

**ՀՀ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱՅԻ, Հ. ԲՈՒՆԻԱԹՅԱՆԻ ԱՆՎԱՆ ԿԵՆՍԱՔԻՄԻԱՅԻ
ԻՆՍՏԻՏՈՒՏԻ ԱՇԽԱՏԱԿՑՈՒՀԻ**

ՆԱՐԻՆԵ ԽԱԶԻԿԻ ԽԱԶԱՏՐՅԱՆԻ

**«ԱՌՆԵՏԻ ԳԼԽՈՒՂԵՂՈՒՄ Ա ԵՆԹԱՏԱՍՏՈՔՍԱՅԻՆ ԳԵՂՁՈՒՄ ՆՅԱՐԴԱԱԿՏԻՎ
ԱՄԻՆԱԹԹՈՒՆԵՐԻ ՔԱՆԱԿԱԿԱՆ ՓՈՓՈԽՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ ՆՈՐՄԱՅՈՒՄ ու ՓՈՐՁԱՐԱՐԱԿԱՆ
ՇԱՔԱՐԱԽՏԻ ԴԵՊՔՈՒՄ»**

ԱՆՎԱՆՄԱՄԲ ԱՏԵՆԱԽՈՍՈՒԹՅԱՆ ՄԱՍԻՆ

ԿԱՐԾԻՔ

Դիաբետը քանակական տեսակետից հանդիսանում է առաջատար քրոնիկ հիվանդություն ամբողջ աշխարհում:

Դիաբետիս մեյիտուսը հանդիսանում է ֆիզիոլոգիական խանգառումների մի խումբ, որը բնութագրվում է հիպերգլիկեմիայով, ինչի պատճառ կարող են հանդիսանալ ինսուլինի հանդեպ օրգանիզմի ռեզիստենտությունը, խախտված ինսուլինի սեկրեցիան, կամ ավելցուկային գլյուկագոնի գոյացումը: Առաջին տիպի դիաբետը հանդիսանում է աուտոիմուն հիվանդություն, որը հանգեցնում է ենթաստամոքսային գեղձի բետա-բջիջների քայքայմանը: Երկրորդ տարատեսակի հիմքում, որը ավելի հաճախ է հանդիպում, ընկած են գլյուկոզի քանակության կարգավորման մեխանիզմների խանգառումները, որոնց պատճառ են հանդիսանում ենթաստամոքսային բետա բջիջների աշխատանքի դիսֆունկցիան, ինսուլինային օրգանիզմի ռեզիստենտության հետ միատեղ (Blair 2016):

Այս հիվանդության առկայությունը հանդիսանում է ռիսկային գործոն այլ կյանքին սպառնող պաթոլոգիաների զարգացման համար՝ սրտամկանի ինֆարկտի, ինսուլտի:

Հեղինակը ուսումնասիրել է գլխուղեղում, ինչպես նաև ենթաստամոքսային գեղձում ազդակային ամինաթթուների առկայությունն ու քանակությունը ինտակտ առնետների մոտ, ինչպես նաև դիաբետի մոդելվորման պայմաններում:

Դիտարկվել են հոմոգենատներում և միտոքոնդրիումներում գլուտամինաթթվի, ամոնյակի առաջացումը ասպարագինի առկայության պայմաններում: Ալֆա-ԿԳ-ն (α-կետոգլուտարաթթու) առանձին և հատկապես ԱԵՖ-ի առկայության պայմաններում նպաստում է ամոնիակի առաջացմանը, նվազեցնելով գլուտամինաթթվի քանակը:

Ինկուբացում առանց հավելումների ասպարագինի առկայության պայմաններում հանգեցնում էր գլուտամինի և ասպարագինաթթվի գոյացմանը:

Դիտարկվել է նաև այլ ամինաթթուների գոյացումը α-ԿԳ առկայության պայմաններում միտոքոնդրիումներում: Այդ փորձերի ընթացքում ցույց է տրվել, որ α-ԿԳ խթանում է գլուտամինաթթվի և ասպարագինաթթվի յուրացումը, ինչպես նաև

նպաստում է գամա-ամինակարագաթթվի քանակական նվազեցմանը: Նույն միտոքոնդրիումներում ասպարագինաթթուն նվազեցնում է ալֆա-ԿԳ քանակությունը:

Ենթաստամոքսային բջիջների ֆրակցիաներում՝ ասպարագինի առկայության պայմաններում նկատվում է ինկուբացիայից հետո գլուտամինաթթվի քանակական նվազում, ինչպես նաև ասպարագինաթթվի և գլուտամինի քանակական աճ: Գլուտամինի առկայությունը հանգեցնում է նույն բջիջների միտոքոնդրիումներում ԳԱԿԹ-ի (Կ-ամինակարագաթթվի) և ամոնիակի քանակական ավելացմանը: Այդ նույն պայմաններում α -ԿԳ առկայությունը խթանում է գլուտամինաթթվի սինթեզը և նվազեցնում է գլուտամինի քանակությունը:

Gudelsky, Apud et al. Դեռևս 1983 թ. ցույց են տվել, որ Δ փարանազերծ առնետներին ներուղեղային էթանոլ-ամին-Օ-սուլֆատ (ԷՕՍ) ներարկելուց հետո (300 մկգ), որը հանդիսանում է ԳԱԿԹ-ի տրանսամինազի արգելակիչ, առաջացնում է 3-4 ժամ հետո արյան պրոլակտինի քանակական նվազեցում, ինչպես նաև 3-4 անգամ բարձրացնում է ԳԱԿԹ-ի քանակությունը ինֆունդիբուլում, բայց ոչ պլազմայում: Բաձրանում է նաև ԳԱԿԹ-ի քանակությունը հիպոթալամուսում (Gudelsky, Apud et al. 1983):

Ատենախոսության հեղինակը իր աշխատանքում ցույց է տվել, որ ԷՕՍ-ը կիրառված գլուտամինի հետ միաժամանակ, կարող է բարձրացնել ԳԱԿԹ-ը գլխուղեղում, բայց ոչ լյարդում:

Ստրեպտոգոտոցինով ինդուկցված շաքարախտի փորձարարական մոդելում այս երկու միացությունների կիրառումը հանգեցնում է ԳԱԿԹ-ի քանակության վերելքին գլխուղեղում, լյարդում, ենթաստամոքսային գեղձում համապատասխանաբար $2,3 \pm 0,3$, $1,2 \pm 0,2$, $1,1 \pm 0,2$ մկմոլ/50մգ թարմ հյուսվածք ցուցանիշներին համարժեք:

Նմանատիպ, ալոքսանային շաքարածուխի մոդելներում ԷՕՍ-ը նպաստում է գլյուկոզի նվազեցմանը և ԳԱԿԹ-ի քանակական աճին:

Հետաքրքրաշարժ է, որ այս փոփոխությունը հանգեցնում է գլյուկոզի քանակության նվազեցմանը $23,6 \pm 1,9$ մմոլ/լ-ից մինչև $16,5 \pm 1,2$ մմոլ/լ ից (դիաբետիկ հյուսվածքի գլյուկոզի քանակությունը առանց ԷՕՍ-ի և գլուտամինի ներարկման և ԷՕՍ-ի և գլուտամինի ներարկման պայմաններում):

Խաչատրյան Նարինեն իր ատենախոսության շրջանակներում առաջին անգամ ներկայացրել է ԳԱԿԹ-ի գոյացման նոր ուղին ասպարագինից:

Կիրառելով մի շարք մեկը մյուսին հաջորդող մեթոդներ հանգել է այն եզրակացության, որ ասպարագինը կարող է հիմք հանդիսանալ գլուտամինաթթվի գոյացման համար, իսկ վերջինս վերափոխվել՝ հանդիսանալով հիմնային մոլեկուլ ԳԱԿԹ-ի գոյավման համար:

Վերջին գրականության (2021 թ.) տպագրություններից հայտնի է դարձել, որ մի շարք իմունային մոլեկուլներ ունակ են իրենց մակերեսի վրա սինթեզել A և/կամ B տարատեսակի ԳԱԿԹ-ի կլանիչներ (GABA_A-Rs and/or GABA_B-Rs). ԳԱԲՄ-ով բուժումն ունի ընթացքում, ակտիվացնելով կլանիչները արգելակվում է առաջին տիպի դիաբետի

գարգացումը փորձարարական առնետների մոտ, ինչպես նաև կանխարգելվում է բազմակի սկլերոզի, ռևմատոիդ արտրիտի, COVID-19 հիվանդության գարգացումը:

Հատկանշական է, որ լեզոգաբերանի, այս ռեցեպտորների ագոնիստի կիրառումը ժամանակավորապես վերականգնում է նորմոգլիկեմիան առնետների մոտ:

Պետք է նշել, որ այդ դրական ազդեցությունը ավելի զգալի է, երբ լեզոգաբերանը կիրառվում է պրոինսուլինի իմունիզացմամբ կամ ցածր դեղաչափի հակա-CD3 հետ հիպերգլիկեմիկ առնետների մոտ (Tian, Middleton et al. 2021):

Այս նոր տվյալները համահունչ են Նարինեի աստենախոսության եզրակացությունների հետ:

Մեկ այլ աշխատանքի ընթացքում ստրեպտոզոոցինային մոդելների կիրառման պայմաններում, ցույց է տրվել, որ երկրորդ տիպի փորձարարական դիաբերի առաջացման պայմաններում, ԳԱԿԹ-ի կիրառումը հանգեցնում է ինսուլինային տոլերանտության նվազմանը ենթադրաբար GLUT4 տրանսպորտային համակարգի աշխատանքը խթանելով, ինչպես նաև բարձրացնելով IRS1 և Akt գենային էքսպրեսիան (Rezazadeh, Sharifi et al. 2021):

Հայտնի է, որ այս կոդյակների տեսքով տեղակայված բջիջները ունակ են սահմանափակ քանակությամբ վերականգնվել, առավել ևս մարդու օրգանիզմում: Հիմնական կլինիկայում կիրառելի դեղերը կանխարգելում են այս բջիջների ապոպտոտիկ կամ նեկրոտիկ մահը, կամ պաշտպանում են վերջիններս օքսիդատիվ սթրեսից, կարգավորում են հիպերգլիկեմիան ազդելով նաև բորբոքային գործընթացների վրա:

Ցույց է տրվել, որ մի քանի դեղամիջոցների կիրառումը կարող է խթանել բետա-բջիջների պրոլիֆերացիան, ինչպես նաև դիֆերենցիացիան: Այդ նութերի թվին են պատկանում ԳԱԿԹ-ը, ինչպես նաև գլյուկագոնատիպ պեպտիդ 1-ը: Ենթաստամոքսային բջիջները կամ վերջիններիս ցողունային նախատեսակները կարող են ակտիվացման ենթարկվել մի շարք գործոնների ազդեցության, ինչպես նաև պայամանների առկայության ժամանակ: Արտեմիզինը, ինչպես նաև ԳԱԿԹ-ն, համաձայն ուսումնասիրությունների, ունակ են ալֆա տարատեսակից վերափոխել բջիջները բետա տարատեսակի, սակայն գոյություն ունեն այդ հարցի շուրջ այլ քննարկումներ (Wang, Tao et al. 2021):

Հաճվի առնելով ներկայացված արդի գրականության տվյալները, կարելի է հանգել այն եզրակացությանը, Խաչատրյան Նարինեի աշխատանքը խոստումնալի ապագա ունի և կարող է հանդիսանալ հիմք ապագա հայտնագործությունների:

Սակայն, պետք է նձել, որ փորձերի ծրագրավորման հետ կապված առկա է մեկ հարց:

Մի շարք փորձարկումների ժամանակ ընդհանուր փորձարարական զանգվածին հեղինակը ավելացրել է այս կամ այն ամինաթթու կամ ամիդը, որից հետո գնայատել ոչ

միայն գոյացած պրոդուկտների քանակությունները այլ նաև ի սկզբանե ավելացված ամինաթթվի կամ ամիդի քանակությունը, օրինակ գլուտամինաթթվի:

Ցանկալի է նաև, որ ատենախոսը ապագայում՝ հնարավորության պայմաններում ընտրի նաև ամինաթթուների որոշման արդի մեթոդներ:

Ատենախոսությունը գրված է պատշաճ, այն ամբողջական է և ներկայացված է ընթեռների կերպով:

Աշխատանքը «Նյարդաքիմիայի» գիտական բնագավառում ԳԱԿԹ-ի սինթեզի նոր ուղու վրա է մատնանշում: Այն ապագայում կարող է ունենալ կարևորագույն նշանակություն կլինիկայում դիաբետի բուժման համար՝ ենթադրելով ԳԱԿԹ-ի մակարդակի վրա ազդող նոր ամիդների կիրառումը, որպես դեղամիջոցներ, դեղեր:

Ատենախոսությունը ամբողջապես բավարարում է ՀՀ-ում գիտական աստիճանաշնորհման կանոնակարգի և 7, 10-14 կետերով թեկնածուական ատենախոսություններին ներկայացվող պահանջներին: Նարինե Խաչատրյանը արժանի է կենսաբանական գիտությունների թեկնածուի աստիճանին Գ.00.04 – «Կենսաքիմիա» մասնագիտությամբ:

Հղումներ

Blair, M. (2016). "Diabetes Mellitus Review." Urol Nurs **36(1)**: 27-36.

Gudelsky, G. A., J. A. Apud, C. Masotto, V. Locatelli, D. Cocchi, G. Racagni and E. E. Müller (1983). "Ethanolamine-O-sulfate enhances gamma-aminobutyric acid secretion into hypophysial portal blood and lowers serum prolactin concentrations." Neuroendocrinology **37(5)**: 397-399.

Rezazadeh, H., M. R. Sharifi, M. Sharifi and S. Nepton (2021). "Gamma-aminobutyric acid attenuates insulin resistance in type 2 diabetic patients and reduces the risk of insulin resistance in their offspring" Biomed Pharmacother **138**: 111440.

Tian, J., J. Middleton, V. S. Lee and e. all. (2021). "GABA B-Receptor Agonist-Based Immunotherapy for Type 1 Diabetes in NOD Mice." Biomedicines **9(1)**.


Wang, K.-L., M. Tao, T. j. Wei and R. Wei (2021). "Pancreatic β cell regeneration induced by clinical and preclinical agents." World J Stem Cells **13(1)**: 64-77.

ՀՀ ԳԱԱ, Հր. Բունիաթյանի անվան

կենսաքիմիայի

Ինստիտուտի ավագ գիտ. աշխատող

Կ.գ.թ. Ք.Է. Դանիելյան

 02.04.2021թ.

ՀՀ ԳԱԱ, Հր. Բունիաթյանի անվան

կենսաքիմիայի

Ինստիտուտի ավագ գիտ. աշխատող,

գիտ քարտուղար կ.գ.թ. Հ.Լ. Հայրապետյան

