Проблемная комиссия «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния» РАН
и Министерства здравоохранения Российской Федерации
Российская Противоэпилептическая Лига

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2017 Том 9 №4

EPILEPSY AND PAROXYZMAL CONDITIONS

ISSN 2077-8333
2017 Vol. 9 №4
www.epilepsia.su

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

© Коллектив авторов, 2017
ISSN 2077-8333
DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.4.086-095

НЕИНВАЗИВНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НЕКОТОРЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ КУПИРОВАНИЯ ЭПИЛЕПТИФОРМНЫХ СОСТОЯНИЙ ОРГАНИЗМА

Пароникян Р.Г.[1], Саркисян Р.Ш.[2], Авагян М.Н.[3], Григорян М.С.[1], Пароникян А.Д.[4]

[1] Институт тонкой органической химии им. А.Л. Мнджояна научно-технологического центра органической и фармацевтической химии Национальной Академии Наук (НАН) РА, Ереван

[2] Институт физиологии им. Л.А. Орбели НАН РА, Армения, Ереван

[3] Институт хирургии Микаелян, Армения, Ереван

[4] Американский университет Армении, Ереван

Резюме

Цель исследования – оценка возможности использования аппаратного комплекса «Биоскоп» для выявления направленности изменения интегративного состояния организма крыс под влиянием аналептика и судорожного агента коразола и известных противосудорожных препаратов фенобарбитала (люминала) и диазепама. Материалы и методы. Проведены шесть серий экспериментов с 90-минутной регистрацией интегративного состояния животных в норме, после введения коразола (50 мг/кг, подкожно), после введения люминала (40 мг/кг, внутрибрюшинно) и диазепама (2 мг/кг, внутрибрюшинно), а также после сочетанного введения люминала и коразола, диазепама и коразола. Для регистрации и анализа сигналов аппаратного комплекса «Биоскоп» в программной среде Lab-View был разработан комплексный пакет программ. Результаты. Сигналы аппаратного комплекса «Биоскоп» меняются по-разному после введения коразола, люминала или диазепама. Вместе с тем из всех использованных показателей наиболее чувствительным к разным экспериментальным условиям оказалось спектральное распределение ВВ-интервалов сигналов аппаратного комплекса «Биоскоп». После инъекции коразола в спектральном распределении межпиковых ВВ-интервалов формируется выраженный пик в области частоты 0,3 кол./мин., который, возможно, отражает эпилептиформное состояние организма животного. После сочетанного введения люминала и коразола, а также диазепама и коразола спектральное распределение межпиковых ВВ-интервалов приближается к контрольному виду, что указывает на эффективность использованных противосудорожных препаратов. Заключение. Проведенное исследование выявило целесообразность применения аппаратного комплекса «Биоскоп» для экспресс-оценки типа и дозы противосудорожных препаратов для купирования эпилептиформных состояний организма.

Ключевые слова

Аппаратный комплекс «Биоскоп», эпилептиформные состояния, коразол, фенобарбитал, диазепам.

Статья поступила: 06.11.2017 г.; **в доработанном виде:** 29.11.2017 г.; **принята к печати:** 26.12.2017 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования
Пароникян Р. Г., Саркисян Р. Ш., Авагян М. Н., Григорян М. С., Пароникян А. Д. Неинвазивная оценка эффективности использования некоторых препаратов для купирования эпилептиформных состояний организма. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния.* 2017; 9 (4): 86-95. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.4.086-095.

NON-INVASIVE ASSESSMENT OF ANTI-SEIZURE DRUGS AND THEIR ABILITY TO PREVENT EPILEPTIFORM CHANGES

Paronikyan R. G.[1], Sarkisyan R. Sh.[2], Avagyan M. N.[3], Grigoryan M. S.[1], Paronikyan A. D.[4]

[1] The Institute of fine organic chemistry named after A. L. Mnjoyan scientific-technological center of organic and pharmaceutical chemistry of NAS of Republic of Armenia

[2] The Institute of Physiology after L. A. Orbeli NAS RA, Armenia, Yerevan

[3] The Institute of Surgery Mikaelyan, Armenia, Yerevan

[4] American University of Armenia, Yerevan

Summary
The aim of the study is the assessment of possibility of using «Bioscope» device to detect the direction of changes in the integrative state of organism of rats under the influence of analeptic and convulsive agent of corazole, and known anticonvulsant medicaments the Phenobarbital, luminal, and diazepam. Materials and methods. Six series of experiments were performed with a 90-minute recording of integrative state of animals in the norm, after injection of corazol (50 mg/kg, subcutaneously), after injection of luminal (40 mg/kg, intraperitoneally) and diazepam (2 mg/kg, intraperitoneally), as well as after combined injection of luminal and corazole, diazepam and corazole. To record and analyze the signals of Bioscope device, a comprehensive software package was developed in the LabView software environment. Results. Signals of «Bioscope» device are changed differently after injection of corazole, luminal or diazepam. At the same time, among all used indicators, the spectral distribution of BB-intervals of «Bioscope» signals turned out to be the most sensitive to different experimental conditions. After injection of corazole, a pronounced peak in the frequency range of 0.3 osc/min is formed in the spectral distribution of inter-peak BB-intervals, which, perhaps, reflects the epileptiform state of the animal's organism. After combined injection of luminal and corazole, as well as diazepam and corazole, the spectral distribution of inter-peak BB-intervals approaches the control type, which indicates the effectiveness of used anticonvulsants medicaments. Conclusion. The conducted research revealed the expediency of using the «Bioscope» device complex for rapid assessment of the type and dose of anticonvulsant medicaments for inerruption of epileptiform states of the organism.

Key words
«Bioscope» device, epileptiform states, corazole, phenobarbital, diazepam.

Received: 06.11.2017; **in the revised form:** 29.11.2017; **accepted:** 26.12.2017.

Conflict of interests
The authors declare no conflict of interests and no need for financial disclosure regarding this manuscript.

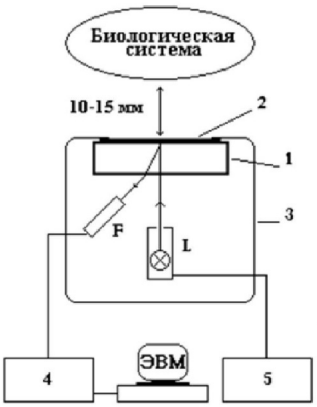
All authors contributed equally to this article.

For citation
Paronikyan R. G., Sarkisyan R. Sh., Avagyan M. N., Grigoryan M. S., Paronikyan A. D. Non-invasive assessment of anti-seizure drugs and their ability to prevent epileptiform changes. Epilepsy and paroxysmal conditions. [*Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya*]. 2017; 9 (4): 86-95 (in Russian). DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.4.086-095.

Corresponding author
Address: pr. Azatutyan, 26, Erevan, Armeniya, 0014.
E-mail address: paronikyan.ruzanna@mail.ru (Paronikyan R. G.).

Введение

В Институте тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна Научно-технологического центра органической и фармацевтической химии Национальной академии наук Республики Армения (НАН РА) в течение многих лет проводились исследования по выявлению новых соединений, обладающих противосудорожной активностью. Были выявлены высокоэффективные противосудорожные (противоэпилептические) соединения среди пиранотиенопиримидинов, тиенопиридинов, морфолинопропанолов, бензохиназолонов, гидантоинов аминокислот и т.д.



1 – стеклянная пластина;
2 – непрозрачный покрывающий материал (черная бумага);
3 – металлический корпус;
4 – усилитель;
5 – блок питания;
L – полупроводниковый лазер;
F – фотоприемник;
ЭВМ – система регистрации.

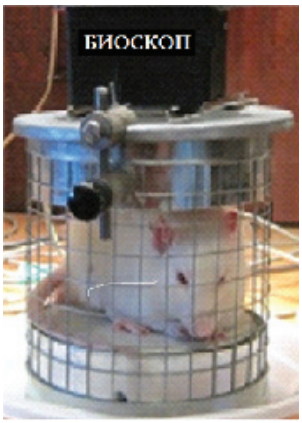


Рисунок 1. Конструкция аппаратного комплекса «Биоскоп».

Figure 1. Design of the «Bioscope» device complex.

[1-5]. Введен в медицинскую практику противоэпилептический препарат 3-(п-изопропоксифенил)сукцинимид (не зарегистрирован в РФ). Ряд других препаратов находится на стадии доклинических испытаний [6,7].

При поиске новых, более активных и менее токсичных соединений на стадии доклинических испытаний является актуальным использование простых, доступных методов быстрой и надежной оценки направленности влияния препаратов на физиологическое состояние организма животных. В связи с этим особый интерес представляет аппаратный комплекс «Биоскоп», разработанный в Институте физиологии им. Л.А. Орбели НАН РА [8]. На неодушевленные предметы, имеющие температуру окружающей среды, прибор не реагирует, однако в его показаниях формируются характерные осцилляции, если на некотором расстоянии от него расположить биологический объект.

Конструктивно аппаратный комплекс «Биоскоп» состоит из источника светового излучения, фотоприемника и датчика – стеклянной пластины, покрытой непрозрачным материалом (**рис. 1**). Источник излучения, стеклянная пластина и фотоприемник полностью изолированы от внешнего света покрывающим непрозрачным материалом и металлическим корпусом. Регистрируется интенсивность света, рассеянного от стеклянной пластины и покрывающего ее непрозрачного материала.

Различные биологические объекты в разной степени влияют на показания аппаратного комплекса «Биоскоп», вместе с тем сигналы аппаратуры меняются и при изменении физиологического состояния исследуемой системы.

Проведенные исследования показали, что в отличие от обычных приборов аппаратный комплекс «Биоскоп» дистанционно реагирует только на изменение целостного (интегративного) состояния организма [9,10]. В настоящее время получены данные, которые демонстрируют эффективность использования аппаратного комплекса «Биоскоп» при изучении влияния различных фармакологических препаратов, стрессорных воздействий, раннего прогнозирования зараженности белых крыс паразитами (*Trichinella spiralis*) [11], начала формирования рака кожи у белых мышей [12] и особенностей развития куриного эмбриона [13].

Любое изменение в характере функционирования организма приводит к изменению его целостного состояния и должно отражаться в показаниях аппаратного комплекса «Биоскоп». Поэтому основная **цель** настоящей работы заключалась в оценке возможности использования аппаратного комплекса «Биоскоп» для выявления направленности изменения интегративного состояния организма крыс под влиянием аналептика и судорожного агента коразола, а также известных противосудорожных препаратов фенобарбитала (люминала) и диазепама.

Материалы и методы

Исследования проводились на беспородных белых крысах-самцах весом 180-220 г. Проведено шесть серий экспериментов с 90-минутной регистрацией интегративного состояния животных в норме, после введения коразола (50 мг/кг подкожно, на 13 крысах), после введения люминала (40 мг/кг внутрибрюшинно, на 10 крысах) и диазепама (2 мг/кг внутрибрюшинно, на 8 крысах), после сочетанного введения люминала и коразола в вышеуказанных дозах и путях введения, с использованием 10 крыс, а также диазепама и коразола в вышеуказанных дозах и путях введения, с использованием 8 крыс. Все препараты вводились в виде водного раствора.

Выраженность осцилляционных сигналов аппаратного комплекса «Биоскоп» зависит от расстояния до исследуемой биологической системы, поэтому для обеспечения неизменности расстояния от животных до датчика аппаратного комплекса «Биоскоп» (10-15 мм) они помещались в специальную камеру, которая ограничивала возможность их перемещения относительно датчика аппаратного комплекса «Биоскоп».

Краткие обозначения	Интерпретация
Первичные показатели	
<BB> (мин.)	Среднее значение BB-интервалов
Std_BB (мин.)	Дисперсия BB-интервалов
CV (%)	Коэффициент вариации BB-интервалов
RMSDD_BB (мин.)	Квадратный корень из суммы квадратов разностей последовательных пар ряда BB-интервалов
Max-Min (мин.)	Разница между максимальным и минимальным значениями BB-интервалов
Max/Min	Отношение максимального и минимального значениями BB-интервалов
AMo (%)	Амплитуда моды гистограммы BB-интервалов
Mo (мин.)	Мода гистограммы BB-интервалов
F=1/<BB> кол/мин	Средняя частота осцилляций сигналов Биоскопа
СПМ сигналов «Биоскопа» (FFT)	Спектральная плотность мощности сигналов Биоскопа
СПМ BB-интервалов (FFT_BB)	Спектральная плотность мощности BB-интервалов
Вторичные показатели	
A=AMo/(Max-Min)	
B=1/(Mo×(Max-Min))	
C=AMo/(2×Mo×(Max-Min))	
D – общее количество BB-интервалов, отнесенных к AMo	
E=AMo/Mo	

Таблица 1. Статистические показатели сигналов аппаратного комплекса «Биоскоп».

Table 1. Statistical characteristics of the Bioscope signals.

Для регистрации и анализа сигналов аппаратного комплекса «Биоскоп» в программной среде LabView был разработан комплексный пакет программ. В программе анализа рассчитывалось спектральное распределение сигналов аппаратного комплекса «Биоскоп». Кроме того, по аналогии с методологией, которая используется для анализа межпиковых RR интервалов электрокардиографических сигналов [14,15], рассчитывались временные интервалы между последовательными пиками осцилляционных сигналов аппаратного комплекса «Биоскоп» (BB-интервалы) и оценивалась их вариабельность. Для кривой последовательных BB-интервалов рассчитывались спектральные распределения. Вместе с тем для совокупности BB-интервалов рассчитывались 16 статистических показателей, отражающих характер зарегистрированных сигналов. Из этих 16 показателей в качестве первичных условно были выделены 11, с использованием которых рассчитывались пять дополнительных (вторичных) показателей (**табл. 1**).

Рассчитывались относительные к контролю изменения статистических показателей. В последующем значения относительных изменений рассчитанных показателей усреднялись по всем животным. Достоверность отличия рассчитанных показателей в различных экспериментальных группах оценивалась с использованием критерия Стьюдента при уровне значимости $p<0,05$.

Все работы с животными были проведены в полном соответствии с правилами «Европейской конвенции о защите животных, используемых в экспериментах» (Директива 2010/63/EU). Содержание и уход за животными осуществляли в соответствии с рекомендациями [16].

BB (min)	0,083±0,008
Std_BB (min)	0,052±0,006
CV (%)	61,9±3,0
RMSDD_BB (min)	0,062±0,007
Max-Min (min)	0,370±0,049
Max/Min	22,3±2,1
AMo (%)	4,2±0,3
Mo (min)	0,041±0,003
F_BB (1/min)	14,8±1,4
FFT	0,14±0,03
FFT_BB	0,003±0,001
A	15,9±2,0
B	120,7±20,4
C	300,0±63,6
D	29,8±2,0
E	148,6±26,8

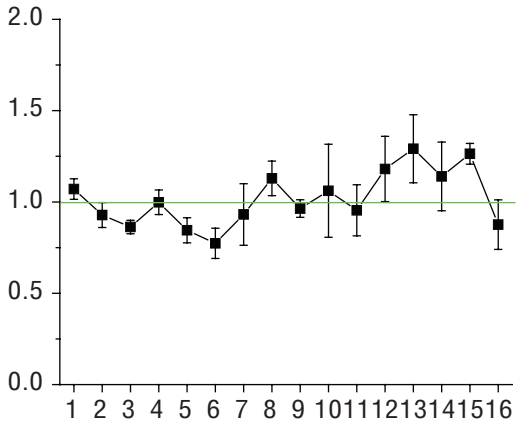
Таблица 2. Статистические показатели сигналов аппаратного комплекса «Биоскоп» организма крыс в норме.

Примечание: обозначения согласно таблице 1.

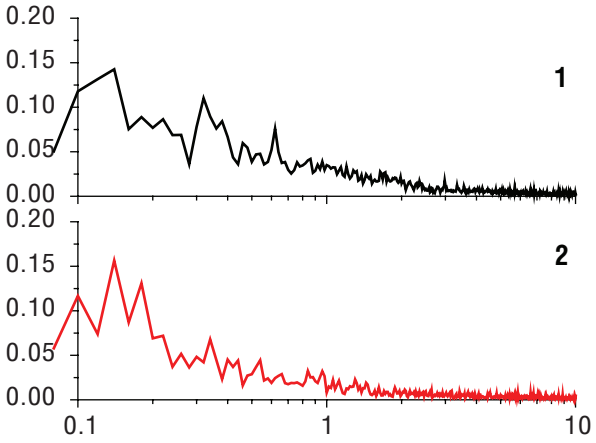
Table 2. Statistical characteristics of the Bioscope signals in normal rats.

Note: the designations according to Table 1.

А – статистические показатели



Б – спектр сигналов Биоскопа



В – спектр ВВ-интервалов

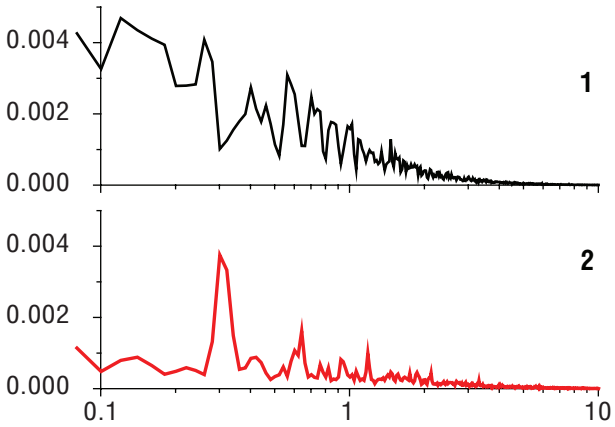


Рисунок 2. Влияние коразола на интегративные показатели организма крыс:

А – относительные к контролю значения статистических показателей организма белых крыс после введения коразола; по оси абсцисс – статистические показатели; Б – спектральные распределения сигналов Биоскопа в норме (1) и после введения коразола (2); В – спектральные распределения ВВ-интервалов в норме (1) и после введения коразола (2); На рисунках 2Б и 2В по оси абсцисс – частота (кол./мин.), по оси ординат – мощность спектра (усл. ед.).

Figure 2. Effect of corazole on the integrative body characteristics in rats:

A – values of the body statistical parameters after the administration of corazole (normalized to the baseline values); on the abscissa – the statistical parameters; Б – spectral distributions of the Bioscope signals at the baseline (1) and after the administration of corazole (2); B – spectral distributions of the BB-intervals at the baseline (1) and after the administration of corazole (2); In Figures 2Б and 2B, the abscissa is the frequency (cycles / min), along the abscissa – the power of the spectrum (arbitrary units).

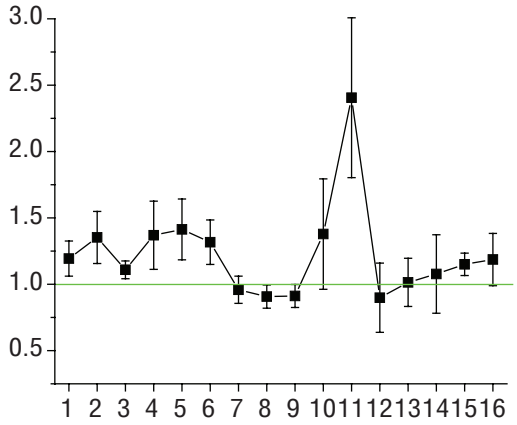
Результаты

В **таблице 2** представлены значения статистических показателей для крыс в норме.

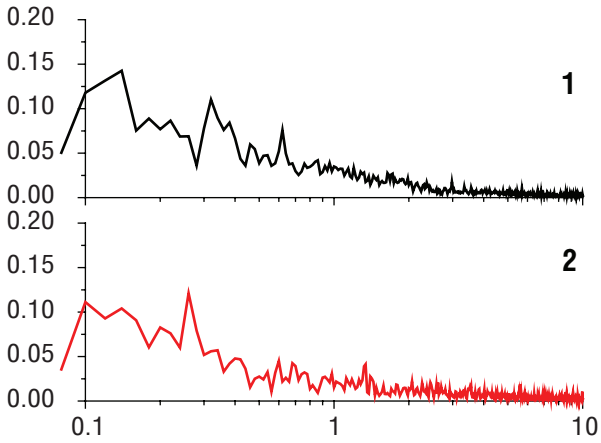
Согласно результатам первой серии экспериментов, инъекция коразола приводит к статистически достоверным изменениям в значениях ряда статистических показателей интегративного состояния животных (**рис. 2А**). При этом по сравнению с нормой не наблюдаются какие-либо существенные изменения в спектральном распределении сигналов аппаратного комплекса «Биоскоп» (**рис. 2Б**). В противоположность к этому в спектральном распределении ВВ-интервалов по сравнению с нормой происходят существенные изменения – на фоне резкого падения мощности спектра во всем частотном интервале формируется выраженный пик в области частот 0,3 кол/мин (**рис. 2В**).

Согласно результатам второй серии экспериментов, инъекция люминала приводит к статистически достоверным изменениям в значениях многих статистических показателей интегративного состояния животных (**рис. 3А**). Наиболее сильно меняется значение мощности спектра ВВ-интервалов.

А – статистические показатели



Б – спектр сигналов Биоскопа



В – спектр ВВ-интервалов

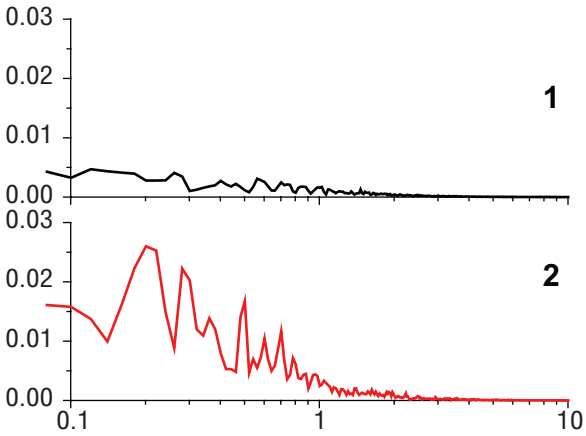


Рисунок 3. Влияние люминала на интегративные показатели организма крыс:

А – относительные к контролю значения статистических показателей организма белых крыс после введения люминала; по оси абсцисс – статистические показатели; Б – спектральные распределения сигналов Биоскопа в норме (1) и после введения люминала (2); В – спектральные распределения ВВ-интервалов в норме (1) и после введения люминала (2); на рисунках 3Б и 3В по оси абсцисс – частота (кол./мин.), по оси ординат – мощность спектра (усл. ед.).

Figure 3. Effect of luminal on the integrative body characteristics in rats:

A – values of the body statistical parameters after the administration of luminal (normalized to the baseline values); on the abscissa – the statistical parameters; Б – spectral distributions of the Bioscope signals at the baseline (1) and after the administration of luminal (2); B – spectral distributions of the BB-intervals at the baseline (1) and after the administration of luminal (2); In Figures 2Б and 2B, the abscissa is the frequency (cycles / min), along the abscissa – the power of the spectrum (arbitrary units).

Как и в случае с коразолом по сравнению с нормой не наблюдаются выраженные изменения в спектральном распределении сигналов аппаратного комплекса «Биоскоп» (**рис. 3Б**).

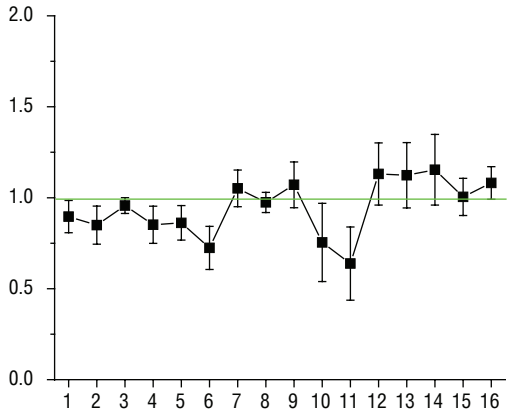
Вместе с тем в спектральном распределении ВВ-интервалов (**рис. 3В**) по сравнению с нормой происходит резкое увеличение мощности спектра на частотном интервале до 1 кол./мин.

Согласно результатам третьей серии экспериментов, инъекция диазепама по сравнению с нормой проводит к понижению значений ряда статистических показателей (**рис. 4А**).

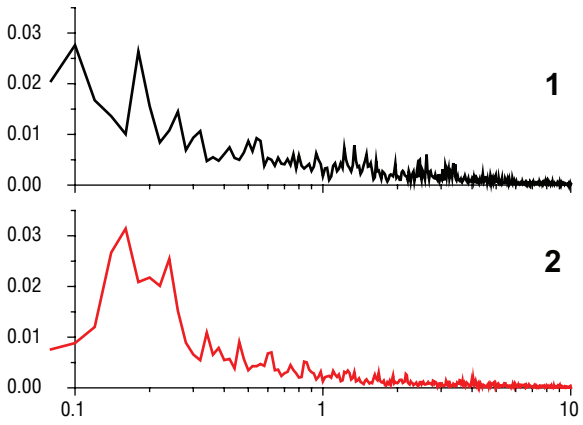
После введения диазепама, как и в случае коразола или люминала, в спектральном распределении сигналов Биоскопа по сравнению с нормой значительных изменений нет (**рис. 4Б**). Однако для спектрального распределения ВВ-интервалов (**рис. 4В**) по сравнению с нормой имеет место значительное понижение мощности спектра в области частот до 1 кол./мин.

Сравнительный анализ влияния коразола, люминала и диазепама на значения статистических показателей сигналов аппаратного комплекса «Биоскоп» (**рис. 5А**) по отношению к контролю показал, что для

А – статистические показатели



Б – спектр сигналов Биоскопа



В – спектр ВВ-интервалов

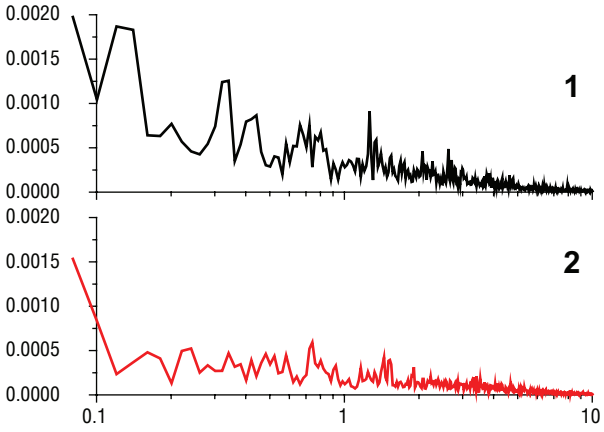


Рисунок 4. Влияние диазепама на интегративные показатели организма крыс:

А – относительные к контролю значения статистических показателей организма белых крыс после введения диазепама; по оси абсцисс – статистические показатели; Б – спектральные распределения сигналов Биоскопа в норме (1) и после введения диазепама (2); В – спектральные распределения ВВ-интервалов в норме (1) и после введения диазепама (2); на рисунках 4Б и 4В по оси абсцисс – частота (кол./мин.), по оси ординат – мощность спектра (усл. ед.).

Figure 4. Effect of diazepam on the integrative body characteristics in rats:

A – values of the body statistical parameters after the administration of diazepam (normalized to the baseline values); on the abscissa – the statistical parameters; Б – spectral distributions of the Bioscope signals at the baseline (1) and after the administration of diazepam (2); B – spectral distributions of the BB-intervals at the baseline (1) and after the administration of diazepam (2); In Figures 2Б and 2B, the abscissa is the frequency (cycles / min), along the abscissa – the power of the spectrum (arbitrary units).

коразола и люминала имеет место выраженный и противоположно направленный характер их изменений, тогда как в случае коразола и диазепама имеет место совершенно другая и практически совпадающая картина (**рис. 5Б**).

На **рисунке 6** представлены спектры ВВ-интервалов в норме и после сочетанного введения люминала и коразола (**рис. 6А**) и после сочетанного введения диазепама и коразола (**рис. 6Б**).

Согласно рисункам, после сочетанного введения люминала и коразола или диазепама и коразола формируется практически совпадающий с контролем спектр ВВ-интервалов. Это указывает на то, что люминал и диазепам действительно являются эффективными препаратами для купирования эпилептиформных состояний организма.

Обобщая полученные результаты, можно отметить, что сигналы аппаратного комплекса «Биоскоп» меняются по-разному после введения коразола, люминала или диазепама. Вместе с тем оказалось, что из всех использованных показателей наиболее чувствительным к разным экспериментальным

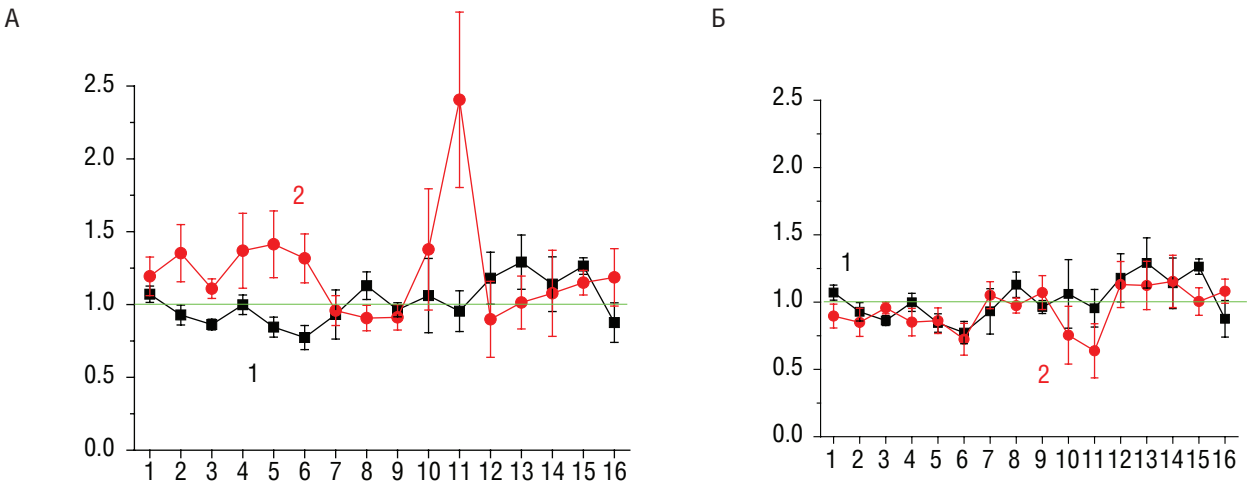


Рисунок 5. Относительные к контролю значения статистических показателей организма белых крыс после введения коразола и люминала (А) и коразола и диазепама (Б):

А. 1 – после введения коразола; 2 – после введения люминала; Б. 1 – после введения коразола; 2 – после введения диазепама.

Figure 5. Values of the statistical parameters (normalized to the baseline values) after the administration of corazole and luminal (A) or corazole and diazepam (Б):

A. 1 – after administration of corazole; 2 – after administration of luminal; Б. 1 – after administration of corazole; 2 – after administration of diazepam.

условиям оказалось спектральное распределение ВВ-интервалов сигналов аппаратного комплекса «Биоскоп».

После инъекции коразола в спектральном распределении межпиковых ВВ-интервалов формируется выраженный пик в области частоты 0,3 кол./мин., который, возможно, отражает эпилептиформное состояние организма животного.

После сочетанного введения люминала и коразола, а также диазепама и коразола спектральное распределение межпиковых ВВ-интервалов приближается к контрольному виду, что указывает на эф-

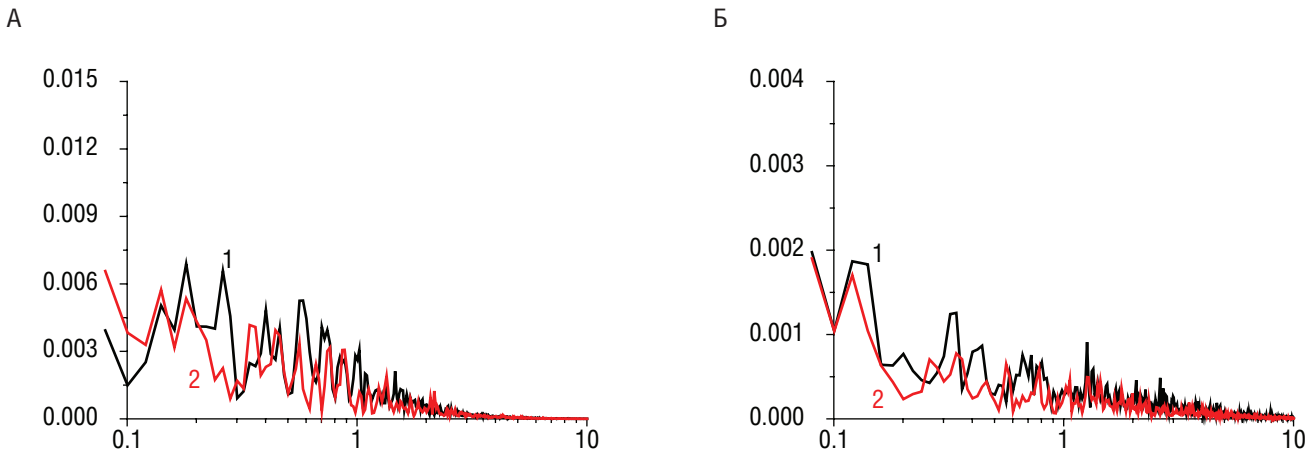


Рисунок 6. Сравнительная картина спектров ВВ-интервалов в норме и после сочетанного введения люминала и коразола (А) и сочетанного введения диазепама и коразола (Б):

А. 1 – контроль; 2 – после сочетанного введения люминала и коразола; Б. 1 – контроль; 2 – после сочетанного введения диазепама и коразола; на А и В – по оси абсцисс – частота (кол./мин.); по оси ординат – мощность спектра (усл. ед.).

Figure 6. Comparison between the BB-interval spectra taken at the baseline and after the administration of corazole and luminal (A) or corazole and diazepam (Б):

A. 1 – baseline; 2 – after administration of luminal + corazole; Б. 1 – baseline; 2 – after administration of diazepam + corazole; In Figures A and Б, the abscissa is the frequency (cycles / min), along the abscissa – the power of the spectrum (arbitrary units).

фективность использованных противосудорожных препаратов.

Таким образом, проведенное исследование выявило целесообразность применения аппаратного комплекса «Биоскоп» для экспресс-оценки типа и дозы противосудорожных препаратов с целью купирования эпилептиформных состояний организма.

Литература:

1. Казарян С. А., Пароникян Р. Г. Поиск новых противосудорожных соединений в ряду салицилиден-аминокислот и их литиевых производных. Фарма. 2016; 13: 37-41.
2. Пароникян Е. Г., Дашян Ш. Ш., Пароникян Р. Г., Джагацпанян И. А., Назарян И. М., Акопян А. Г., Минасян Н. С. Синтез и нейротропная актовность производных конденсированных триазоло[4,3-c]-и [1,5-c]пиримидинов. Биоорганическая химия. 2017; 43 (5): 563-571.
3. Григорян Н. П., Маркосян А. И., Пароникян Р. Г., Сукасян Р. С. Синтез и некоторые превращения этилового эфира 4'-амино-5',8'-диметил-1'Н-спиро[циклогексан-1,2'-нафталин]-3'-карбоновой кислоты и их антимоноаминоксидазная и противосудорожная активность. Химико-фармацевтический журнал. 2017; 51 (8): 3-8.
4. Hovakimyan A. A., Sirakanyan S. N., Geronikaki A., Spinelli D., Hakobyan E. K., Paronikyan R. New heterocyclic systems: pyridofuro[3,2-*d*]pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-7(8)-ones with anticonvulsant activity. 17th Hellenic Symposium on Medicinal Chemistry. Thessaloniki. 2017; p. 35.
5. Казарян С. А., Пароникян Р. Г. N-замещенные нейроаминокислоты и дипептиды как противосудорожные средства. ДНАН РА. 2017; 117 (4): 328-332.
6. Пароникян Р. Г. Новые производные пиримидина с противосудорожными и психотропными свойствами. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2017; 9 (3): 40-46. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.3.040-046.
7. Машковский М. Д. Лекарственные средства. М. 2006.
8. Draayer J. P., Grigoryan H. R., Sargsyan R. Sh., Ter-Grigoryan S. A. Systems and Methods For Investigation of Living Systems. US Patent Application 2007; 0149866 A1.
9. Sargsyan R. Sh., Gevorkyan A. S., Karamyan G. G., Vardanyan V. T., Manukyan A. M., Nikogosyan A. H. Bioscope: new sensor for remote evaluation of the physiological state of biological system. Proceedings of NATO ARW "Physical properties of nanosystems", Springer. 2010; 303-314.
10. Sargsyan R. Sh., Karamyan G. G., Gevorkyan A. S., Quantum-Mechanical Channel of Interactions between Macroscopic Systems, AIP (American Institute of Physics) Conference Proceedings. 2010; 1232: 267-275.
11. Sarkissov G. T., Sargsyan R. Sh., Chubaryan F. A., Petrosyan R. A., Karapetyan L. M., Hakopyan N. E.,. Non-invasive assessment of functional state of rats at experimental trichinosis (Trichinella Spiralis). Medical Parasitology. Moscow. 2010; 2: 19-21 (in Russian).
12. Даниелян И. А., Аветисян Л. Г., Маргарян Ш. Г., Давтян Т. Г., Араджян Г. М., Мушегян Г. Х., Джагинян А. В., Саркисян Р. Ш. О возможности ранней неинвазивной диагностики рака кожи у белых мышей. Сборник материалов II Международной научной конференции «Современное общество: проблемы, идеи, инновации». Ставрополь. 2013; 6-10.
13. Jaghinyan A. V. Non-invasive monitoring of embryonic development of the chick embryo. National Academy of Sciences of RA «Electronic Journal of Natural Sciences». 2015; 2 (25): 41-44.
14. Михайлов В. М. Вариабельность ритма сердца. Опыт практического применения метода. Иваново. 2000; 200 с.
15. Баевский Р. М., Иванов Г. Г. и др. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации). Вестник аритмологии. 2001; 24: 65-87.
16. Руководство по содержанию и использованию лабораторных животных. Восьмое издание. Пер. с англ. под ред. И. В. Белозерцевой, Д. В. Блинова, М. С. Красильщиковой. М.: ИРБИС. 2017.

References:

1. Kazaryan S. A., Paronikyan R. G. *Farma* (in Russian). 2016; 13: 37-41.
2. Paronikyan E. G., Dashyan Sh. Sh., Paronikyan R. G., Dzhagatspanyan I. A., Nazaryan I. M., Akopyan A. G., Minasyan N. S. *Bioorganicheskaya khimiya* (in Russian). 2017; 43 (5): 563-571.
3. Grigoryan N. P., Markosyan A. I., Paronikyan R. G., Sukasyan R. S. K*himiko-farmatsevticheskii zhurnal* (in Russian). 2017; 51 (8): 3-8.
4. Hovakimyan A. A., Sirakanyan S. N., Geronikaki A., Spinelli D., Hakobyan E. K., Paronikyan R. New heterocyclic systems: pyridofuro[3,2-d]pyrido[1,2-a]pyrimidin-7(8)-ones with anticonvulsant activity. 17th Hellenic Symposium on Medicinal Chemistry. Thessaloniki. 2017; p. 35.
5. Kazaryan S. A., Paronikyan R. G. *DNAN RA*. 2017; 117 (4): 328-332.
6. Paronikyan R. G. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions* (in Russian). 2017; 9 (3): 40-46. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.3.040-046.
7. Mashkovskii M. D. Medicinal products [*Lekarstvennye sredstva* (in Russian)]. Moscow. 2006.
8. Draayer J. P., Grigoryan H. R., Sargsyan R. Sh., Ter-Grigoryan S. A. Systems and Methods For Investigation of Living Systems. US Patent Application 2007; 0149866 A1.
9. Sargsyan R. Sh., Gevorkyan A. S., Karamyan G. G., Vardanyan V. T., Manukyan A. M., Nikogosyan A. H. Bioscope: new sensor for remote evaluation of the physiological state of biological system. Proceedings of NATO ARW "Physical properties of nanosystems", Springer. 2010; 303-314.
10. Sargsyan R. Sh., Karamyan G. G., Gevorkyan A. S., Quantum-Mechanical Channel of Interactions between Macroscopic Systems, AIP (American Institute of Physics) Conference Proceedings. 2010; 1232: 267-275.
11. Sarkissov G. T., Sargsyan R. Sh., Chubaryan F. A., Petrosyan R. A., Karapetyan L. M., Hakopyan N. E. Non-invasive assessment of functional state of rats at experimental trichinosis (Trichinella Spiralis). *Medical Parasitology*. 2010; 2: 19-21 (in Russian).
12. Danielyan I. A., Avetisyan L. G., Margaryan Sh. G., Davtyan T. G., Aradzhyan G. M., Mushegyan G. Kh., Dzhaginyan A. V., Sarkisyan R. Sh. On the possibility of early non-invasive diagnosis of skin cancer in white mice. Collection of materials of the II International Scientific Conference "Modern Society: Problems, Ideas, Innovations" [*O vozmozhnosti rannei neinvazivnoi diagnostiki raka kozhi u belykh myshei. Sbornik materialov II Mezhdunarodnoi nauchnoi konferentsii «Sovremennoe obshchestvo: problemy, idei, innovatsii»* (in Russian)]. Stavropol'. 2013; 6-10.
13. Jaghinyan A. V. Non-invasive monitoring of embryonic development of the chick embryo. *National Academy of Sciences of RA «Electronic Journal of Natural Sciences»*. 2015; 2 (25): 41-44.
14. Mikhailov V. M. The variability of the rhythm of the heart. Experience of practical application of the method [*Variabel'nost' ritma serdtsa. Opyt prakticheskogo*

primeneniya metoda (in Russian)]. Ivanovo. 2000; 200 s.
15. Baevskii R. M., Ivanov G. G. et al. *Vestnik aritmologii* (in Russian). 2001; 24: 65-87.
16. Guidelines for the content and use of laboratory animals. The eighth edition. Trans. with English. Ed. I. V. Belozertseva, D. V. Blinov, M. S. Krasilshchikova [*Rukovodstvo po soderzhaniyu i ispol'zovaniyu laboratornykh zhivotnykh. Vos'moe izdanie. Per. s angl. pod red. I. V. Belozertsevoi, D. V. Blinova, M. S. Krasil'shchikovoi* (in Russian)]. Moscow: IRBIS. 2017.

Сведения об авторах:

Пароникян Рузанна Гарниковна – к.б.н., доцент, старший научный сотрудник Института тонкой органической химии Научно-технологического центра органической и фармацевтической химии НАН РА. Адрес: пр. Азатутян, д. 26, г. Ереван, Армения, 0014. E-mail: paronikyan.ruzanna@ mail.ru.

Саркисян Рафик Шаваршович – д.б.н., заведующий лабораторией интегративной биологии Института физиологии им. акад. Л. А. Орбели НАН РА. Адрес: ул. бр. Орбели, д. 22, г. Ереван, Республика Армения, 0028. E-mail: rafsarg@yahoo.com.

Авагян Мкртич Норайрович – к.м.н., доцент, руководитель отделения реабилитационной и традиционной медицины Института хирургии Микаелян. Адрес: ул. Э. Асратяна, д. 9, г. Ереван, Республика Армения, 0052. E-mail: vagma@inbox.ru.

Григорян Марине Сениковна – младший научный сотрудник Института тонкой органической химии им. акад. А. Л. Мнджояна Научно-технологического центра органической и фармацевтической химии НАН РА. Адрес: пр. Азатутян, д. 26, г. Ереван, Армения, 0014. E-mail: marine.grigoryan.1993@mail.ru.

Пароникян Армен Давидович – студент факультета программирования Американского университета Армении, Ереван, РА. Адрес: ул. Маршала Баграмяна, д. 40, Ереван, Республика Армения,0019. E-mail: armparonikyan@gmail.com.

About the authors:

Paronikyan Ruzanna Garnikovna – PhD, Associate Professor, Senior researcher, Institute of fine organic chemistry n.a. A. L. Mnjoyan, Scientific technological center of organic and pharmaceutical chemistry of NAS of the Republic of Armenia. Address: pr. Azatutyan, 26, Erevan, Armeniya, 0014. E-mail: paronikyan.ruzanna@ mail.ru.

Sargisyan Rafik Shavarshovich – PhD, Head of the Laboratory of integrative biology at the L. A. Orbeli Institute of Physiology NAS RA Address: ul. br. Orbeli, 22, Yerevan, Republic of Armenia, 0028. E-mail: rafsarg@yahoo.com.

Avagyan Mkrtich Norairovich – MD, Associate Professor, Head of the Department of Rehabilitation and Traditional Medicine, the Mikaelyan Institute of Surgery. Address: ul. Asratyana, 9, Yerevan, Republic of Armenia, 0052. E-mail: vagma@inbox.ru.

Grigoryan Marina Senikovna – Junior researcher at the Institute of Fine Organic Chemistry of the Scientific and Technological Center for Organic and Pharmaceutical Chemistry of the National Academy of Sciences of Armenia. Address: pr. Azatutyan, Yerevan, Republic of Armenia, 0014. E-mail: marine.grigoryan.1993@mail.ru.

Paronikyan Armen Davidovich – Student at the Department of Programming at the American University of Armenia. Address: ul. Marshala Bagramyana, 40, Yerevan, Republic of Armenia. 0019. E-mail: armparonikyan@gmail.com.