



Հայ Ռուսական (Սլավոնական) համալսարանի  
գիտական գոմվ պրոտեկտոր՝ վ.գ.ղ., ֆ.մ.գ.թ.,  
պրոֆեսոր՝ Ավետիսյան Պարգև Սերգեյի

**ԱՌԱՋԱՏԱՐ ԿԱԶՄԱԿԵՐՊՈՒԹՅԱՆ ԿԱՐԾԻՔ**

Գ.00.04 «Կենսաքիմիա» մասնագիտությամբ կենսաբանական գիտությունների դոկտորի գիտական աստիճանի հայցմանը ներկայացված Քրիստինե Էդգարի Դանիելյանի «ՆՈՐ ՄԻԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԿԱՆԽԱՐԳԵԼԻՉ ԵՎ ԲՈՒԺԻՉ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ՓՈՐՉԱՐԱՐԱԿԱՆ ԻՆՍՈՒԼՏԻ ՊԱՅՄԱՆՆԵՐՈՒՄ» թեմայով ատենախոսության վերաբերյալ:

Ատենախոսական աշխատանքը քննարկվել է և կարծիքը հաստատվել է Հայ Ռուսական (Սլավոնական) համալսարանի Բժշկական աստիճանի և դեղագիտության ինստիտուտի գիտխորհրդի նիստում (արձանագրություն թիվ 4, 06 դեկտեմբերի 2022 թ.): Նիստը նախագահում էր բժշկական կենսաքիմիայի և կենսատեխնոլոգիայի ամբիոնի վարիչ՝ կ.գ.թ. Ա. Հովհաննիսյանը, նիստի քարտուղար՝ կ.գ.թ. Մ. Ալիսայանը: Նիստին մասնակցում էին ԲԿԻԳ գիտխորհրդի անդամներ՝ կ.գ.թ. Ս. Գ. Տիրացույանը, կ.գ.ղ. Կ. Նազարյանը, կ.գ.թ. Մ. Հարությունյան, կ.գ.թ. Գ. Առաքելով, ք.գ.ղ. Գ. Դանագույան, ք.գ.ղ. Ա. Ենգոյան, ք.գ.թ. Ա. Գրիգորյան, կ.գ.թ. Ռ. Չաքարյան, հրավիրված մասնագետ կ.գ.ղ. Գ. Վարդանյան:

**Թեմայի արդիականությունը**

Ինսուլտը մնում է մահացության և կյանքի որակը վատթարացնող հիմնական պատճառներից մեկը (Benjamin, Virani et al. 2018): Այս հիվանդության բուժումը (թերապիան) էթիոլոգիայի ուսումնասիրության, ինչպես նաև նոր դեղամիջոցների հայտնագործման շնորհիվ ժամանակի ընթացքում ունեցել է մեծ առաջընթաց: Չնայած այս ձեռքբերումներին, կիրառվող դեղամիջոցներն ունեն կարճաժամկետ և բացասական կողմնակի ազդեցություններ, դեռևս չեն ստացվել ինսուլտը արտացոլող փորձարարական մոդելները ( Reis et al. 2017): Հետևաբար ժամանակի հրամայականն է նոր սերնդի դեղերի ստեղծումը և նոր բուժական մեթոդների մշակումը:

Ալտեպլազը ռեկոմբինանտ հյուսվածքային պլազմինոգենի ակտիվացուցիչ է (rt-PA), որը 1990-ականներին IVT-ի առաջին դրական փորձարկումներից ի վեր հաստատվել է

որպես ներերակային թրոմբոլիզի համար ընտրված դեղ (Group 1995): Հայաստանի Հանրապետությունում 2012 թվականից ի վեր ավտեպլազի կիրառումը զգալի նվազեցրել է ինսուլտով հիվանդների մահացելիքի տոկոսը: Մակայն վերջինիս կիրառելիությունը խիստ սահմանափակ է արյան հոսքում (3-4 րոպե) կարճ կյանքի տևողության, արյան զեղումներ առաջացնելու պատճառով: Այս արդյունավետ, բայց վտանգավոր դեղի կանխարգելիչ նպատակով կիրառվող տարատեսակները բացակայում են:

Առաջին անգամ ատենախոսը ներկայացրել է հյուսվածքային պլազմինոգեն ակտիվատորի նոր, պրոֆիլակտիկ նպատակներով կիրառելի տարատեսակների երեք ձևերը՝ արյան կարմիր գնդիկներ/հյուսվածքային, հակա CR1 հակամարմիններ/հյուսվածքային պլազմինոգեն կոնյուգատները, ինչպես նաև հակա PECAM հակամարմինների ծանր փոփոխական և թեթև շղթաների և ուրոկինազի թեթև շղթային կառույցները:

Ատենախոսը թիրախավորել է նաև այտուցի փուլը՝ առաջարկելով ավրումինի կիրառումը, որպես բարձր օնկոտիկ ճնշումը ապահովող միացություն: Որպես հակաապապտոզային միացություն առաջարկվել է Պրոլինով հարուստ պեպտիդ-1-ի կիրառությունը, որը առաջին անգամ հայտնաբերել և նույնականացրել է ակադեմիկոս Ա.Ա. Գալոյանը և համագործակիցները (Galoyan 1997). Ատենախոսի ներկայացված նորությունների ցանկը նաև ընդգրկում է նոր մեխանիզմ, որի համաձայն էֆեկտորների ազդեցության ներքո, կարելի է կարգավորել պուրինների և պիրիմիդին կարգավորիչ ֆերմենտների միջնորդությամբ նյութափոխանակության դերը բջիջների պրոլիֆերացիայի և վերականգնողական գործընթացներում: Ուսումնասիրված կարգավորիչ ֆերմենտների թվին են պատկանում քսանտինօքսիդոռեդուկտազը ( $X$ ), ֆոսֆոռիբոզիլպիրոֆոսֆատ սինթազ-1-ը ( $PS$ ): Աշխատանքում  $B$  վիտամինային կոմպլեքսի բաղադրային մասերը դիտարկվել են որպես ՔՕՌ-ի արգելակիչներ, որոնք ունակ են ներագդել բջջային պրոլիֆերացիայի վրա *in vitro*, ինչպես նաև *in vivo* ինսուլտի վերականգնողական փուլի վրա: Առաջին անգամ համաձայն ներկայացված տվյալների ապացուցվել է, որ պիրիդոքսինը հանդիսանում է ՔՕՌ-ի ուղղակի արգելակիչ:

Ատենախոսի աշխատանքի հիմնական նպատակը փորձարարական ինսուլտի բուժման համար նախատեսված նախադեղերի ստեղծումն է, ինչպես նաև վերջիններիս ազդեցության մեխանիզմների պարզաբանումը: Վերականգնողական մեխանիզմները ուսումնասիրելու նպատակով ատենախոսը անդրադարձել է պուրինների և պիրիմիդինների նյութափոխանակության որոշ մեխանիզմներին, հիմնական կարգավորող ֆերմենտներին և վերջիններիս վրա ներագդել էֆեկտորների ուսումնասիրությունը: Դիտարկվել են ՊՀՊ-1-ի նյարդախաշտպանիչ հատկությունների *in vitro* պայմաններում:

Հետինսուլտային այսուցի բուժման համար առաջարկվում է ատենախոսի կողմից  
ալբումինը, ինչպես նաև ալբումինային մասնիկները, որոնք կարող են նաև ծառայել որպես  
դեղերի կրիչներ: Աշխատանքի նպատակները ներառում են նաև փորձարարական ինսուլտի  
թրոմբոլիզիսի մեխանիզմների թիրախավորման, հյուսվածքային պլազմինոգեն  
ակտիվատորի և ուրոկինազի անվտանգ անալոգների ստեղծումը:

### **Ատենախոսության գիտամեթոդական մակարդակը**

Ատենախոսության մեջ ներառված են 46 մեթոդներ. կենսաքիմիական, մոլեկուլյար  
կենսաբանական, դեղագիտական, հիստոքիմիական, ինսուլտի մոդելավորման զանազան  
մեթոդներ, ներկայացված են աշխատանքներ 51Cr և 125 I հետ, Ֆիբրինոլիզի մեթոդներ,  
մանրադիտակով պատկերման և այլն:

### **Ստացված փաստերի և եզրակացությունների գնահատականը:**

Փորձարարական մեծածավալ աշխատանքի արդյունքները հեղինակը ներկայացրել է  
30 եզրակացության ձևով, որոնք հիմնականում ներկայացնում են ստացված արդյունքները,  
սակայն ցանկալի կլիներ ներկայացնել վերլուծական եզրահանգումներ:

### **Հետազոտության գիտական նորույթը**

Հետազոտական գիտական նորույթի վերաբերյալ ոչ լիարժեք պատկերացում է  
առաջանում ատենախոսական աշխատանքում ներկայացված նյութերից: Գրական  
ակնարկում մեծամասամբ ներկայացված են մի քանի տասնյակ տարիների վաղեմության  
գիտական հղումներ:

### **Հետազոտության գիտագործնական նշանակությունը**

Բոլոր նախադեղերը, ներկայացված աշխատանքում, հանդիսանում են պոտենցիալ  
դեղեր ինսուլտի, սրտամկանի ինֆարկտի, պերիֆերալ անոթային թրոմբոզների բուժման  
համար:

### **Սեղմագրի համապատասխանությունն ատենախոսության հիմնական դրույթներին:**

Հեղինակն ունի 25 տպագրված աշխատանք, որոնք հրատարակվել են տեղական և  
արտասահմանյան գիտական ամսագրերում: Տպագրված գիտական աշխատանքներն  
արտացոլում են ատենախոսության հիմնական դրույթները: Սեղմագիրը  
համապատասխանում է ատենախոսության բովանդակությանը:

## **Ատենախոսության վերաբերյալ դիտողություններ և առաջարկներ**

Քրիստինե Դանիելյանի ատենախոսական աշխատանքի վերաբերյալ կան մի շարք սկզբունքային դիտողություններ՝ աշխատանքի վերնագրի, մեթոդական մասի, նկարների և աղյուսակների վերնագրերի և եզրակացությունների ձևակերպման վերաբերյալ դիտվել է որոշ հղումների անհամապատասխանություն հիմնական տեքստի հետ: Գրական ակնարկում մեծամասամբ ներկայացված են մի քանի տասնյակ տարիների վաղեմության գիտական հղումներ, բովանդակության հետ կապված կան կոնցեպտուալ հարցեր: Մասնավորապես՝

1. վերնագրում նշված նոր միացություններ հասկացությունը շատ լայն է, և չի արտացոլում ուսումնասիրության առարկա հանդիսացող միջությունները
2. 2.15 կետում ներկայացված է անհասկանալի մեթոդական նկարագրություն, բացակա նկարի, կամ աղյուսակի տողերի /գծերի վրա հղելով
3. մեթոդների հղումները բացակայում են /2.36; 2.38; 2.39; 2.44/, կամ չեն համապատասխանում բովանդակությանը, օրինակ, 2.37 և հղումը՝ 509
4. փորձարարական սխեմաների դիզայնի բացահայտ խախտումներ են նկատվում, օրինակ՝ 2.9 կետ, մարդու շինուկային ալբումինը /Ֆիզիոլոգիական pH-ը բերվել է նատրիումի բիկարբոնատով և/կամ նատրիումի հիդրօքսիդով և կայունացվել նատրիումի ացետիլտրիպտոֆանատով և նատրիումի կապրիլատով/ ներարկել են առնետներին, ինտակտ ստուգիչ խումբ չկա, իսկ ստուգիչ միայն ֆիզիոլոգիական լուծույթ են ներարկել: Իրականացվել է միայն մեկ կոնցենտրացիայի տիրույթում և ինչու են ՄՇԱ ներարկել առնետներին, հաշվի չառնելով իմունային ռեակցիաները
5. Ղրղինով հարուստ պեպտիդ-1-ի առաջնային կառուցվածքը ներկայացված չի, գրականության մեջ նույն անվանումով հայտնի է նաև բուսական պեպտիդ
6. 2.40 ստացվել են ալբումինի (տեսակային պատկանելիությունը անհայտ) նանոմասնիկներ առանց ֆիզիկական բնութագրիչների, որոնք կարևոր են նանոմասնիկների համար
7. առաջնային հետազոտական մոդել հանդիսացել են Sprague-Dawley առնետները, այնուհետև փորձարարական զգալի աշխատանքներ տարվել են մկների վրա, բացատրություն այս անցումների միջև չկա
8. Աշխատանքում ներկայացված չեն կենդանիների հետ միջամտություններ, աֆտանագիա իրականացնելու էթիկայի հանձնաժողովի որոշումներ, և կամ որ երկրի “ARRIVE” ուղեցույցերի համաձայն են իրականացվել այդ փորձարարական աշխատանքները
9. PRPP արդյո՞ք բուժական ազդեցություն ունի

10. Աշխատանքում բերված են, մեր կարծիքով, չափազանց շատ եզրակացություններ, որն է նրանցից ամենակարևորը
11. Եզրակացության 24-ում քննարկվում է վիտամիններ թիամինի, ռիբոֆլավինի, պիրիդոքսինի, նիկոտինամիդի ազդեցությունը, արդյոք չի կարևորում B խմբի այլ վիտամինների, մասնավորապես, ֆոլաթթվի և կոբալամինի ուսումնասիրությունը, հատկապես որ քննարկվում են քիչների աճի և տարբերակման գործընթացները և ազդեցությունը նյարդային համակարգի վրա
12. Եզրակացություններ 22-23-ում, ո՞րն է պիրիդոքսին-ալոպուրինոլ համալիրի ազդեցության մեխանիզմը
13. Եզրակացություն 29-ում համարվում է, որ PRPP-սինթազայի ակտիվացումը և քսանտին օքսիդազի արգելակումը նպաստում են ինսուլտից հետո վերականգնմանը: Քսանտին օքսիդազի արգելակումը հանգեցնում է միզաթթվի նվազմանը, սակայն PRPP սինթազայի ակտիվության աճը կհանգեցնի միզաթթվի գերարտադրությանը ինչպես *de novo*, այնպես էլ *salvage* ուղղով, որն էլ, իր հերթին կբերի նրանց կատաբոլիզմի ակտիվացմանը, արդյո՞ք այստեղ հակասություն չկա
14. Ձեր որոշ ուսումնասիրություններում օքսիդատիվ սթրեսը նույնացվում է ինսուլտի հետ, որքանո՞վ է դա ընդունելի, հաշվի առնելով, որ թթվածնի ազդեցիվ ձևերի ակտիվացմամբ ուղեկցվում են բազմաթիվ պաթոլոգիական պայմաններ

### Եզրակացություն

Քրիստինե Էդգարի Դանիելյանի «ՆՈՐ ՄԻԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԿԱՆԵԱՐԳԵԼԻԶ ԵՎ ԲՈՒԺԻԶ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ՓՈՐՁԱՐԱՐԱԿԱՆ ԻՆՍՈՒԼՏԻ ՊԱՅՄԱՆՆԵՐՈՒՄ» թեմայով ատենախոսության վերաբերյալ առկա դիտողությունները հաշվի առնելով, և հեղինակի կողմից շտկելու պարագայում այն կարող է համապատասխանել ՀՀ-ում գիտական աստիճանաշնորհման կանոնակարգի 8-րդ կետով դրկտորական ատենախոսություններին ներկայացվող պահանջներին

կ.գ.դ., պրոֆեսոր՝  
 կ.գ.թ., դոցենտ՝  
 կ.գ.թ., դոցենտ՝  
 Նիստի քարտուղար՝

Վարդանյան Գ.Ս.  
 Հովհաննիսյան Ա.Ա.  
 Տիրացույան Ս.Գ.  
 Ալիսազյան Մ.

Հաստատում եմ՝ 09.12.2022 թ.

Հայ Ռուսական (Մլավոնական) համալսարանի  
 գիտական քարտուղար Բ.Գ.Թ.



Ռ.Ս. Կասաբարովա