



Հաստատում եմ՝

Խաչատուր Արուստյանի անվան հայկական պետական մանկավարժական համալսարանի ռեկտոր, Խ.Գ.Պ., պրոֆեսոր Ս. Ռ. Գևորգյան

«19» սեպտեմբերի, 2022թ.

### ԱՌԱՋԱՏԱՐ ԿԱԶՄԱԿԵՐՊՈՒԹՅԱՆ ԿԱՐԾԻՔ

Լուսինե Մառլենի Խաչատրյանի «Պարկինսոնի հիվանդության մոդելի վրա միջինասիական կոբրայի թույնի և մելանինի պաշտպանիչ ազդեցության պայմաններում սև նյութի նեյրոնների սինապսային պրոցեսները կորտիկոնիգրալ պրոյեկցիայում» թեմայով Գ.00.09 - «Մարդու և կենդանիների ֆիզիոլոգիա» մասնագիտությամբ կենսաբանական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի հայցմանը ներկայացված առենախոսության վերաբերյալ

### ԹԵՄԱՅԻ ԱՐԴԻԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆԸ

Պարկինսոնի հիվանդությունը (ՊՀ) ամբողջ աշխարհում հանդիսանում է կենսաբժշկական գիտությունների ամենահրատապ հարցերից մեկը: Այն կենտրոնական նյարդային համակարգի շարժողական գործառույթը խաթարող նեյրոդեգեներատիվ խանգարում է, որի գլխավոր ախտաբանական բնութագրիչը հիմքային հանգույցների գերակտիվությամբ պայմանավորված դոֆամիներգիկ ուղու վնասումն է՝ մասնավորապես սև նյութի կոմպակտ հատվածի դոֆամին արտազատող նեյրոնների քայքայումը:

Հիվանդությունը բնութագրվում է որպես նյարդամեղիատորի մշակման արատ: Դոֆամիներգիկ նյարդաբջիջների կենսունակության աստիճանական նվազումը, հետզհետե զարգացող դեգեներացիան, հիմնականում դրսևորվում է էքստրապիրամիդային և վիսցերալ նյարդային համակարգի մաս կազմող բաժիններում: Ի տարբերություն տիպիկ շարժողական համախտանիշների, Պարկինսոնի հիվանդությունը բնութագրվում է սև նյութի կոմպակտ կամ ցանցանման հատվածի դոֆամիներգիկ նեյրոններում Լյուի մարմիններով՝ դրանց շարժողական կապերի քայքայմամբ, ստրիատումում դոֆամինի հետագա անհետացումով և մնացած նեյրոնների դիստրոֆիկ փոփոխություններով, ընդ որում

նեյրոդեգեներացիան շարունակվում է ցրված ախտաբանական պրոցեսների տեսքով, որոնք աստիճանաբար ընդգրկում են այլ կառուցվածքային գոյացություններ (Меликсетян И.Б. 2007., Zhong P et al., 2017): Սև նյութի (SN)-ի նեյրոնների պրոեկցիաները ձևավորում են նիգրոստրիատալ համակարգ, որի արդյունքում ապահովվող SN- ստրիատում կապը մասնակցում է առավելապես շարժողական ֆունկցիաների կարգավորմանը: Նիգրոստրիատալ տրակտի դեգեներացիան և հիմքային կորիզների գործառույթների խաթարումը արդյունք են SN-ից ստրիոպալիդար համակարգ փոխանցվող դրոման խանգարումների (Brooks D.J. 2004) և հիվանդության շարժողական ախտանիշների առաջացման: Միաժամանակ ՊՀ ժամանակ նիգրոստրիատալ դոպամիներգիկ նեյրոնների դեգեներացիայի արդյունքում դիտվող ենթակեղևային կառույցների փոփոխությունները, իրենց հերթին հանգեցնում են առաջնային շարժիչ կեղևի պլաստիկ փոփոխությունների՝ նրանում ընթացող ֆունկցիոնալ ապակազմավորման գործընթացներով (Chen R., 2013): Նեյրոդեգեներացիայի զարգացման մեջ կորտիկոնիգրալ պրոյեկցիայի ներգրավվածությունը հիվանդության զարգացման վաղ փուլերում ունի խիստ կարևոր նշանակություն: Հիվանդների մոտ, ինչպես նաև կենդանիների մոդելներում դիտվել են առաջնային շարժիչ կեղևի (M1) ֆունկցիոնալ ազդեցության բազմաթիվ ասպեկտների խանգարումներ, ընդ որում ենթադրվում է, որ դոֆամինի քայքայման ազդեցությամբ M1-ում դիտվում է նյութափոխանականության խանգարումներ, նվազում միջնեյրոնային ակտիվությունը և որպես հետևանք խանգարվում ներկեղևային արգելակման գործընթացները ( Christopher B. 2013):

Հարկ է նշել, որ սև նյութի դոֆամիներգիկ նեյրոնների մահը սկսվում է օբսիդատիվ սթրեսի աղբյուրներ հանդիսացող գործընթացների պատճառով, որը հանգեցնում է փոխհատուցման մեխանիզմների խաթարմանը, զարգացնելով նաև ոչ շարժողական գործառույթների ախտահարումներ՝ քնի, կոզնիտիվ, հուզազգայական և վարքագծային խանգարումներ:

Համաձայն վերջին տարիների գիտական ձեռքբերումների, ներկայումս ՊՀ արդյունավետ նյարդապաշտպան միջոցներ հայտնաբերված չեն, հետևաբար այս անբուժելի հիվանդության բուժման արդյունավետ դեղամիջոցների հայտնաբերման հետազոտությունները, ինչպես նաև դոֆամիներգիկ նյարդաբջիջների մահը

դանդադեցնող և ոչ դոֆամիներգիկ ախտանիշների առաջընթացի վերացմանն ուղղված թերապիան շարունակում են մնալ խիստ արդիական:

## ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ՆՊԱՏԱԿԸ ԵՎ ԽՆԴԻՐՆԵՐԸ

Ներկայացվող հետազոտության նպատակն է հանդիսացել ուսումնասիրել գլխուղեղի առաջնային շարժիչ կեղևի ներգրավվածության աստիճանը Պարկինսոնի հիվանդության մոդելում, մասնավորապես՝ գնահատել առաջնային շարժիչ կեղևի կորտիկոնկգրալ կապի համեմատական բնութագիրը սև նյութի կոմպակտ և ռետիկուլյար բաժինների հետ, ինչպես նաև բացահայտել բակտերիալ մելանինի(FU) և միջինասիական կոբբայի թույնի (NNO) ազդեցության արդյունավետությունը Պարկինսոնի հիվանդության մոդելում:

### Նպատակի իրականացման համար դրվել են հետևյալ խնդիրները

1) Գնահատել առաջնային շարժիչ կեղևի (M1) բարձր հաճախականության (100Հց/վրկ) խթանման ազդեցությունը SNc և SNr մեկական նյարդաբջջիջների իմպուլսային ակտիվության դրդիչ և արգելակիչ գործընթացների համեմատական արտահայտվածության վրա չեզոք առնետների մոտ:

2) Ուսումնասիրել առաջնային շարժիչ կեղևի (M1) բարձր հաճախականության (100Հց/վրկ) խթանման ազդեցությունը SNc և SNr մեկական նյարդաբջջիջների իմպուլսային ակտիվության դրդիչ և արգելակիչ գործընթացների համեմատական արտահայտվածության վրա Պարկինսոնի ռոտենոնային մոդելում:

3) Ուսումնասիրել առաջնային շարժիչ կեղևի (M1) բարձր հաճախականության (100Հց/վրկ) խթանման ազդեցությունը SNc և SNr մեկական նյարդաբջջիջների իմպուլսային ակտիվության դրդիչ և արգելակիչ գործընթացների համեմատական արտահայտվածության վրա Պարկինսոնի ռոտենոնային մոդելում, բակտերիալ մելանինի կիառմամբ:

4) Գնահատել առաջնային շարժիչ կեղևի (M1) բարձր հաճախականության (100Հց/վրկ) խթանման ազդեցությունը SNc և SNr մեկական նյարդաբջիջների իմպուլսային ակտիվության դրդիչ և արգելակիչ գործընթացների համեմատական արտահայտվածության վրա Պարկինսոնի ռոտենոնային մոդելում, միջինասիական կոբրայի թույնի կիրառմամբ:

### Ատենախոսության գիտամեթոդական մակարդակը

Աշխատանքը կատարված է ժամանակակից գիտա-տեսական բարձր մակարդակով: Հետազոտությունները կատարվել են մի քանի ուղղություններով: Էլեկտրաֆիզիոլոգիական հետազոտությունները իրականացվել են ստերիոտաքսիկ ապարատում՝ սպիտակ ոչ գծային արու սպիտակ առնենտների վրա: Առաջնային շարժիչ կեղևի (M1) բարձր հաճախականության (100Հց/վրկ) խթանման ազդեցությունը SNc (substantia nigra, pars compacta) և SNr (substantia nigra, pars reticulata) մեկական նյարդաբջիջների իմպուլսային ակտիվության դրդիչ և արգելակիչ գործընթացների վրա գրանցվել է նորմայում, ՊՀ մոդելում, ինչպես նաև նույն մոդելում բակտերիալ մելանինի և միջինասիական կոբրայի թույնի (NNO-Naja naja oxiana)) նյարդապաշտպան ազդեցության պայմաններում: Պարկինսոնի հիվանդության ռոտենոնային մոդելը համարվում է նյարդաքիմիական, իմունոհիստոքիմիական, վարքային և կոգնիտիվ դրսևորումների գնահատման հուսալի մոդել:

Համալիր իմունոմորֆոլոգիական արդյունքների հիման վրա հաստատվել է, որ ռոտենոնը ախտահարում է ոչ միայն SN-ի դոֆամիներգիկ նեյրոնների մարմիններն ու ելուստները՝ կուտակելով իրենց մարմիններում ալֆա-սինուկլեինը, այլ ձևավորում է նաև գլխուղեղի աջ և ձախ կիսագնդերի ստրիատումում ախտահարման տեղային օջախներ, որոնց մեջ ներգրավված են նիգրոստրիար համակարգի դոֆամինային նյարդաթելերը, ստրիատումի նեյրոնները, աստրոգլիայի բջիջները և գլխուղեղի անոթների միկրոցիրկուլյատոր հունը: Միտոքոնդրիալ դիսֆունկցիան և օքսիդատիվ սթրեսը հանդիսանում են ՊՀ ռոտենոնային մոդելի մեջ ներգրավված

պաթոֆիզիոլոգիական մեխանիզմներ: Նշված հանգամանքը ապացուցում է ՊՀ փորձարարական մոդելի արդիականությունը:

Առնետների հետազոտվող բջջային կառույցների մորֆոֆունկցիոնալ վիճակն ուսումնասիրելու համար օգտագործվել է  $Ca^{2+}$ -կախյալ թթու ֆոսֆատազի ակտիվության բացահայտման հիստոքիմիական մեթոդը:

Մեթոդաբանական մոտեցումը հիմնված է ներբջջային ֆոսֆոր պարունակող միացությունների բացահայտման վրա, որոնք առանցքային են նյութափոխանակային էներգետիկ գործընթացներում՝ ուղղված կենսական համակարգերի պահպանմանն ու ինքնավերարտադրմանը: Մեթոդը վերարտադրելի է, ադեկվատ և ընտրողաբար բացահայտում է թթու ֆոսֆատազը, որը նեյրոնների ակտիվության  $Ca^{2+}$ - կախյալ ամենակարևոր մարկերն է: Այս ամենը հանդիսանում է մեթոդի հուսալիության կարևոր չափանիշ և համեմատական առումով այն բարձր վերարտադրելիություն ունի ինչպես ինտակտ (նորմա), այնպես էլ պաթոլոգիական նյութի վրա: Այս մեթոդով ստացված մորֆոլոգիական պատկերը ունի մեծ տեղեկատվական նշանակություն և հնարավորություն է տալիս դատել ուսումնասիրվող կառուցվածքների նյութափոխանակության որոշակի կապերի և ուղեղի տարբեր բաժինների մորֆոհիստոքիմիական փոփոխությունների վերաբերյալ:

### Ատենախոսության գիտագործնական նշանակությունը

Արդի ժամանակաշրջանում արդյունավետ նյարդապրոտեկտորների համակողմանիորեն և լիարժեք ազդեցության մեխանիզմների բացահայտումը կհամալրի Պարկինսոնի հիվանդության, դրա զարգացման մեխանիզմների և կանխարգելման ուղիների վերաբերյալ պատկերացումները: Վերջիններս կարող են նաև համալրել Պարկինսոնի հիվանդության հետևանքով զարգացող ախտաբանական գործընթացները կանխարգելող միջոցների շարքը:

Հիվանդության տարածվածությունն ու հասարակական կարևորությունը կլինիկական նյարդաբանության շարքում, հիվանդության ախտորոշմանն ու բուժմանը վերաբերող հարցերը կդարձնեն առավել արդիական:

## Ստացված արդյունքների գնահատում և ընդհանրացում

Ատենախոսը հետևողականորեն լուծել է մի շարք հարցեր, որոնք կազմում են հետազոտված նյութի գիտական նորույթը.

1. ՊՀ մոդելի վրա SNc նեյրոնները կրել են դեգերենաստիվ փոփոխություններ՝ գրանցված և՛ դրդող և՛ արգելակող էֆեկտների նվազումը, նախասինապթիկ և հետսինապթիկ ակտիվության հաճախականության բարձրացումը, վկայում է SNc-ին զուգընթաց՝ SNr-ում ընթացող նեյրոդեգեներացիայի մասին:

2. ՊՀ մոդելի վրա քակտերիալ մելանինի կրառմամբ, M1 կեղևի ԲՀԽ պայմաններում, SNc և SNr նեյրոններում դիտվել են ԲՄ պաշտպանիչ ազդեցությունը հավաստող փոփոխություններ՝

ա) SNc նեյրոններում հետսինապթիկ արգելակող էֆեկտների բարձրացումը ուղեկցվել է դրդող էֆեկտների ընդգծված նվազմամբ

բ) SNr նեյրոններում հետսինապթիկ արգելակող էֆեկտների բարձրացումը ի տարբերություն SNc-ի, չի ուղեկցվել դրդող էֆեկտների փոփոխությամբ

3. ՊՀ մոդելի վրա NNO կրառմամբ, M1 կեղևի ԲՀԽ պայմաններում, SNc և SNr նեյրոններում դիտվել են NNO պաշտպանիչ ազդեցությունը հավաստող փոփոխություններ՝

ա) SNc նեյրոններում հետսինապթիկ արգելակող էֆեկտների բարձրացումը ուղեկցվել է դրդող էֆեկտների ընդգծված նվազմամբ

բ) SNc նեյրոններում գրանցված հետսինապթիկ և՛ դրդող և՛ արգելակող էֆեկտների նվազել են:

## Ատենախոսության վերաբերյալ դիտողություններ և առաջարկներ

Ատենախոսության մեջ բերված բոլոր եզրակացությունները բխում են վիճակագրորեն մշակված արդյունքներից և իրենց հավաստիությամբ կասկած չեն հարուցում:

Ստացված գիտական տվյալների և աշխատության ձևակերպման վերաբերյալ սկզբունքային դիտողություններ չկան: Առկա են որոշակի տեխնիկական բնույթի վրիպումներ, որոնք բոլորովին չեն նսեմացնում կատարված աշխատանքի գիտագործնական նշանակությունը: Հետաքրքիր կլինեք հետագա հետազոտություններում հնարավորության դեպքում իրականացնել ԳԱԿԹ-ի՝ ԿՆՀ-ի գլխավոր արգելակիչ միջնորդանյութի, քանակության փոփոխության որոշում կամ գնահատում ՊՀ ռոտենոնային մոդելում:

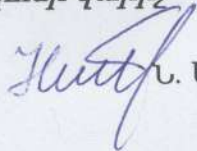
### Եզրակացություն

Լուսինե Մառլենի Խաչատրյանի “Պարկինսոնի հիվանդության մոդելի վրա միջինասիական կոբրայի թույնի և մելանինի պաշտպանիչ ազդեցության պայմաններում սև նյութի նեյրոնների սինապսային պրոցեսները կորտիկոնիգրալ պրոյեկցիայում” թեմայով կենսաբանական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի հայցման նպատակով ներկայացված ատենախոսությունը պլանավորված և առաջադրված խնդիրների սահմաններում լիարժեք իրականացված և ինքնուրույն հետազոտությունների արդյունք հանդիսացող գիտական աշխատանք է: Այն իր գիտական արժեքով, արդիականությամբ, ստացված տվյալների նորությամբ, տեսական ու գործնական նշանակությամբ լիովին համապատասխանում է թեկնածուական ատենախոսությունների համար ՀՀ ԲՈԿ-ի սահմանած պահանջներին, իսկ հեղինակն արժանի է կենսաբանական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի հայցմանը Գ.00.09 «Մարդու և կենդանիների ֆիզիոլոգիա» մասնագիտությամբ:

Ատենախոսությունը քննարկվել է Խաչատուր Աբովյանի անվան հայկական պետական մանկավարժական համալսարանի՝ Առաջին բուժօգնության, արտակարգ իրավիճակների և քաղաքաշտպանության ամբիոնի 2022 թ. սեպտեմբերի 3-ի թիվ 1 նիստում, մասնակցությամբ՝ ամբիոնի վարիչ՝ Ն. Ա. Սահակյան (Գ.00.09), կ.գ.դ., դոցենտ, Գ.Ք. Մուշեղյան (Գ.00.09), կ.գ.թ.դոցենտ., Մ.Ա. Իսաջանյան(00.00.04), կ.գ.թ., դոցենտ., Ա. Գ. Մարգարյան(ժղ 00.03., ժղ 00.17), բ.գ.թ., դոցենտ., Հ. Մ. Գրիգորյան (ժգ 0001), մ.գ.թ., դոցենտ:

*Խաչատուր Աբովյանի անվան Հայկական պետական մանկավարժական համալսարանի Առաջին բուժօգնության, արտակարգ իրավիճակների և քաղաքաշտպանության ամբիոնի վարիչ՝*

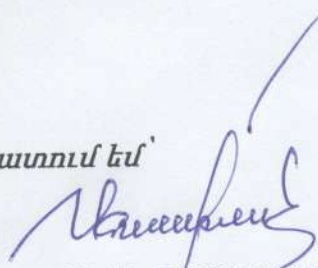
կենս.գիտ.դոկտ., դոցենտ՝

 Ն. Ա. ՍԱՀԱԿՅԱՆ

*Ն. Ա. Սահակյանի ստորագրությունը հաստատում եմ՝*

Խ. Աբովյանի անվան ՀՊՄՀ գիտքարտուղար,  
մանկավարժական գիտ. թեկնածու՝



  
Մ. Ս. ԻՍՊԻՐՅԱՆ