

ՊԱՇՏՈՆԱԿԱՆ ԸՆԴԴԻՄԱԽՈՍԻ ԿԱՐԾԻՔ
ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԶԳԱՅԻՆ
ԱԿԱԴԵՄԻԱ

Հր. ԲՈՒՆԻԱԹՅԱՆԻ ԱՆՎԱՆ ԿԵՆՍԱԶԹԻՄԻԱՅԻ ԻՆՍՏԻՏՈՒՏԻ ԳԻՏԱԿԱՆ
ԱՇԽԱՏՈՂ՝

ՔՐԻՍՏԻՆԵ ԷԴԳԱՐԻ ԴԱՆԻԵԼՅԱՆԻ

ՆՈՐ ՄԻԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԿԱՆԽԱՐԳԵԼԻՉ և ԲՈՒԺԻՉ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ
ՓՈՐՁԱՐԱՐԱԿԱՆ ԻՆՍՈՒԼՏԻ ՊԱՅՄԱՆՆԵՐՈՒՄ

**Գ. 00.04-«ԿԵՆՍԱԶԹԻՄԻԱ» մասնագիտությամբ կենսաբանական գիտությունների
դոկտորի գիտական աստիճանի հայցման ատենախոսության վերաբերյալ**

Քրիստինե Դանիելյանի դոկտորական ատենախոսությունը վերաբերում է փորձարարական ինսուլտին և այս եիվանդության համըյա բոլոր զարգացման փուլերի բուժմանը:

Աշխատանքը ներկայացված է 228 էջերի սահմաններում, պաշունակում է 53 նկար և 4 աղյուսակ: Բաղկացած է հիմնական «Ներածություն», «Փորձարարական նյութեր և սարքավարումներ», «Փորձարարական տվյալներ և վերջիններիս քննարկումը», «Մեղմ աշխատանքի ամփոփում», «Եզրակացություններ», «Հղումներ» բաժիններից:

Քրիստինե Է Դանիելյանի ատենախոսական աշխատանքի նպատակն հանդիսացել է.

1. Հետազոտել պուրինի և պիրիմիդինի նյութափոխանակության ընտրված կարգավորող ֆերմենտների դերակատարությունը փորձարարական ինսուլտի պայմաններում:
2. Սահմանել ընտրված պուրինների և պիրիմիդինների կարգավորել ֆերմենտների էֆեկտորների առկայությունը և ազդեցության օրինաչափությունները:
3. Ուսումնասիրել նյարթապաշտպանիչ մի շարք միացությունների ազդեցությունը ինսուլտի պայմաններում, մասնավորապես՝ դիտարկել ՊՀՊ-1-ի (պրոլինով հարուստ պեպտիդ) ունակությունները in vitro նեյրոպաշտպանության գործընթացներում, դիտարկել վիտամին B կոմպլեքսի բաղադրյալ մասերի նյարդապաշտպանիչ հատկությունները՝ հիմնվելով ներջիններիս հակաօքսիդանտային հատկությունների վրա:

4. Գնահատել ալբումինի ուղեղի այտուցի առաջացումը կանխող հասկոթյունները in vivo:
5. Գնահատել ալբումինի մասնիկների հասկոթյունները՝ որպես դեղամիջոցների կրողներ:
6. Ուսումնասիրել և ստեղծել թրոմբոլիտիկների նոր անվնաս ածանցյալները՝ ա. գտնել էրիտրոցիտ/հյուսվածքային պլազմինոգեն ակտիվատոր անվտանգ դեղաձևերը, որոնք կօգտագործվեն փորձարարական ինսուլտի պարամետրերում
7. Գնահատել հակա-թրոմբոցիտային էնդոթելային բջիջների կաչման մոլեկուլ/ուրոկինազային ձևակերպումների արդյունավետությունը փորձնական ինսուլտի պայմաններում:

Ինսուլտով պայմանավորված էնկրոզի հետևանքով վնասվում են նյարդաբջիջների մեմբրանները, ուռչում են օրգանելներն, բջիջների բաղադրությունը արտահոսում է դեպի արտաբջջային տարածք (Broughton, Reutens et al. 2009), ինչի հետևանքով նյարդային բջիջները կորցնում են իրենց ֆունկցիոնալ ակտիվությունը: Ինսուլտով պայմանավորված հիմնական հետևանքներն են բորբոքումը, էներգիայի կորուստը, հոմեոստազի խանգառումը, ացիդոզը, ներբջջային կալցիումի մակարդակի բարձրացումը, էքսիտոտոքսիկությունը, ազատ ռադիկալներով միջնորդավորված թունավորումը, ցիտոկիններով միջնորդավորված ցիտոտոքսիկությունը, կոմպլիմենտի ակտիվացումը, հեմատոէնցեֆալիկ պատենշի ամբողջականության խանգարումը, գլիալ բջիջների ակտիվացումը, օքսիդատիվ սթրեսը և լեյկոցիտների ինֆիլտրացիան դեպի զլծուղեղ (Qureshi, Ali et al. 2003, Wang, Fields et al. 2007, Suh, Shin et al. 2008, Gelderblom, Leypoldt et al. 2009, Woodru, Thundyil et al. 2011):

Համաձայն վերջին ուսումնասիրության տվյալների ֆոսֆատների ցածր քանակությունը ինսուլտով հիվանդ պացիենտների արյան մեջ վկայում է ինսուլտով պայմանավորված բարդացումների մասին (Jiaokun, Jiahuan et al. 2022):

Քրիստինե Դանիելյանի աշխատանքում մանրակրկիտ ներկայացված է այն մեխանիզմը, որոնցով կարող է պայմանավորված լինել վերոնշյալ փաստը՝ այսինքն ֆոսֆատների անբավարար քանակությունը և այդ ցուցանիշի ազդեցությունը ինսուլտի զարգացման գործընթացի վրա:

Համաձայն ներկայացված մեխանիզմի, ինսուլինից հետո պուրինների և պիրիմիդինների սինթեզի համար պատասխանատու ֆերմենտ՝ ֆոսֆոռիբոզիլ-պիրոֆասֆատսինթազ-1-ը ակտիվանում է ֆոսֆատներով և պատասխանատու է պուրինների և պիրիմիդինների սինթեզի համար: Այս կարգավորող և կարգավորվող ֆերմենտի աշխատանքով պայմանավորված է նոր բջիջների սինթեզը կամ գոյացումը, այսինքն ռեգեներատիվ գործընթացների խթանումը:

Ազատ ռադիկալներով միջնորդավորված թունավորման ինսուլինի փուլի բուժման համար Զ. Դանիելյանը առաջարկում է պիրիդոքսինի կամ վիտամին B 6-ի կիրառումը:

Առաջին անգամ Զ. Դանիելյանի աշխատանքներում ցույց է տրվել, որ վիտամին B 6-ը կարող է ուղղակիորեն արգելակել քսանտինօքսիդոռեդուկտազի ակտիվությունը, որի պրոդուկտ է հանդիսանում ջրածնի պերօքսիդը: Հայտնի է, որ այս միացությունը հանդիսանում է անկայուն միացություն և հանդիսանում է ազատ թթվածնի ռադիկալների գոյացման աղբյուր: Վերոնշյալից հետևում է, որ վիտամին B 6-ի կիրառումը կարող է հանդիսանալ բուժման մեթոդ ինսուլինից հետո:

Նշեն, որ հիվանդանոցներում ինսուլինից հետո կիրառում են այս վիտամինը, սակայն վերջինիս հակաօքսիդային մեխանիզմը պարզաբանվել է առաջին անգամ Զ. Դանիելյանի կողմից:

Զ. Դանիելյանի աշխատանքում նաև ներկայացված են տվյալներ իշեմիկ այտուցի բուժման վերաբերյալ: Ներկայացված են այբումինով, ինչպես նաև այբումային մասնիկների կիրառմամբ բուժման տվյալները փորձարարական ինսուլինի պայմաններում: Համաձայն տվյալների այբումինը կանխարգելում է այտուցի գոյացումը, որը կլինիկական պայմաններում կարող է ճնշել առողջ գլխուղեղային հյուսվածքները և առաջացնել երկրորդային իշեմիկ հատվածներ:

Որպես նյարդապաշտպանիչ միացություն փորձարկումների ընթացքում կիրառվել է ակադեմիկ Ա Ա Գսպոյանի կողմից առաջաին անգամ ստացված պրոլինով հարուստ պեպտիդ-1-ը: Աշխատանքում ցույց է տրվել, որ այս պեպտիդը կանխարգելում է դեղաչափ-կախյալ եղենակով ստաուրոսպորինով միջնորդված բջջային ապոպտոզը :

Մեկ այլ աշխատանքի կարևորագույն մաս է կազմում տրոմբոլիտիկների կիրառումը: Ք Դանիելյանի գիտական նպատակն հանդիսացել է նոր, անվտանգ տրոմբոլիտիկների կիրառումը, որոնք ունակ կլինեն քայքայել մակարդուկը, բայց չեն ցուցաբերի կողմնակի բացասական ազդեցություն, ինչը բնորոշ է պլազմինոգեն ակտիվատորներին:

Ստացվել են 3 սերունդների միացություններ:

Առաջին սերնդին պատկանում են պլասմինոգեն ակտիվատորի հետ կապված արյան կարմիր գնդիկները: Համաձայն Ք Դանիելյանի՝ պլասմինոգեն ակտիվատորը, որը կապվում է կարմիր արյան գնդիկների գլիկոկալիքսի հետ պաշտպանված է ֆերմենտի արգելակիչներից, որոնց թվին են պատկանում PAI-1, ինչպես նաև PAI-2-ը: Ավելին, էրիտրոցիտները անորճերում տեղաշարժվում են կենտրոնական դիրքում, ասինքն փոխազդեցության մեջ չեն մտնում անոթների պատերի հետ: Այսպիսի դեղով պատված էրիտրոցիտները կարող են ընդգրկվել նոր գոյացող մակարդուկի մեջ և ֆիրրինի հետ սերտ շփման պատճառով, լիզինի ենթարկեն վերջինս:

Սակայն համաձայն Ք Դանիելյանի կլինիկական պայմաններում հնարավոր չէ հիվանդներից վերցնել արյուն, մեծ արագությամբ կովալենտ կապերով միացնել պլազմինոգեն ակտիվատորները արյան կարմիր գնդիկների հետ և հետ ներարկել պացիենտին:

Այդ իսկ պատճառով կիրառվել է այլ մոտեցում. պլազմինոգեն ակտիվատորը կապվել է հակա CR-1 կոմպլիմենտ կախյալ հակամարմինների հետ, որոնք ներարկելուց հետո թիրախավորված կապվել են արյան կարմիր գնդիկների CR-1 ընկալիչների հետ:

Աշխատանքում ներկայացված երրորդ սերնդի պլազմինոգեն ակտիվատորների ածանցյալները դա ցածր մոլեկուլային քաշի միաշղթա ուրոկինազա տիպի պլազմինոգեն ակտիվացնող միացությունն է՝ կապված PECAM-1-ի (էնդոթելիալ բջիջների մակերեսային ընկալիչի, հակա-թրոմբոցիտային էնդոթելային բջիջների կաշման ընկալիչ) հանդեպ ստացված հակամարմինների scFv-հատվածներին:

Այս արդի, վերջին սերնդի միացությունները Ք Դանիելյանի աշխատանքում ցուցաբերել են բարձր արդյունավետություն in vivo պայմաններում:

Այս նոր սերնդի միջոցառումները ակտիվ են, արդյունավետ, և ինչը շատ կարևոր է՝ անվտանգ, ինչով և վերջիններս տարբերվում են կիրառվող կլինիկաներում պլազմինոգեն ակտիվատորներից:

Նոր դեղերի ստեղծումը կարող է բարձրացնել ամենաարդյունավետ կլինիկայուն և օգտագործվով սուր ինսուլտի բուժման համար՝ պլազմալի կիրառման տոկոսը և փրկել հազարավոր կյանքեր:

Հեղինակը իրականացրել և ուսումնասիրել է բոլոր նշված վերևում գիտական նպատակները:

Աշխատանքում առկա են սուսախսակներ, գրականության հղումների ցուցակը լայնածավալ է, եզրակացությունները ներկայացված են ոչ ստանդարտ եղանակով:

Սակայն վստահությամբ պետք է նշել, որ ատենախոսությունը համապատասխանում է ՀՀ-ում գիտական աստիճանի շնորհման կանոնակարգի 8-րդ կետի պահանջներին և նույնիսկ գերազանցում է կենսաբանական գիտությունների դոկտորական ատենախոսություններին ներկայացվող պահանջները և արժանի է Գ. Գ.00.04 - «Կենսաքիմիա» մասնագիտությամբ կենսաբանական գիտությունների դոկտորի աստիճանի շնորհմանը:

Կ.գ.դ., պրոֆեսոր՝

Մ.Ա. Միմոնյան

24.11.2022

Հաստատված է՝

ՀՀ ԳԱԱ Հ. Բաժնաբեկյանի
սեմինար կենտրոնի վարչակազմի
Վ. Գ. Բ., զուգույն
25.11.2022թ



Հ. Զաքարյան

Գրականության ցանկ

- Broughton, B. R., et al. (2009). "Apoptotic mechanisms after cerebral ischemia " Stroke **40**: e331–e339.
- Gelderblom, M., et al. (2009). "Temporal and spatial dynamics of cerebral immune cell accumulation in stroke." Stroke **40**: 1849–1857.
- Jiaokun, J., et al. (2022). "Impact of serum phosphate on severity and functional outcomes after ischemic stroke in young adults." Nutr Metab Cardiovasc Dis **32**(11): 2553-2560.
- Qureshi, A. I., et al. (2003). "Extracellular glutamate and other amino acids in experimental intracerebral hemorrhage: An in vivo microdialysis study." Crit. Care Med **31**: 1482–1489.
- Suh, S. W., et al. (2008). "Glucose and NADPH oxidase drive neuronal superoxide formation in stroke." Ann. Neurol **64**: 654–663.
- Wang, J., et al. (2007). "Role of Nrf2 in protection against intracerebral hemorrhage injury in mice." Free Radic. Biol. Med. **43**: 408–414.
- Woodru, T. M., et al. (2011). "Pathophysiology, treatment, and animal and cellular models of human ischemic stroke." Mol. Neurodegener **6**(11).