



Երևանի պետական համալսարանի

բնական և ճշգրիտ մասնագիտությունների գծով պրոռեկտոր՝

Ռ. Ն. Բարխուդարյան

"24" \_Մարտ\_ 2021 թ.

**ԱՌԱՋԱՏԱՐ ԿԱԶՄԱԿԵՐՊՈՒԹՅՈՒՆ**

**ԿԱՐԾԻՔ**

ՆԱՐԻՆԵ ԽԱՉԻԿԻ ԽԱՉԱՏՏՅԱՆԻ «ԱՌՆԵՏԻ ԳԼԽՈՒՂԵՂՈՒՄ ԵՎ ԵՆԹԱՍՏԱՄՈՔՍԱՅԻՆ ԳԵՂՁՈՒՄ ՆՅԱՐԴԱԱԿՏԻՎ ԱՄԻՆԱԹԹՈՒՆԵՐԻ ՔԱՆԱԿԱԿԱՆ ՓՈՓՈԽՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ ՆՈՐՄԱՅՈՒՄ ՈՒ ՓՈՐՁԱՐԱՐԱԿԱՆ ՇԱՔԱՐԱԽՏԻ ԴԵՊԲՈՒՄ» թեմայով Գ.00.04 «Կենսաքիմիա» մասնագիտությամբ կենսաբանական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի հայցման ներկայացված ատենախոսության վերաբերյալ

*Ատենախոսության թեմայի արդիականությունը:* Նյարդաակտիվ ամինաթթուները մեծ դեր ունեն կաթնասունների օրգանիզմում: Այս ամինաթթուների շարքին են դասվում երկածխածին ամինաթթուները և γ-ամինակարազաթթուն (ԳԱԿԹ), որոնց համար հիմնական աղբյուր են հանդիսանում ամիդները, հատկապես գլուտամինը: Երկածխածին ամինաթթուները և դրանց ամիդները կենտրոնական դեր են խաղում ազոտի և էներգիայի փոխարկման պրոցեսներում, սպիտակուցների կոնֆորմացիոն ձևափոխումներում և հանդես են գալիս որպես նյարդային համակարգի միջնորդներ: Ենթաստամոքսային գեղձի բջիջները, ինչպես նյարդային համակարգի նեյրոնները, պարունակում են միտոքոնդրիոմների ներքին թաղանթի արտաքին պատին տեղակայված ֆոսֆատակտիվացվող գլուտամինազ (ՖԱԳ) ֆերմենտ: Ներկայումս ցույց է տրվել, որ գլուտամինաթթվի, գլուտամինի և ԳԱԿԹ-ի բարձր քանակները ենթաստամոքսային գեղձի կղզյակներում ինսուլինի սինթեզի և արտազատման վրա ունեն անմիջական ազդեցություն՝ բերելով գլյուկազոն և սոմատոստատին արտադրող կղզյակների α- և δ-բջիջների արգելակմանը: Մի շարք ստացված արդյունքներ հաստատում են շաքարախտի բուժման համար ԳԱԿԹ-ի օգտագործումը, քանի որ այն ապահովում է երկարատև նորմոգլիկեմիա, ինչը պայմանավորված է դրա հակաբորբոքային, T-բջիջների կարգավորիչ պատասխանների ակտիվացման և β-բջիջների կրկնապատկման վրա խթանիչ ազդեցությամբ:

*Աշխատանքի գիտական նորոյթը:* Աշխատանքում ցույց է տրված, որ գլխուղեղի հոմոգենատում ասպարագինի ինկուբացիան բերում է ասպարագինաթթվի, գլուտամինաթթվի և գլուտամինի

առաջացմանը: Պարզվել է, որ  $\alpha$ -կետոգլյուտաթթու ( $\alpha$ -ԿԳ-ն) նպաստում է նշված ամինաթթուների առաջացմանը և ճնշում ավելացված գլուտամինաթթվի յուրացումը ԱԵՖ-ի առկայության և բացակայության պայմաններում: Նման արգելակում դիտվում է նաև գլխուղեղի միտոքոնդրիումներում: Ասպարագինը նպաստում է գլուտամինաթթվի յուրացմանը՝ բերելով ամոնիակի առաջացման: ԱԵՖ-ը և ՆԱԴ-ը նպաստում են գլուտամինաթթվի յուրացմանը միտոքոնդրիումներում: ԱԵՖ-ը բարձրացնում է ասպարագինաթթվի, գլուտամինի ու ամոնիակի էլքը էնդոգեն գլուտամինաթթվից, իսկ ՆԱԴ-ը՝ միայն ամոնիակի առաջացումը:  $\alpha$ -ԿԳ-ն շեղում է ամինաթթուների նյութափոխանակությունը դեպի գլուտամինաթթվի սինթեզը: Էնդոգեն և էկզոգեն  $\alpha$ -ԿԳ-ն արդյունավետ յուրացվում է գլխուղեղի միտոքոնդրիումներում, հատկապես ԱԵՖ-ի և պիրիդոքսալֆոսֆատի առկայությամբ: Հետազոտությունները հաստատել են, որ ենթաստամոքսային գեղձի միտոքոնդրիումներում առկա է ՖԱԳ, որն ակտիվանում է ԱԵՖ-ով և  $\alpha$ -ԿԳ-ով, իսկ ենթաստամոքսային գեղձի հոմոգենատում ԱԵՖ-ի կամ  $\alpha$ -ԿԳ-ի առկայության պայմաններում բարձրանում է գլուտամինի մակարդակը: Ստացված տվյալները վկայում են ներբջջային կառույցներում նյարդափոխադրիչ ամինաթթուների ներգրավման և բարդ ինքնափոխարկման մասին, որոնք ընկած են դրանց նյարդափոխադրիչ, էներգետիկ և պլաստիկ ֆունկցիաների հիմքում: Ցույց է տրվել, որ առնետների ենթաստամոքսային գեղձի և ուղեղի նյարդակազմի ամինաթթուների մակարդակները համեմատելի են: Առնետի գլխուղեղում և ենթաստամոքսային գեղձում ուսումնասիրվել է ԳԱԿԹ-տրանսամինազի արգելակիչ՝ էթանոլամին-Օ-տուլֆատի (ԷՕՍ-ի), գլուտամինաթթվի (ԳԹ-ի) ու ԳԱԿԹ-ի նախորդ՝ գլյուտամինի անջատ և միասնական ազդեցությունը գլուտամինի ընտանիքի ամինաթթուների մակարդակների վրա: Հաստատվել է ԳԱԿԹ-ի մակարդակի վրա միասնական ազդեցության արդյունավետությունը: Ստրեպտոգոտոցինը նվազեցնում է գլյուտամինի, ԳԹ-ի, ԳԱԿԹ-ի մակարդակը ենթաստամոքսային գեղձում: Բացահայտվել է ստրեպտոգոտոցինով մակածված փորձարարական շաքարախտի ժամանակ գլյուտամինի և ԷՕՍ-ի միաժամանակյա ներարկման պաշտպանիչ ազդեցությունը ամինաթթուների մակարդակի վրա առնետի ուղեղում և ենթաստամոքսային գեղձում: Մկների ենթաստամոքսային գեղձի կղզյակային  $\beta$ -բջիջների կուլտուրայում ցույց է տրվել ԳԱԿԹ-ի և ԷՕՍ-ի ինսուլին-պահպանողական ազդեցությունը: Շաքարախտի ժամանակ ԳԱԿԹ զենեքացնող միացությունները կարող են էական լինել ենթաստամոքսային գեղձի կղզյակային  $\beta$ -բջիջների պահպանման, ինսուլինի սինթեզի և արտազատման համար: Գլուտամինը բարելավում է շաքարախտի նկատմամբ զգայուն աղիքային էպիթելային և իմունային բջիջների աշխատանքը, որի արդյունք՝ ԳԱԿԹ-ն անմիջականորեն ազդում է և իմունային բջիջների ակտիվության, և ենթաստամոքսային գեղձի կղզյակային բջիջների սինթետիկ և ներգատիչ ֆունկցիաների վրա: Հաշվի առնելով ԳԱԿԹ-ի կարգավորիչ դերը ինսուլինի սինթեզման և

արտագատման մեջ գլխուտամինի և ԷՕՍ-ի միասնական օգտագործումը կարող է էական լինել շաքարախտի դեպքում:

*Ատենախոսության բովանդակությունը և ձևավորման գնահատականը:* Ատենախոսությունը կազմված է ներածությունից, գրական ակնարկից, հետազոտման մեթոդների նկարագրությունից, հետազոտությունների արդյունքներից, ամփոփումից, եզրակացություններից, օգտագործված գրականության ցանկից: Աշխատանքը շարադրված է համակարգչային տեքստի 108 էջերում, պարունակում է 4 նկար և 13 աղյուսակ: Ատենախոսության թեմայով հրատարակված է 6 հոդված և 5 գիտաժողովի թեզիս: Գրականության ցանկը ներառում է հայերեն, անգլերեն և ռուսերեն լեզուներով 272 անվանում:

Ներածության բաժնում հիմնավորվել է աշխատանքի արդիականությունը, գիտական նորույթը, աշխատանքի նպատակն ու խնդիրները, հետազոտման եղանակների ընտրությունը և արդյունքների կիրառական նշանակությունը: Գրականության ակնարկ բաժնում հեղինակը կատարել է ուսումնասիրվող նյութի վերաբերյալ գրականության վերլուծություն և մանրամասն շարադրել խնդրի արդի դրվածքը:

Նյութեր և մեթոդներ զլխում նկարագրված են օգտագործված նյութերը և մեթոդները: Մեթոդների բաժնում նկարագրված են հետազոտության օբյեկտը, կենդանիների փորձարարական խմբերը, բջջային կուլտուրայի համար կիրառված սննդամիջավայրերը, նյարդաակտիվ ամինաթթուների նյութափոխանակության համար անհրաժեշտ լաբորատոր իրականացված գիտափորձերը, արդյունքների վերլուծությունը:

3-ական առանձին զլուխներում և ենթազլուխներում ներկայացված են կատարված հետազոտական փորձարարական աշխատանքի հիման վրա ստացված տվյալները և դրանց քննարկումը: Ատենախոսի կատարած հետազոտությունների հիման վրա ցույց է տրվել, որ զլխուղեղում և ենթաստամոքսային գեղձում նյարդաակտիվ ամինաթթուների քանակությունը և նյութափոխանակության ուղին (ասպարազինի և գլուտամինի յուրացման) համանման է, ապա հաստատվել է միտոքոնդրիոմներում Ֆոսֆատակտիվացվող գլուտամինազի առկայությունը: Բացահայտվել է, որ ստրեպտոգոնինով առաջացրած հիպերգլիկեմիան ուղեկցվում է առնետի զլխուղեղում և ենթաստամոքսային գեղձում գլուտամինի, ԳԹ-ի, ԳԱԿԹ-ի մակարդակների նվազեցմամբ, իսկ ԷՕՍ-ի նախնական ներարկումը կանխարգելում է նշված ազդեցությունները: Պարզվել է, որ ալոքսանով առաջացրած հիպերգլիկեմիան ուղեկցվում է առնետի ենթաստամոքսային գեղձում գլուտամինի, ԳԹ-ի մակարդակների բարձրացմամբ, իսկ ԷՕՍ-ի նախնական ներարկումը կանխարգելում է այդ ազդեցությունները և բարձրացնում ԳԱԿԹ-ի մակարդակը ենթաստամոքսային գեղձում ու զլխուղեղում: Ցույց է տրվել, որ ենթաստամոքսային գեղձի β-բջիջների կուլտուրայում

ԷՕՍ-ը, ԳԱԿԹ-ը և գլուտամինը դրսևորում են ինսուլինոզեն հատկությունն ինչպես նորմալում, այնպես էլ ստրեպտոգոտոցիների առկայությամբ:

*Ատենախոսության եզրակացությունները* տրամաբանորեն հետևում են ֆիզիկական փորձերի արդյունքներից և հիմնավորված են:

*Ատենախոսության գիտագործնական արժեքը:* Ստացված տվյալները թույլ են տալիս առաջարկել բժշկությունում այլ նպատակներով որպես դեղամիջոց օգտագործվող ԳԱԿԹ-ի ազոնիստները, նախորդները, և ԳԱԿԹ-Տ-ի արգելակիչները կիրառել նաև շաքարախտի բուժման համար: Այդպիսի հնարավորության մասին գրականության մի շարք տվյալների վերլուծության հետ միասին խոսում են նաև հեղինակի *in vitro* ուսումնասիրություններում ենթաստամոքսային գեղձի  $\beta$ -բջիջների կուլտուրայում ստացված տվյալները, որոնք ցույց են տվել, որ ԳԱԿԹ-ի, գլուտամինի և, հատկապես, ԷՕՍ-ի (Էթանոլամին-Օ-սուլֆատ) ավելացումը բջջային կուլտուրայում նպաստում է ինսուլինի սինթեզին: Հետաքրքիր է, որ այդ փորձերում արգինինը չի նպաստում ինսուլինի աճին, այն դեպքում երբ ԷՕՍ-ը, ԳԱԿԹ-ն և գլուտամինը ոչ միայն վերականգնում են ստրեպտոգոտոցիների կողմից խիստ նվազեցված ինսուլինի մակարդակը, այլ նաև ստուգիչից հետո համեմատած՝ բարձրացնում են այն համապատասխանաբար 1,8, 1,5 և 1,6 անգամ: Հետաքրքրական է, որ և ԷՕՍ-ը, և ԳԱԿԹ-ն և գլուտամինը արգելակում են ստրեպտոգոտոցիների հակաինսուլինային ազդեցությունը, ինչը ամեն դեպքում խոսում է նշված նյութերի արտահայտված հակաշաքարախտային ազդեցության մասին: Շաքարախտի ժամանակ ԳԱԿԹ զենեքացնող միացությունները կարող են կարևոր դեր ունենալ ենթաստամոքսային գեղձի կղզյակային  $\beta$ -բջիջների պահպանման, ինսուլինի սինթեզի և արտազատման համար:

*Դիտողություններ:* Ատենախոսությունում կան որոշ տպագրական վրիպակներ, անավարտ և կրկնվող մտքեր, գրականության հին տարեթվերով հղումներ, ինչպես նաև որոշ նկարների ոչ ամբողջական քննարկում: Մասնավորապես՝

- Քննարկված չեն շաքարախտի խթանման 2 փորձարարական մոդելների ընտրությունը, ինչպես նաև շաքարախտի խթանիչների չափաբաժինները և շաքարախտի տիպերը:
- 3.3 ենթագլխի ներածության հատվածը ներկայացնում է գրականության վերլուծություն և շաքարախտի խթանիչների ազդեցության մեխանիզմի ներկայացում, որոնք կարող էին ներկայացված լինել կա մ մեթոդական, կա մ գրական ակնարկի մասում:
- Բացակայում է էգ և արու առնետների փորձարարական մոդելներում ստացված արդյունքների համեմատությունը, քանի որ ըստ գրականության տվյալների հեղինակի կողմից ընտրված շաքարախտային խթանիչները տարբեր սեռերի ենթաստամոքսային գոդձի բջիջների վրա ունեն տարբեր ազդեցություն:

- Հարկ է նշել, որ արյան մեջ գլյուկոզի խտությունից բացի, շաքարախտի ժամանակ ցանկալի կլիներ ուսումնասիրել նաև արյան քրեատերոլի, ցածր խտության լիպոպրոտեինների քանակական փոփոխությունները և սրտի, ենթաստամոքսային զեղծի, երիկամների և արյունատար անոթների հյուսվածքաախտաբանական պատկերները:

**Եզրակացություն:** Ամփոփելով **Նարինե Խաչիկի Խաչատրյանի** ատենախոսությունը, հարկ է նշել, որ այն լուրջ ներդրում է ասպարազինաթթվի, գլուտամինաթթվի և գլուտամինի նյութափոխանակության պարզաբանման մեջ նորմայում և ախտաբանական վիճակում (փորձարարական շաքարախտ): Հաշվի առնելով վերը նշվածը, հարկ է ընդգծել, որ կատարված է ծավալուն փորձարարական հետազոտություն և ստացվել են կարևոր արդյունքներ, կարելի է եզրակացնել, որ «Առնետի գլխուղեղում և ենթաստամոքսային զեղծում նյարդաակտիվ ամինաթթուների քանակական փոփոխությունները նորմայում ու փորձարարական շաքարախտի դեպքում» թեմայով **Նարինե Խաչիկի Խաչատրյանի** թեկնածուական ատենախոսական աշխատանքն ընդհանուր առմամբ բավարարում է ՀՀ-ում գիտական աստիճանաշնորհման կանոնակարգի 7-րդ կետով թեկնածուական ատենախոսություններին ներկայացվող պահանջներին, որի հիման վրա հեղինակին կարող է շնորհվել Գ.00.04 «Կենսաքիմիա» մասնագիտությամբ գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճան:

Ատենախոսությունը քննարկվել է և կարծիքը հաստատվել ԵՊՀ Կենսաբանության ֆակուլտետի կենսաքիմիայի, մանրէաբանության և կենսատեխնոլոգիայի ամբիոնի ընդլայնված նիստում (արձանագրություն թիվ 9, 20 մարտի 2021 թ.):

Նիստը նախագահում էր ամբիոնի վարիչի պաշտոնակատար, կ.գ.թ., դոցենտ Ա. Ա. Փոլադյանը, մասնակցում էին կ.գ.դ., պրոֆեսոր Հ. Գ. Վահրադյանը, կ.գ.դ., դոցենտ Կ. Ա. Թոչունյանը, կ.գ.թ., դոցենտներ Է. Խ. Բարսեղյանը, Լ. Ս. Գաբրիելյանը, Ս. Վ. Մարությանը, Մ. Թ. Պետրոսյանը, Հ. Հ. Փանոսյանը, Ա. Ա. Աղաջանյանը, Ա.Ա. Մարգարյանը, Հ. Մ. Կարապետյանը, կ.գ.թ., ասիստենտներ Ն. Վ. Ավթանդիլյանը, Ի. Գ. Մեմերջյանը, Գ. Հ. Մեմերջյանը, ավագ լաբորանտ, գործավար Հ. Խ. Գևորգյանը, կ.գ.թ., ավագ լաբորանտ Լ. Լ. Հակոբյանը, ավագ լաբորանտներ Ա. Մ. Բաբայանը, Գ. Հ. Պետրոսյանը, Ջ. Գ. Մանոյանը, Լ. Կ. Անիկյանը, Ա. Հ. Շիրվանյանը, «Կենսաբանության» ԳՀ ինստիտուտի կրտսեր գիտաշխատողներ, կ.գ.թ. Դ. Ռ. Մողովոնյանը, Ս. Ն. Միրզոյանը, լաբորանտներ, ասպիրանտներ և ուրիշներ:

Հարցադրումներ արեցին և ելույթ ունեցան՝ կ.գ.դ., դոցենտ Կ. Ա. Թոչունյանը, կ.գ.թ., դոցենտներ Ա. Ա. Փոլադյանը, Լ. Ս. Գաբրիելյանը, Ս. Վ. Մարությանը, կ.գ.թ., ասիստենտ Ն. Վ. Ավթանդիլյանը,

որոնք ընդգծեցին աշխատանքի նորույթը և գիտագործնական նշանակությունը ու թեկնածուական աշխատանքներին ներկայացվող պահանջներին համապատասխանությունը:

Նիստի նախագահ,

ԵՊՀ Կենսաբանության ֆակուլտետի

Կենսաքիմիայի, մանրէաբանության և կենսատեխնոլոգիայի

ամբիոնի վարիչի պաշտոնակատար,

կ.գ.թ., դոցենտ՝



Ա. Ա. Փոլարյան

Նիստի քարտուղար,

ավագ լաբորանտ, գործավար՝



Հ. Խ. Գևորգյան

Ստորագրությունները հաստատում են,

ԵՊՀ գիտական քարտուղար, պ.գ.թ.



Լ. Ս. Հովսեփյան

24/մարտ/2021 թ.