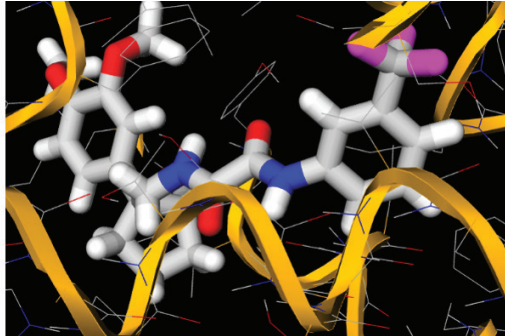
**Նկ. N3 1.24.46** միացության փոխազդեցությունը թիրախ մոլեկուլի հետ

Docking pose	Docking score
#1	-9.5 <a href="#">VISUALIZE POSE</a>
#2	-9.3 <a href="#">VISUALIZE POSE</a>
#3	-9.0 <a href="#">VISUALIZE POSE</a>
#4	-9.0 <a href="#">VISUALIZE POSE</a>



**Նկ. N4 1.24.47 միացության փոխազդեցությունները թիրախ մոլեկուլի հետ**

Docking pose	Docking score
#1	-10.7 <a href="#">VISUALIZE POSE</a>
#2	-10.4 <a href="#">VISUALIZE POSE</a>
#3	-9.9 <a href="#">VISUALIZE POSE</a>
#4	-9.2 <a href="#">VISUALIZE POSE</a>



**Արդյունքների քննարկում:** Ներկայումս օքսիդատիվ սթրեսի բուժման նպատակով որպես հնարավոր թիրախ նոր հակաօքսիդանտային միացությունների գծագրման համար հեռանկարային ուղղություն է հանդիսանում իմիդազոլինային ընկալիչների վրա ազդող դեղերի նախագծումը:

Ընկալիչների կառուցվածքային ուսումնասիրությունները, ինչպես նաև դրանց ազոնիստների և անտազոնիստների հետ կատարված դոկինգային հետազոտությունները վկայում են, որ այդ ընկալիչների հանդեպ խնամակցությամբ օժտված միացությունները պետք է կառուցվածքում պարունակեն հետևյալ ֆարմակոֆոր խմբերը.

- Պրոտոնացված ազոտի ատոմներ, և
- արոմատիկ օղակներ,

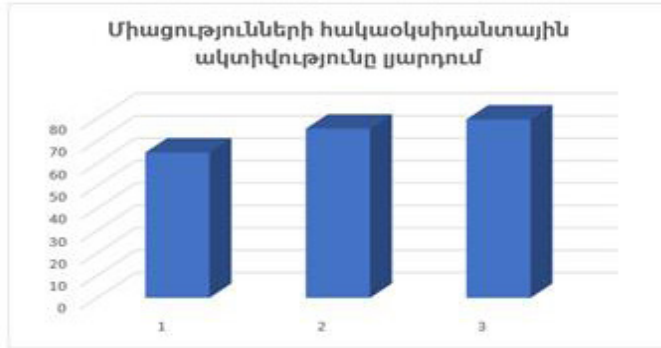
Ուստի նկատի ունենալով սինթեզված նոր դիմամիդ թրթնջկաթթվի ածանցյալների կառուցվածքային առանձնահատկությունները, այն է ֆարմակոֆոր անհրաժեշտ խմբերի առկայությունը, հիմք հանդիսացան այդ միացությունների հակաօքսիդանտային ակտիվության ուսումնասիրությունների և նրանց գնահատման համար:

Ուսումնասիրությունները ցույց տվեցին որ, թիրախները տեղակայված են և կենտրոնական նյարդային համակարգում, և կենտրոնական նյարդային համակարգից դուրս, ուստի որպես հետազոտության in vivo մոդել ընտրվեց «Կենսաբանական թաղանթների լիպիդային գերօքսիդացումը» մոդելը, որը կիրառվում է միացությունների հակաօքսիդանտային ակտիվության որոշման համար:

Հետազոտության արդյունքները ցույց են տալիս որ սպիտակ առնետներին 1.24.45, 1.24.46 և 1.24.47 միացությունները 0,2մգ/կգ դեղաչափով ներարկելուց միացությունները կանխում են կենսաբանական թաղանթների լիպիդների գերօքսիդացումը: Լիպիդային գերօքսիդացման արդյունքում որպես վերջնաարդյունք առաջանում է մալոնային դիալդեհիդ, որի քանակության տարբերությունը հետազոտված առնետների և ստուգիչ առնետների հյուսվածքներում

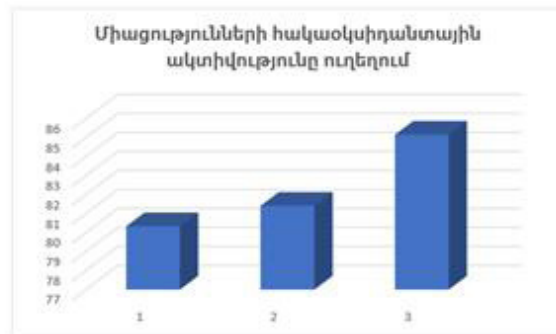
ընդունվել են միացությունների հակաօքսիդանտային ակտիվության ցուցանիշներ:

Մասնավորապես առնետներին 1.24.45, 1.24.46 և 1.24.47 ներարկելուց մեկ օր անց լյարդային հյուսվածքներում դիտվել է մալոնային դիալդեհիդի կոնցենտրացիայի զգալիորեն նվազում կազմելով համապատասխանաբար **35.10 %**, **24.48%** և **20.33%**, ինչը հաստատում է հայտարկված միացությունների հակաօքսիդանտային ակտիվության մասին (գրաֆիկ 1):



Գրաֆիկ N1. Միացությունների հակաօքսիդանտային ակտիվությունը լյարդում (1՝ միացություն 1.24.45; 2՝ միացություն 1.24.46; 3՝ միացություն 1.24.46):

Առնետներին 1.24.45, 1.24.46 և 1.24.47 միացությունները ներարկելուց մեկ օր անց ուղեղից վերցված նմուշներում դիտվել է համապատասխանաբար 19,67%, 18,59% և 14,85% հակաօքսիդանտային ակտիվության ցուցանիշներ (գրաֆիկ 2.):



Գրաֆիկ N2. Միացությունների հակաօքսիդանտային ակտիվությունը ուղեղում (1՝ միացություն 1.24.45; 2՝ միացություն 1.24.46; 3՝ միացություն 1.24.46):

Համեմատելով հակաօքսիդանտային ակտիվության տոկոսային տվյալները առնետների ուղեղից և լյարդից վերցված նմուշներում, պարզ է դառնում որ



միացությունները դրսևորում են ավելի արտահայտված հակաօքսիդանտային ակտիվություն ուղեղում, ավելի քիչ՝ լյարդում:

Համաձայն դոկինգային հետազոտությունների արդյունքների առավել խնամակցություն ացետիլխոլինային ընկալիչների կենտրոնի հանդեպ հետազոտվող երեք միացություններից ցուցաբերել է N1-((1-(3,4-դիմեթօքսիֆենիլ) ցիկլոպենտիլ) մեթիլ)-N2-(3-(տրիֆտորմեթիլ)ֆենիլ) օքսալամիդ՝ **-1.24.47** միացությունը:

Հիպինսկու կանոնին համապատասխանությունը գնահատելու և ուղեարյունային պատնեշով թափանցելիությունը կանխատեսելու համար որոշվել է նաև միացությունների դեղանման հատկությունները:

Համաձայն ստացված հաշվարկային տվյալների, միացությունների ֆիզիկոքիմիական բոլոր դեսկրիպտորները բացառությամբ  $\text{Log } P < 5$  համապատասխանում են Հիպինսկու հինգի կանոնին, որն է օպտիմալ մոլեկուլային զանգված  $M < 500$ ,  $\text{Log } P < 5$ , ջրածնական կապերի դոնոր խմբերը 5-ից քիչ և ջրածնական կապի ակցեպտոր խմբերի քանակը քիչ 10-ից, որոնք վկայում են, որ հետազոտվող կառուցվածքները չեն կարող թափանցել արյուն-ուղեղային պատնեշով: Հետազոտված միացությունների կողմից արյուն-ուղեղային պատնեշով թափանցելու բացակայությունը թույլ է տալիս եզրակացնել, որ միացությունների հակաօքսիդանտային ակտիվությունը լյարդում և ուղեղում պայմանավորված է նրանց արյուն-ուղեղային պատնեշով թափանցելու բացակայությամբ:

Այսպիսով, ընդհանրացնելով կատարված հետազոտությունները պետք է եզրակացնել, որ թրթնջկաթօվի մի շարք ածանցյալների որոնք են՝

N1-((1-(3,4-դիմեթօքսիֆենիլ)ցիկլոպենտիլ)մեթիլ)-N2-(4-բրոմֆենիլ) օքսալամիդը (**1.24.45**),

N1-((1-(3,4-դիմեթօքսիֆենիլ)ցիկլոպենտիլ)մեթիլ)-N2-(p-տոլիլ)օքսալամիդ՝ **1.24.46** և

N1-((1-(3,4-դիմեթօքսիֆենիլ) ցիկլոպենտիլ) մեթիլ)-N2-(3-(տրիֆտորմեթիլ) ֆենիլ) օքսալամիդ՝ **-1.24.47**,

հետագա ավելի խորը ուսումնասիրությունները կարող են բերել հակաօքսիդանտային նոր դեղամիջոցների ստացմանը: Նրանք կարող են ճնշել լիպիդների գերօքսիդացման պրոցեսները, կանխելով օքսիդատիվ ստրեսի զարգացումը օրգանիզմում, իր բոլոր անցանկալի հետևանքներով:

### **Հղումներ**

1. Bousquet P, Hudson A, García-Sevilla JA, Li JX. Imidazoline Receptor System: The Past, the Present, and the Future. *Pharmacol Rev.* 2020 Jan;72(1):50-79. doi: 10.1124/pr.118.016311. PMID: 31819014.
2. Pizzino G, Irrera N, Cucinotta M, Pallio G, Mannino F, Arcoraci V, Squadrito F, Altavilla D, Bitto A. Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. *Oxid*

- Med Cell Longev. 2017;2017:8416763. doi: 10.1155/2017/8416763. Epub 2017 Jul 27. PMID: 28819546; PMCID: PMC5551541.
3. Ernsberger P, Friedman JE, Koletsky RJ. The I1-imidazoline receptor: from binding site to therapeutic target in cardiovascular disease. *J Hypertens Suppl.* 1997 Jan;15(1):S9-23. doi: 10.1097/00004872-199715011-00002. PMID: 9050981; PMCID: PMC1351308.
  4. Li JX. Imidazoline I2 receptors: An update. *Pharmacol Ther.* 2017 Oct;178:48-56. doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.03.009. Epub 2017 Mar 16. PMID: 28322973; PMCID: PMC5600648.
  5. Cobos-Puc L, Aguayo-Morales H. Cardiovascular Effects Mediated by Imidazoline Drugs: An Update. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets.* 2019;19(2):95-108. doi: 10.2174/1871529X18666180629170336. PMID: 29962350.
  6. Manzon L, Nappe TM, DelMaestro C, Maguire NJ. Clonidine Toxicity. 2022 Jun 27. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 29083752.*
  7. Владимиров Ю.А., Азизова О.А.. Свободные радикалы в живых системах. *Ин-т науки и техники. ВИНТИ.* 1991, т.29, с. 126-130.
  8. Владимиров Ю.А. Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах М; 1972, с.252.
  9. Morris GM, Lim-Wilby M. Molecular docking. *Methods Mol Biol.* 2008;443:365-82. doi: 10.1007/978-1-59745-177-2\_19. PMID: 18446297.
  10. Virtual Screening and Drug Docking, Radwa E. Mahgoub, ... Mohammad A. Ghattas, in *Annual Reports in Medicinal Chemistry, 2022, 6.1 Drug-like rules (Lipinski, Ghose, Egan, Muegge, Veber)*
  11. Manzon L, Nappe TM, DelMaestro C, Maguire NJ. Clonidine Toxicity. 2022 Jun 27. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 29083752.*
  12. Choi DH, Yun JH, Lee J. Protective effect of the imidazoline I2 receptor agonist 2-BFI on oxidative cytotoxicity in astrocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018 Sep 18;503(4):3011-3016. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.08.086. Epub 2018 Aug 22. PMID: 30143255.
  13. Владимиров Ю.А., Азизова О.А.. Свободные радикалы в живых системах. *Ин-т науки и техники. ВИНТИ.* 1991, т.29, с. 126-130.
  14. Владимиров Ю.А. Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах М; 1972, с.252.
  15. Morris GM, Lim-Wilby M. Molecular docking. *Methods Mol Biol.* 2008;443:365-82. doi: 10.1007/978-1-59745-177-2\_19. PMID: 18446297.
  16. Virtual Screening and Drug Docking, Radwa E. Mahgoub, ... Mohammad A. Ghattas, in *Annual Reports in Medicinal Chemistry, 2022, 6.1 Drug-like rules (Lipinski, Ghose, Egan, Muegge, Veber)*

## ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИОКСИДАНТНЫХ СВОЙСТВ ДИАМИДОПРОИЗВОДНЫХ ЯНТАРНОЙ КИСЛОТЫ В ТКАНЯХ ГОЛОВНОГО МОЗГА И ПЕЧЕНИ БЕЛЫХ КРЫС

Н. Пахутян, О. Унанян, Ш. Степанян, Г. Аджарян,  
Г. Гаспарян, К. Навоян

*Научно-технологический центр органической фармацевтической химии НАН, ЕУА*

На основании высокой биологической активности диамидных производных янтарной кислоты в НТЦ ОФХ Национальной академии наук Республики Армения методом внутримолекулярной циклизации были синтезированы диамидные производные янтарной кислоты N1-((1-(3,4-диметоксифенил)циклопентил)метил)-N2-(4-бромфенил)оксаламид с условным названием 1.24.45, N1-((1-(3,4-диметоксифенил)циклопентил)метил)-N2-(п-толил)оксаламид' 1.24.46, N1-((1-(3,4-диметоксифенил)циклопентил)метил)-N2-(3-(трифторметил)фенил)оксаламид' -1,24,47, для исследования антиоксидантной активности указанных соединений. Согласно полученным результатам, все три исследованных соединения проявляют антиоксидантную активность, причем величина абсолютного отличия от контроля наиболее выражена для соединения 1.24.47 (20,33% в печени и 14,85% в мозге). На основании теории фармакофорных групп имидазолиновых рецепторов можно сделать вывод, что антиоксидантная активность соединений 1.24.45, 1.24.46 и 1.24.47 может быть обусловлена их чувствительностью к этим рецепторам. Затем были проведены исследования стыковки для идентификации и оценки связывания с этими рецепторами. Было обнаружено, что «производные диамида щавелевой кислоты» с условными названиями 1.24.45, 1.24.46 и 1.24.47 связываются с активным центром мишени, проявляя высокое сходство к молекуле-мишени.

Расчет лекарствовподобных свойств соединений показывает, что они соответствуют правилу Липинского по всем пунктам, кроме значения Log P, и не могут проникать через ГЕБ. Таким образом, полученные результаты являются основанием для рекомендации их в качестве эффективных средств лечения окислительного стресса.

**Ключевые слова:** производные диамида янтарной кислоты, метод внутримолекулярной циклизации, антиоксидантная активность.

## STUDY OF THE ANTIOXIDANT PROPERTIES OF DIAMIDO DERIVATIVES OF SUCCINIC ACID IN THE BRAIN AND LIVER TISSUES OF WHITE RATS

H. Hunanyan, N. Pakhutyun, Sh. Stepanyan, G. Adzharyan, H. Gasparyan, Q. Navoyan

*Scientific and Technological Center of Organic Pharmaceutical Chemistry of the NAS RA, YHU*

Based on the high biological activity of diamide derivatives of succinic acid, diamide derivatives of succinic acid N1-((1-(3,4-dimethoxyphenyl)cyclopentyl)methyl)-N2-(4-bromophenyl)oxalamide with the conventional name 1.24.45, N1-((1-(3,4-dimethoxyphenyl) cyclopentyl)methyl)-N2-(p-tolyl)oxalamide' 1.24.46, N1-((1-(3,4-dimethoxyphenyl) cyclopentyl) methyl)-N2-(3-(trifluoromethyl)phenyl) oxalamide' -1,24,47 were synthesized at the Scientific and Technical Center of Physical Chemistry of the National Academy of Sciences of the Republic of Armenia by the method of intramolecular cyclization to study the antioxidant activity of these compounds. According to the results obtained, all three studied compounds exhibit antioxidant activity, and the absolute difference from the control is most pronounced for compound 1.24.47 (20.33% in the liver and 14.85% in the brain). Based on the theory of pharmacophore groups of imidazoline receptors, it can be concluded that the antioxidant activity of compounds 1.24.45, 1.24.46 and 1.24.47 may be due to their sensitivity to these receptors. Docking studies were then performed to identify and evaluate binding to these receptors. "Oxalic acid diamide derivatives" with the code names 1.24.45, 1.24.46 and 1.24.47 were found to bind to the active site of the target, exhibiting high similarity to the target molecule. Calculation of the drug-like properties of the compounds shows that they comply with the Lipinski rule in all aspects except the Log P value, and cannot penetrate the BBB. Thus, the results obtained provide a background for reco

**Keywords:** derivatives of succinic acid diamide, intramolecular cyclization method, antioxidant activity. mmending them as effective treatments for oxidative stress.