

Հաստատում եմ՝
ՀՀ ԳԱԱ Օրգանական և
դեղագործական քիմիայի գիտատեխնոլոգիական
կենտրոնի տնօրեն
Ս.Գասպարյան
«10» հունիսի 2024թ



ԿԱՐԾԻՔ

ԱՌԱՋԱՏԱՐ ԿԱԶՄԱԿԵՐՊՈՒԹՅԱՆ

Երևանի Մ. Հերացու անվան Պետական բժշկական համալսարանի հայցորդ Նաիրա Հայկի Ադամյանի՝ «Նեյրոպաթիկ ցավի կառավարումը նոր սինթեզված ԳԱԿԹ պիրոզլուտամատային կարճ պեպտիդներով» ԺԴ.00.14 – «Դեղաբանություն» մասնագիտությամբ դեղագործական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի հայցման համար ներկայացված ատենախոսության վերաբերյալ:

Նեյրոպաթիկ ցավի (ՆՑ) կառավարման համար նոր դեղերի փնտրտուքը շարունակում է մնալ ժամանակակից բժշկության կարևորագույն խնդիրներից մեկը, քանի որ սումատոսենտր համակարգի դիսֆունկցիայի արդյունքում զարգացող զգայական խանգարումները՝ հիպերալգեզիան և ալոդինիան, ինչպես նաև բուժման նկատմամբ տոլեռանտությունը վատթարացնում են միլիոնավոր մարդկանց կյանքի որակը: Ունենալով քրոնիկ ընթացք և բարդ կառավարում, այս ցավերը էապես ազդում են հասարակության ինչպես սոցիալական, այնպես էլ տնտեսական և հոգեբանական գործոնների վրա:

Հիմք ընդունելով ԳԱԿԹ - գլուտամատային հավասարակշռության դերը ցավի ձևավորման գործընթացներում, ինչպես նաև ժամանակակից ուղեցույցներում հայտնի ցավազրկողների հետ մեկտեղ ՆՑ-ի շտկման մեջ ԳԱԿԹ նմանակներից և ԳԱԿԹ-երգիկ միացություններից գաբապենտինոլիդների (պրեգաբալին, գաբապենտին) կիրառությունը, ատենախոսն իր աշխատանքում փորձել է պարզաբանել նոր սինթեզված ԳԱԿԹ և պիրոզլուտամինաթթու պարունակող կարճ պեպտիդների դեղաբանական ակտիվությունը մի շարք ժամանակակից բժշկակենսաբանական մեթոդներով:

Ներկայացված աշխատանքը վերաբերվում է ԳԱԿԹ-ի և պիրոզլուտամինաթթվի կարճ պեպտիդներով՝ պիրոզլուտամիլԳԱԿԹ-ով, պիրոզլուտամիլԳԱԿԹ-ի էթիլ

եթերով և պիրոզլուտամիլ դիԳԱԿԹ-ով ՆՑ-ի կառավարմանը: Նման մոտեցումը հեղինակի կողմից միանգամայն հիմնավորված է ՆՑ-ի կարգավորման գործընթացներում ԳԱԿԹ-ի և պիրոզլուտամինաթթվի մասնակցությամբ, ինչը լիարժեք պարզաբանված է ներկայացված ատենախոսության համապատասխան բաժիններում:

Աշխատանքի արդիականությունը: Նաիրա Հայկի Ադամյանի «Նեյրոպաթիկ ցավի կառավարումը նոր սինթեզված ԳԱԿԹ պիրոզլուտամատային կարճ պեպտիդներով» թեմայով դեղագործական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի հայցման նպատակով ներկայացված ատենախոսական աշխատանքը չափազանց արդիական է՝ հաշվի առնելով ՆՑ-ի տարածվածությունը (մոտ 10%), և ունի կարևոր բժշկական նշանակություն, ինչը հեղինակը հիմնավորում է նաև այն փաստով, որ ՆՑ-ը հաճախ հանդես է գալիս ոչ միայն որպես առանձին նոզոլոգիական միավոր, այլ նաև հանդիպում է տարբեր նյարդաբանական հիվանդությունների, էնդոկրին դիսֆունկցիաների, վիրուսային վարակների, քաղցկեղի, վնասվածքների և այլ պաթոլոգիաների հետ համակցված: Եվ չնայած ՆՑ-ի շտկման համար առկա դեղերի լայն ընտրանուն՝ ներկայացված աշխատանքը չափազանց հեռանկարային է:

ԳԱԿԹ-ի և պիրոզլուտամինաթթվի ուսումնասիրումը դրանց կարճ պեպտիդների ձևով արդարացվում է նաև այն փաստով, որ այսօր ցույց է տրված կարճ պեպտիդների կենսաբանական ակտիվության լայն սպեկտրը և ապացուցված է դրանց արդյունավետությունը տարբեր դեղաձևերով:

Աշխատանքի նպատակը, ձևակերպված գիտական դրույթների, եզրակացությունների պարզաբանման աստիճանը, դրանց արժանահավատությունը: Հեղինակը իր աշխատանքում նպատակ է դրել ուսումնասիրելու ԳԱԿԹ և պիրոզլուտամինաթթու պարունակող նոր սինթեզված կարճ պեպտիդների մի շարք դեղաբանական ակտիվությունը: Ուշադրության է արժանի այն փաստը, որ հայցորդը նպատակի իրագործման համար խնդիրները առաջադրելուց առաջ նախ դոկինգ վերլուծությամբ (GOLD և Autodock Vina ծրագրերով) բացահայտել է հետազոտվող միացությունների դեղաբանական ազդեցությունների պոտենցիալ թիրախները:

Այնուհետև հետազոտողը նպատակ է դրել ուսումնասիրել ԳԱԿԹ պիրոզլուտամատային նոր սինթեզված կարճ պեպտիդների՝ ՊիրոզլուտամիլԳԱԿԹ-ի (pGlu-GABA), ՊիրոզլուտամիլԳԱԿԹ-ի էթիլ էթերի (pGlu-GABA-ի էթիլ էթերի) և Պիրոզլուտամիլ դիԳԱԿԹ-ի (pGlu-diGABA) դեղաբանական ակտիվության:

Վերը նշվածը հայցորդի համար հիմք է հանդիսացել իրականացնելու իր առջև դրված հետևյալ խնդիրները՝

- միացությունների ուղեղանոթային ակտիվության ուսումնասիրում՝ ուղեղի արյան շրջանառության սուր խանգարման պայմաններում, լազեր-դոպլեր հոսքաչափության մեթոդով,
- հականոցիցեպտիվ ակտիվության գնահատում՝ ինչպես առանձին պեպտիդների, այնպես էլ դրանց՝ պրեգաբալինի հետ զուգակցման պայմաններում, առնետների պոչի հետձգման «tail-flick» թեստով,
- ցավազրկող ազդեցության ուսումնասիրում՝ պրեգաբալինի հետ զուգակցման պայմաններում նստանյարդի քրոնիկ սեղմումով մակածված նեյրոպաթիկ ցավի մոդելում, ջերմային զգայունության «hot plate» թեստով,
- նստանյարդի մորֆոլոգիական փոփոխությունների դիտարկում՝ նեյրոպաթիկ ցավի մոդելում, Պիրոզլուտամիլ ԳԱԿԹ-ի էթիլ էթերի օրինակով:

Դասական և ինովացիոն հետազոտական մեթոդների և փորձարարական մոդելների կիրառմամբ տրամաբանորեն կազմել և իրագործել է սեփական հետազոտությունները:

Ստացված արդյունքների մշակումը իրականացվել է IBM SPSS Statistics 27 և Microsoft Excel 2010 ծրագրերով, ինչը կասկած չի հարուցում տվյալների արժանահավաստության համար:

Նաիրա Ադամյանը ամենայն մանրամասնությամբ ուսումնասիրել է անհրաժեշտ քանակությամբ համաշխարհային գրականություն և կատարել դրանց համեմատական վերլուծություն: Հանգամանորեն վերլուծելով ԳԱԿԹ պիրոզլուտամատային կարճ պեպտիդներին վերաբերվող ամբողջական գրականությունը, հեղինակը տրամաբանորեն անցում է կատարել սեփական հետազոտությունների իրականացմանը, որն է Պիրոզլուտամիլ ԳԱԿԹ-ի (pGlu-GABA), Պիրոզլուտամիլ ԳԱԿԹ-ի էթիլ էթերի (pGlu-GABA-ի էթիլ էթերի) և Պիրոզլուտամիլ դիԳԱԿԹ-ի (pGlu-diGABA) ազդեցության պայմաններում ՆՑ կարգավորման բացահայտման մեխանիզմներին:

Ուշադրության է արժանի նաև աշխատանքի գրազետ և տրամաբանական ներկայացումը: Այն կազմված է ատենախոսություններին առաջադրվող պահանջներին համապատասխան, գրված է գրազետ հայերեն լեզվով: Ատենախոսության տեքստը կազմում է համակարգչային 150 էջ և բաղկացած է ներածությունից, 3 գլուխներից (գրականական ակնարկ, հետազոտության նյութը և մեթոդները, հետազոտության արդյունքները և դրանց քննարկումը), ամփոփումից, եզրակացություններից, գրականության ցանկից, հապավումների ցանկից և հավելվածից: Բերված բաժիններում ներկայացված նյութը լիովին արտացոլում է տվյալ ասպարեզում ատենախոսի խորը գիտելիքները, ինչպես նաև

գիտաբննադատական մտածելակերպը: Աշխատանքը առավել արժեքավոր է դառնում այնտեղ բերված մորֆոհիստոլոգիական հետազոտությունների շնորհիվ, որտեղ առավելագույնս հաստատվում է փորձարկվող միացության նյարդապաշտպան հատկությունների մասին:

Հետազոտության արդյունքները և վերլուծված տվյալները բավականին հազեցված են և ներկայացված են 62 նկարներով և 6 աղյուսակով: Ատենախոսության հիմնական դրույթները ներկայացվել են հեղինակի անհատական և համատեղ 7 գիտական հրապարակումներում, որոնցից 2-ը՝ ազդեցության գործակից ունեցող պարբերականներում:

Աշխատանքի գիտական նորույթը կայանում է հեղինակի կողմից ԳԱԿԹ և պիրոզլուտամինաթթու պարունակող կարճ պեպտիդների համար բացահայտած դեղաբանական ազդեցությունների մեջ:

Աշխատանքում բացահայտվել է՝ ԳԱԿԹ-ի և պիրոզլուտամինաթթվի դիպեպտիդի՝ ՊիրոզլուտամիլԳԱԿԹ-ի ուղեղանոթային ակտիվությունը, որն արտահայտվել է ուղեղի խանգարված արյունահոսքը վերականգնելու ունակությամբ: Ցույց է տրվել ԳԱԿԹ-ի և պիրոզլուտամինաթթվի նոր սինթեզված կարճ պեպտիդների՝ ՊիրոզլուտամիլԳԱԿԹ-ի, ՊիրոզլուտամիլԳԱԿԹ էթիլ էթերի և Պիրոզլուտամիլ դիԳԱԿԹ-ի հականոցիցեպտիվ ակտիվությունը և դրանց միջոցով պրեզաբալինի նմանատիպ ազդեցությունը պոստենցելու ունակությունը: Վեր է հանվել ուսումնասիրվող կարճ պեպտիդների և պրեզաբալինի զուգակցումների նեյրոպաթիկ ցավը մեղմելու հատկությունը՝ շրջանցելով պրեզաբալինին բնորոշ սեղատիվ կողմնակի ազդեցությունը: Բացահայտվել է նաև ուսումնասիրվող կարճ պեպտիդների նյարդապաշտպան ազդեցությունը՝ նստանյարդի ձևաբանական տեղաշարժերը շտկելու հատկությամբ նեյրոպաթիկ ցավի մոդելում, ՊիրոզլուտամիլԳԱԿԹ-ի էթիլ էթերի օրինակով: Ընդգծվել են ուսումնասիրվող կարճ պեպտիդների և ԳԱԿԹ-երգիկ համակարգի առանցքային թիրախներ հանդիսացող ԳԱԿԹ-Բ ընկալիչների, ԳԱԿԹ փոխադրիչի և ԳԱԿԹ-US ֆերմենտի հնարավոր փոխազդեցությունները՝ դոկինգ վերլուծությամբ:

Ատենախոսության նշանակությունը գիտական և գործնական կիրառության համար: ՊիրոզլուտամիլԳԱԿԹ դիպեպտիդի համար բացահայտված ուղեղանոթային էֆեկտները կարող են հիմք հանդիսանալ ուղեղի արյան շրջանառությունը շտկող նոր դեղերի ստեղծման համար: ՊիրոզլուտամիլԳԱԿԹ-ի, պիրոզլուտամիլԳԱԿԹ-ի էթիլ էթերի և պիրոզլուտամիլ դիԳԱԿԹ-ի հականոցիցեպտիվ ակտիվությունը, ինչպես նաև ՊԳԲ-ի հետ զուգակցումներում այդ ազդեցության պոստենցումը նոր հեռանկարներ է բացում գծազրկելու արդյունավետ հականոցիցեպտիվ ազդեցությամբ օժտված

միացություններ՝ ԳԱԿԹ և պիրոզլուտամինաթթու պարունակող կարճ պեպտիդների շարքում:

Ուսումնասիրվող կարճ պեպտիդների և ՊԳԲ-ի գուգակցումների ցուցաբերած ցավազրկող ազդեցությունը, որն ուղեկցվում է կենդանիների ընդհանուր շարժողական ակտիվության բարձրացումով՝ առանց ՊԳԲ-ին բնորոշ սեդատիվ ազդեցության մատնանշում է, որ հետագա նախակլինիկական հետազոտություններից հետո կարելի է ակնկալել ՆՅ-ը կանխող արդյունավետ միջոցի ներդրում՝ ավելի քիչ արտահայտված կողմնակի ազդեցություններով:

Ընդհանուր առմամբ դրական գնահատելով Ն.Ն. Ադամյանի կողմից իրականացված աշխատանքը, կարևորությունը և նշանակությունը, այնուհանդերձ հարկ ենք համարում ատենախոսի ուշադրությունը հրավիրել հետևյալ հարցերին.

1. ինչու՞ է ընտրվել որպես էֆեկտիվ դոզա 20մգ/կգ-ը և 0.2 մլ 100գ քաշի չափը,
2. նստանյարդի ձևաբանական փոփոխությունների ուսումնասիրման համար ինչու՞ է ընտրվել միայն պիրոզլուտամին/ԳԱԿԹ-ի էթիլ էթերը,
3. նեյրոպաթիկ ցավի մոդելում ինչո՞վ է պայմանավորված դիտարկման ժամկետների ընտրությունը,
4. Ինչու՞ են դոկինգ հետազոտության թվային հիմնավորումները բերված հավելվածի ձևով:

Բերված հարցերը կրում են խորհրդատվական բնույթ և բոլորովին չեն նվազեցնում ներկայացված աշխատանքի արժեքը:

Եզրակացություն: Հեղինակի կողմից իրականացված հետազոտությունը շատ կարևոր և արդիական է, պարունակում է արժեքավոր եզրակացություններ և ունի գիտագործնական մեծ նշանակություն: Հետազոտությունը իրականացնելիս ատենախոսը ցուցաբերել է դիտարկվող հարցերի իմացություն, խնդիրները ձևակերպելու և լուծելու մասնագիտական պատրաստվածություն և վերլուծական բարձր մակարդակ: Ատենախոսության սեղմագիրը և 7 հրատարակված աշխատանքները արտացոլում են ատենախոսությունում առկա հիմնական դրույթները: Ներկայացված ատենախոսությունում գիտական դրույթները և եզրակացությունները, ինչպես նաև ընտրված թեմայի հիմնավորումը քննարկված են բավարար աստիճանով: Հետազոտության արդյունքները հավաստի են, քանի որ դրանք հիմնված են ընդունված ժամանակակից մեթոդների կիրառմամբ հավաքագրված տվյալների վերլուծության վրա:

Նաիրա Հայկի Ադամյանի «Նեյրոպաթիկ ցավի կառավարումը նոր սինթեզված ԳԱԿԹ պիրոզլուտամատային կարճ պեպտիդներով» թեմայով դեղագործական

գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի հայցման նպատակով ներկայացված ատենախոսությունը ըստ իր արդիականության, հետազոտման մեթոդների մակարդակի, ստացված արդյունքների նորարարության, եզրահանգումների և գիտագործնական նշանակության համապատասխանում է ԲԿԳԿ-ի կողմից թեկնածուական ատենախոսություններին ներկայացվող պահանջներին, իսկ հեղինակը լիովին արժանի է ԺՌ.00.14-«Դեղաբանություն» մասնագիտությամբ դեղագործական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի շնորհմանը:

Մեղմագրում ներկայացված նյութը լիովին համապատասխանում է ատենախոսությունում ներկայացված հետազոտության բովանդակությանը և նյութին:

Կարծիքը քննարկվել և հավանության է արժանացել է ՀՀ ԳԱԱ Օրգանական և դեղագործական քիմիայի գիտատեխնոլոգիական կենտրոնի գիտատեխնիկական խորհրդի թ.11 նիստում առ 10.07.2024թ.:

Քննարկմանը մասնակցել են ք.գ.դ. Ն.Հոբոսյանը, ՀՀ ԳԱԱ թղթ.անդամ, ք.գ.դ., պրոֆ. Վ.Թովուզյանը, ք.գ.դ. Ա.Հարությունյանը, ք.գ.դ. Ս.Գասպարյանը, ք.գ.թ. Ա.Շահխաթունին, կ.գ.դ. Ռ.Պարոնիկյանը, ՀՀ ԳԱԱ թղթ.անդամ, ք.գ.դ., պրոֆ. Գ.Դանագուլյանը:

ՀՀ ԳԱԱ ՕՂՔԳՏԿ ՆՕՔԻ-ի Դեղաբանության և պարոնիատոլոգիայի

լաբորատորիայի վարիչ, կ.գ.թ., ա.գ.ա.

Հ.Գասպարյան

ՀՀ ԳԱԱ ՕՂՔԳՏԿ գիտքարտուղար, կ.գ.թ.



Լ.Ներսեսյան