

Պաշտոնական ընդդիմախոսի

ԳԱԿԹ

Նաիրա Հայկի Աղամյանի «Նեյրոպաթիկ ցավի կառավարումը նոր սինթեզված ԳԱԿԹ պիրոզլուտամատային կարճ պեպտիդներով» թեմայով ատենախոսության վերաբերյալ, որը ներկայացվում է ԺԴ.00.14 “Դեղաբանություն” մասնագիտությամբ դեղագործական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի հայցման համար

Նեյրոպաթիկ ցավի դեղորայքային կառավարումը, անշուշտ, կարելի դասել արդի բժշկագիտության կարևոր հիմնահարցերի շարքին: Դա պայմանավորված է, մի կողմից նեյրոպաթիկ ցավի տարածվածության մտահոգիչ վիճակագրությամբ, մյուս կողմից այն հանգամանքով, որ բազմաթիվ հիվանդություններն ուղեկցող այս համախտանիշը էապես ազդում է հիվանդների կյանքի որակի և աշխատունակության վրա: Չնայած նեյրոպաթիկ ցավի համար կիրառվող դեղերի զգալի զինանոցի, նոր ավելի արդյունավետ և անվտանգ միացությունների հայտնագործումը շարունակում է մնալ արդիական խնդիր:

Վերջին տարիներին նեյրոպաթիկ ցավի բուժման համար նոր կենսաբանորեն ակտիվ միացությունների փնտրտուկն իրականացվում է թիրախային, հիմնվելով նեյրոպաթիկ ցավի էթիոպաթոգենետիկ առանձնահատկությունների, նոցիցեպցիայի խանգարումների հիմքում ընկած նեյրոհումորալ մեխանիզմների խորը վերլուծության և հետազոտության համարժեք մեթոդների կիրառման վրա: Այս մոտեցումներն արտացոլված են նաև քննարկվող աշխատանքում:

Հետազոտության համար ԳԱԿԹ պիրոզլուտամատային կարճ պեպտիդների ընտրությունը միանգամայն հիմնավորված է: Նախ, ինչպես հայտնի է, նեյրոպաթիկ ցավի բուժման ժամանակակից ալգորիթմերում առաջին գծի դեղերի շարքում իրենց ուրույն տեղն են զբաղեցնում գաբապենտինոիդները՝ ԳԱԿԹ-ի կառուցվածքային նմանակները (պրեգաբալին, գաբապենտին): Կարելի է փաստել նաև, որ ինչպես ԳԱԿԹ-ի, այնպես էլ պիրոզլուտամատինաթիվ կառուցվածքային ածանցյալների կենսաբանական ազդեցությունների ներկայակնը բավականին ընդարձակ է, ինչի մասին վկայում են բազմաթիվ հետազոտությունների տվյալներ: Ավելին, այս ամինաթթուները պարունակող միացությունները լիիրավ կարելի է դասել այսպես կոչված «հարուստ» կառուցվածքների շարքին, այն իմաստով, որ դրանք՝ շնորհիվ իրենց կառուցվածքային առանձնահատկությունների, հանդիսանում են խոստումնալից ֆորմակոֆոր խմբեր: Ավելևորդ չի լինի նաև նշել, որ օրգանիզմին հարազատ L-ամինաթթուներ պարունակող

կարճ՝ երկ- և եռ- պեպտիդները, որպես կանոն, աչքի են ընկնում իրենց դեղանման և ֆարմակոկինետիկ լավ ցուցանիշներով:

Հեղինակի կողմից իրականացված աշխատանքի նպատակն է եղել ուսումնասիրել ՊիրոզլուտամիլԳԱԿԹ (pGlu-GABA), ՊիրոզլուտամիլԳԱԿԹ-ի էթիլ էսթեր (pGlu-GABA-ի էթիլ էսթեր) և Պիրոզլուտամիլ դիԳԱԿԹ (pGlu-diGABA կամ pGlu-GABA-GABA) նոր սինթեզված կարճ պեպտիդների կենսաբանական ակտիվությունը և նպատակի իրականացման համար առաջադրված խնդիրները համահունչ են այդ նպատակին:

Գրականության ակնարկում, որն ընդգրկում է ժամանակակից նոր և նորագույն հոդվածների վերլուծություն, մանրակրկիտ ներկայացված են նեյրոպաթիկ ցավի զարգացման պաթոգենետիկ մեխանիզմները և դեղաբանական միջամտության հնարավոր թիրախները, անդրադառնալ է կատարված նեյրոպաթիկ ցավի դեղորայքային կառավարման հիմնահարցերին: Հեղինակը իրականացրել է խորը վերլուծություն, վերծանելով ԳԱԿԹ-երգիկ պլաստիկության դերը նեյրոպաթիկ ցավի պաթոգենեզում և հետագա իր հետազոտություններում հիմնվելով այդ ուսումնասիրությունների վրա թիրախավորել է հատկապես այս համակարգի վրա հետազոտվող միացությունների հնարավոր կենսաբանական ազդեցության ուսումնասիրությունը:

Աշխատանքի մեթոդական մակարդակը:

Իրականացված բոլոր հետազոտությունները համապատասխանում են պահանջվող ժամանակակից մեթոդական մակարդակին, կիրառված մոդելները և մեթոդները հնարավորություն են տալիս ստացված արդյունքների հիման վրա հանգել տրամաբանական եզրակացությունների: Գովելի է, որ կատարված ծավալուն աշխատանքն ընդգրկում է ոչ միայն դասական *in vivo* և *in vitro*, այլև ժամանակակից *in silico* եղանակներ, որոնք հնարավորություն են տալիս համակարգչային ծրագրերի միջոցով ուսումնասիրել հետազոտվող միացությունների մոլեկուլային ազդեցության մեխանիզմները, խվայելով ժամանակը և կենդանական ռեսուրսները: Այսպես, GOLD և AutoDockTools 1.5.6. ծրագրային փաթեթով իրականացվել է ԳԱԿԹ պիրոզլուտամատային կարճ պեպտիդների, ինչպես նաև հայտնի զաբապենտիտիդների դոկինգ հետազոտություններ:

Միացությունների ուղեղային արյունահոսքի և հականցիցեպտիվ ազդեցության, ինչպես նաև նեյրոպաթիկ ցավի պայմաններում ցավազրկող ազդեցության ուսումնասիրության համար ընտրված մեթոդները նույնպես հարմար են հետազոտության նպատակի իրականացման համար առաջադրված խնդիրների լուծման համար:

Գիտական նորույթ և պրակտիկ նշանակություն:

Չմանրամասնելով սույն հետազոտության արդյունքում ստացված, և ատենախոսության մեջ մանրակրկիտ ներկայացված և մեկնաբանված արդյունքները ԳԱԿԹ պիրոզյուտամատային կարճ պեպտիդների կենսաբանական ազդեցության վերաբերյալ, ցանկանում եմ ուշադրությունը կենտրոնացնել հետևյալ դրույթի վրա: Հեղինակի կողմից իրականացվել է ժամանակակից նորարարական տենդենցերին համահունչ մի մոտեցում, այն է հայտնի ածանցյալի՝ պրեզաբալինի և հետազոտվող միացությունների զուգակցում: Նշված հետազոտությունների արդյունքները, և դրանց մեկնաբանությունը բավականին հետաքրքիր հեռանկարներ են բացում, ինչպես ուսումնասիրվող նոր միացությունների, այնպես էլ ներդրաբանական ցավի դեղաբանական կառավարման համար: Այսպես, «hot-plate» թեստում հետազոտվել է ԳԱԿԹ պիրոզյուտամատային կարճ պեպտիդների և պրեզաբալինի զուգակցումների ազդեցությունը կենդանիների ցավային վարքի ցուցանիշների վրա, որի արդյունքում ապացուցվել է, որ կարճ պեպտիդներն ունակ են պոտենցելու զաբապենտինի ակտիվությունը, ինչը, սակայն, չի ուղեկցվում վերջինիս կողմնակի սեդատիվ ազդեցության խորացմամբ:

Ընդհանուր առմամբ դրական գնահատելով ատենախոսական աշխատանքը և չունենալով որևէ սկզբունքային անհամաձայնություն կամ դիտողություն, բանավեճի կարգով ցանկալի կլինի լսել ատենախոսի կարծիքը հետևյալ հարցերի շուրջ.

1. Ինչպես հայտնի է, զաբապենտինոիդների համար (չնայած կառուցվածքային նմանության) չկան ապացույցներ ԳԱԿԹ-երգիկ համակարգի տարրերի՝ այն է ԳԱԿԹ-ընկալիչների, փոխադրիչների և կենսաձևափոխող ֆերմենտների վրա ազդեցության վերաբերյալ: Իրականացված դոկինգ հետազոտության շրջանակներում ուսումնասիրվել է պրեզաբալինի կապումը GABA-B ընկալիչի հետ: Ստացված տվյալները վկայում են, որ պրեզաբալինը ունակ է, այս կամ այն չափով, կապվել այդ թիրախին: Ավելին, այդ ունակությամբ նա նմանվում է հետազոտվող ածանցյալներին և ընկալիչի հայտնի լիգանդներին: Այս տեսանկյունից հետաքրքիր կլինեն լսել հեղինակի մեկնաբանությունները հետևյալ հարցերի շուրջ.

- Նշանակու՞մ է սա արդյոք, որ հետազոտության արդյունքում ստացվել են նոր տվյալներ զաբապենտինոիդների դեղաբանական ազդեցությունը բացատրող մոլեկուլյառ մեխանիզմների մասին:
- Կա՞ն արդյոք հեղինակի կողմից ուսումնասիրված գրականության մեջ այս պնդմանը համահունչ տվյալներ:

- Ձեր կարծիքով, կան նախադրյալներ (հաշվի առնելով կառուցվածքային առանձնահատկությունները), որ ԳԱԿԹ պիրոզյուտամատային կարճ պեպտիդները կկապվեն գաբապենտինոիդների թիրախ՝ $\alpha 2\delta$ -1 պոտենցիալ կախյալ կալցիումական մղանցքների հետ, որոնց արգելակման հետ կապում են այս միացությունների դեղաբանական ազդեցությունը:

2. ԳԱԿԹ պիրոզյուտամատային կարճ էսթերների շարքում ուսումնասիրվել է նաև ՊիրոզյուտամիլԳԱԿԹ էթիլ էսթերը: Հայտնի որ, ցածրագույն էսթերները անկախ ներմուծման ճանապարհից շատ արագ ենթարկվում են կենսաաձևափոխման և արյան պլազմայում, և հյուսվածքներում: Այս դեպքում էթիլ էսթերային ածանցյալի իր ազդեցության թիրախին անփոփոխ հասնելու հավանականությունը (հատկապես կենտրոնական տեղակայում ունեցող) բավականին փոքր է: Ինչպե՞ս կմեկնաբանեք Ձեր կողմից փորձերի արդյունքում ստացված տվյալները այս տեսանկյունից:

3. Հայտնի է, որ դոկինգ հետազոտությունների նպատակն է կանխատեսել առաջադրվող կառուցվածքային նմանակների կենսաբանական ակտիվությունը հավանական թիրախների հետ կապման միջոցով: Կատարվե՞լ են արդյոք ուսումնասիրված միացությունների դեղանման հատկությունների հաշվարկներ, որոնք ոչ պակաս կարևոր են կառուցվածքային նմանակների in vivo հետազոտություններում ստացված արդյունքների մեկնաբանության համար: Եթե ոչ, ցանկալի կլինեն, հետագայում իրականացնել այդ հաշվարկները, ամբողջական պատկեր ստանալու համար:

Աշխատանքի վերաբերյալ ներկայացված դիտողությունները և առաջարկությունները ամենեվին չեն նսեմացնում ատենախոսության գիտական գործնական նշանակությունը: Հեղինակի կողմից հրապարակված գիտական աշխատանքները և սեղմագիրը ամբողջությամբ արտացոլում են աշխատանքի հիմնական դրույթները:

Եզրակացություն:

Նաիրա Հայկի Աղամյանի «Նեյրոպաթիկ ցավի կառավարումը նոր սինթեզված ԳԱԿԹ պիրոզյուտամատային կարճ պեպտիդներով» թեմայով ատենախոսությունը, որը ներկայացվում է ԺԴ.00.14 “Դեղաբանություն” մասնագիտությամբ դեղագործական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի հայցման համար իր արդիականությամբ, գիտագործնական նշանակությամբ, իրականացման բարձր մեթոդական մակարդակով, ստացված տվյալների հուսալիությամբ և օբյեկտիվությամբ լիովին համապատասխանում է ՀՀ ԲՈՀ-ի թեկնածուական ատենախոսություններին

ներկայացվող պահանջներին, իսկ հեղինակը, անշուշտ արժանի է դեղագործական
գիտությունների թեկնածուի գիտական կոչմանը:

Պաշտոնական ընդդիմախոս

Մ. Հերացու անվան ԵՊԲՀ

Ֆարմացիայի ամբիոնի

դոցենտ, դ.գ.թ.

դոց. Շ.Գ. Աֆրիկյան

Շ.Գ. Աֆրիկյանի ստորագրությունը

հաստատում եմ, Մ. Հերացու անվան

ԵՊԲՀ գիտական քարտուղար, Բ.Գ.Պ.



պրոֆ. Տ.Գ. Ավագյան

28.08.2024