



ԱՌԱՋԱՏԱՐ ԿԱԶՄԱԿԵՐՊՈՒԹՅՈՒՆ

ԿԱՐԾԻՔ

Կատարինե Սերոբի Ֆերեշետյանի

«Սաղմնային և վաղ հետձննդյան շրջանում նեյրոգենեզի խանգարումների ուսումնասիրումը՝ վալյուոյաթթվով մակածված առաջին սպեկտրի խանգարումների մոդելում» ատենախոսության վերաբերյալ ներկայացված Գ.00.04 «Կենսաքիմիա» մասնագիտությամբ կենսաբանական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի հայցման համար

Աշխատանքը քննարկվել և տրվել է կարծիք ՀՀ ԳԱԱ Հ. Բունիածյանի անվան կենսաքիմիայի ինստիտուտի գիտխորհրդի 2025թ. դեկտեմբերի 2-ի թիվ 11 նիստում: Նիստին մասնակցում էին կ.գ.թ., դոցենտ Ա. Անտոնյանը, կ.գ.դ., պրոֆեսոր Մ. Սիմոնյանը, կ.գ.դ. Ս. Մարդանյանը, կ.գ.դ. Ս. Զահյանը, կ.գ.թ., դոցենտ Հ. Հայրապետյանը, կ.գ.թ. Գ. Գյովիսանդանյանը, կ.գ.թ. Վ. Գասպարյանը, կ.գ.թ. Ն. Ալչուջյանը, կ.գ.թ. Ֆ. Սարուխանյանը, կ.գ.թ. Ք. Դանիելյանը, կ.գ.թ. Զ. Պարոնյանը, կ.գ.դ. Վ. Քնարյանը, կ.գ.թ. Ն. Քոչարյանը, կ.գ.թ. Ի. Սահակյանը, կ.գ.թ. Ռ. Սիմոնյանը:

Քննարկման ընթացքում տրվեցին հարցեր, որոնց ատենախոսը տվեց մանրամասն պատասխաններ: Ելույթ ունեցան՝ կ.գ.դ. Վ. Քնարյանը, կ.գ.դ. Ս. Զահյանը, կ.գ.թ., դոցենտ Ա. Անտոնյանը, կ.գ.թ. Ն. Ալչուջյանը, կ.գ.թ. Ֆ. Սարուխանյանը, որոնք ընդգծեցին աշխատանքի հիմնական արժանիքները՝ նորույթը և գիտագործնական նշանակությունը:

Աղենախոսության թեմայի արդիականությունը:

Աղենախոսության հիմնական կարևոր խնդիրներից մեկը կենտրոնական

Նյարդային համակարգի զարգացման խանգարումների խոցելի հատվածների բացահայտումն է: Հետծննդյան զարգացման շրջանում ուղեղի հասունացումը շարունակվում է, մասնավորապես՝ տեղի է ունենում սինապսների կտրում և նյարդային կապերի ծնավորում, աքտոնալ միելինացում և գլիոգենեզ: Այս համատեքստում կարևոր է նշել մարդկանց և առնետների ուղեղի զարգացման տարբերությունները: Հայտնի է, որ առնետների զարգացման հետծննդյան 1-14 օրերը համապատասխանում են մարդկանց հղիության երրորդ եռամյակին՝ ուղեղի զարգացման առումով: Այս ժամանակահատվածում տեղի ունեցող կարևոր իրադարձություն է գամմա-ամինակարագաթթվի (GABA) գրգռիչ ազդեցության անցումը արգելակող ազդեցության: Առաջիկ ախտորոշված երեխաների մոտավորապես 20%-ը տառապում է մակրոցեֆալիայով: Մակրոցեֆալիայի պատճառը բացատրող մեկ վարկածը նեյրոգենեզի ընթացքում նեյրոնների բազմացման և վերացման գործընթացների միջև անհավասարակշուրջությունն է: Կառուցվածքային փոփոխությունները հիմնականում հայտնաբերվում են ուղեղային կեղևում, ուղեղիկում և ենթակեղևային լիմբիկ համակարգում: Ուղեղի կառուցվածքային փոփոխությունների մեկ այլ առանձնահատկություն դրանց տարիքային բնույթն է: Սինապսային դիսքունկցիան կարող է դիտարկվել որպես ԱՍԽ-ի հիմքում ընկած մեկ այլ պաթոլոգիական օրինաչափություն: Նեյրոտրոֆինները կարևոր կարգավորիչ դեր են խաղում վերը նկարագրված բոլոր գործընթացներում: Գոյություն ունի կապ նեյրոտրոֆինների և ուղեղի տարբեր շրջանների զարգացման միջև: Ինսուլինանման աճի գործոնի (IGF) մակարդակը հասնում է իր առավելագույն արժեքներին հետծննդյան զարգացման 14-րդ օրը, որից հետո նկատվում է աստիճանական անկում:

Ուղեղից ստացված նեյրոտրոֆիկ գործոնը (BDNF) սովորաբար բնութագրվում է արտադրության աստիճանական աճով՝ առանց զգալի նվազման: Հայտնի է, որ բջջի հասունացման տարբեր փուլերում՝ նախածինից մինչև նեյրոգլիա, արտադրվում են տարբեր հատուկ սպիտակուցներ՝ որոշակի գործառույթով: Ուղեղի նեյրոգեն շրջաններում տարբեր սպիտակուցների որոշումը կարևոր է բջիջների միգրացիայի և դիֆերենցիացիայի, ինչպես նաև սինապտիկ ցանցի ծնավորման գնահատման համար զարգացման կարևորագույն ժամանակահատվածներում: Որոշ ուսումնասիրություններ ցույց են տվել այս սպիտակուցների խաթարված էքսպրեսիան ուղեղի զարգացման

տարբեր փոլերում՝ առևտիզմի սպեկտրի խանգարման (ԱՍԽ) կենդանիների մոդելներում: ԱՍԽ-ի վրա ազդող գործոն է որպես հակաէպիլեպտիկ դեղամիջոց օգտագործվող վալպրոյաթթուն (ՎՊԹ) է, որի ազդեցությունը հղիության ընթացքում սերտորեն կապված է նյարդաբանական զարգացման ուշացման և երեխաների մոտ առևտիզմի սպեկտրի խանգարումների ռիսկի զգալիորեն բարձրացման հետ: Այնուամենայնիվ, տարբեր եռամսյակների ընթացքում ԱՍԽ-ի զարգացման նկատմամբ հարաբերական զգայունությունը արգանդում վալպրոատի ազդեցությանը ենթարկված երեխաների մոտ մնում է անհասկանալի: ԱՍԽ-ի զարգացման ռիսկի ուսումնասիրությունները՝ կախված ազդեցության եռամսյակից, բավականին հակասական են: Երկրորդ և երրորդ եռամսյակներում վալպրոատի ազդեցությունը ավելի շատ կապված է նյարդաբանական զարգացման խանգարումների հետ: Ավելին, երկրորդ և երրորդ եռամսյակներում վալպրոատի օգտագործումը, նույնիսկ առանց առաջին եռամսյակում ազդեցության, դեռևս մեծացնում է առևտիզմի սպեկտրի խանգարման ռիսկը: ԱՍԽ-ի զարգացման ռիսկի ճշգրիտ հղիության ժամանակահատվածը դեռևս չի սահմանվել, և ռիսկը չի կարող բացառվել հղիության ընթացքում: ՎԿ-ի ազդեցությունը նեյրոտրոֆինների արտադրության, բժիշների միգրացիայի և դիֆերենցիացիայի վրա զարգացման տարբեր փոլերում, ինչպես նաև փոփոխությունների տևողությունը և դրանց հնարավոր շրջելիությունը՝ կախված ընդունման ժամանակահատվածից, լիովին ուսումնասիրված չէ: Հետևաբար, ԱՍԽ-ի հետ կախված վալպրոատով պայմանավորված ժամանակակիցական կույն զարգացման խանգարումների ուսումնասիրությունը արդիական է և պահանջված:

Արենախոսության գիրական նորույթը:

ԱՍԽ-ի պաթոգենեզը կարող է ազդել սաղմնային և հետծննդյան նեյրոգենեզի տարբեր փոլերի վրա: Հետծննդյան զարգացման շրջանը համապատասխանում է սինապտոգենեզի գագաթնակետին՝ որպես ԱՍԽ-ի հիմնական պաթոգենետիկ օլակ և նեյրոֆինների սինթեզի գագաթնակետին՝ որպես նեյրոգենեզի կարգավորիչներ:

Առնետների զարգացման հետծննդյան շրջանը դիտարկելով որպես մարդու հղիության երրորդ եռամսյակ, հետազոտվել են ուղեղի խոցելիության տարբեր

մակարդակներ վալյույաթթվով առաջացած վնասի նկատմամբ նյարդային համակարգի նախաձննոյան և վաղ հետձննոյան զարգացման ընթացքում, ինչպես նաև դրսնորումների ծանրությունը՝ կապված վնասվածքների հետ:

Աշխատանքի նպատակն է ուսումնասիրել վալյույաթթի ժամանակից կախված ազդեցությունը առտիզմի հետ կապված վարքային շեղումների զարգացման վրա երիտասարդ և չափահաս առնետների մոտ, և վաղ հետձննոյան նեյրոգենեզի հիմքում ընկած խանգարումները՝ գնահատելով թիրախային ուղեղի կառուցվածքների մոլեկուլային, բջջային և ֆունկցիոնալ խանգարումները:

Ուսումնասիրության գիտական նորույթը կայանում է վալյույաթթի նախաձննոյան և հետձննոյան ընդունման ազդեցության համակարգված և ինտեգրատիվ ուսումնասիրության մեջ՝ ֆենոտիպային, մոլեկուլային, բջջային և ֆունկցիոնալ մակարդակներում դրսնորվող նյարդածնային խանգարումների տևողության և շրջելիության վրա: Կարևոր է նաև տարածաժամանակային մոտեցումը, մասնավորապես՝ ուղեղի տարբեր կառուցվածքների հնարավոր խանգարումների դինամիկ ուսումնասիրությունը:

Ավենախոսության բովանդակությունը և ծևավորման գնահատականը:

Կատարինե Ֆերեշետյանի ատենախոսական աշխատանքը կազմված է ներածություն, գրական ակնարկ, նյութեր և մեթոդներ, հետազոտության արդյունքներ և դրանց քննարկում բաժիններից, ամփոփումից, եզրակացություններից, օգտագործած գրականության ցանկերից:

Ներածական բաժնում հայցորդի կողմից հիմնավորված են աշխատանքի արդիականությունը, գիտական նորույթը, աշխատանքի նպատակն ու խնդիրները, ստացված արդյունքները գործնականում կիրառելու հնարավորությունները:

Գրական ակնարկում հեղինակի կողմից ուսումնասիրվել են գիտական գրականության առկա տվյալները: Տրվել են առտիզմի սպեկտրի խանգարումների համաճարակաբանությունը, կլինիկական տարասեռությունը, ծագումը և պաթոգենեզը: Ուսումնասիրվել են առկա տվյալները բջջային միգրացիայի և սինապտոզնեզի խանգարման, ԱՍԻ-ի դեպքում նեյրոանատոմիական փոփոխությունների, առտիզմի սպեկտրի խանգարումների կենդանական մոդելների և

վալյուրուատով ինդուկցված կենդանական մոդելի վարքային ֆենոտիպավորման և կենսաքիմիական և բջջային վավերացման վերաբերյալ:

Հետազոտության առարկան և մեթոդները բաժնում մանրամասն նկարագրված են ատենախոսի կողմից կիրառված հետազոտության կենսաքիմիական, մորֆոլոգիական և վարքային ժամանակակից մեթոդները:

Արդյունքների նկարագրման և քննարկման բաժիններում ներկայացված են կատարած ծավալուն փորձարարական աշխատանքի հիման վրա ստացած տվյալները և դրանց քննարկումը: Տրվել է ստացած արդյունքների մանրամասն վերլուծությունը, ինչին մեծապես նպաստում են ներկայացված 30 նկարները:

Աշխատանքում հետազոտվել են վալյուրյաթթվի նախա- և հետծննդյան ազդեցության վաղ կենսաքիմիական և ֆենոտիպային դրսերումները, գնահատվել է կենդանիների ֆիզիկական զարգացումը և սոցիալական վարքը վաղ հետծննդյան շրջանում: Կիրառվել են տարբեր թեստեր՝ ուլտրաձայնային ծայնացման, եռախցիկային, սոցիալական կապի, բարձրացված պյուս լաբիրինթոսի, Y-լաբիրինթոսի, տաք ափսեի, որոնց շնորհիվ հետազոտվել են վալյուրյաթթվի ազդեցության տակ առնետների նախաճակատային կեղևում, հիպոկամպում, հոտառական կոճղեզի, ուղեղի սուրվենտրիկուլյար հատվածի կենսաքիմիական և ծևաբանական փոփոխությունները: Հետազոտությունների վերջին մասը վերաբերում է վալյուրյաթթվի նախա- և հետծննդյան ազդեցության ուշ կառուցվածքային, ֆունկցիոնալ և ֆենոտիպային դրսերումներին: Տարբեր թեստերի օգնությամբ ուշ հետծննդյան զարգացման շրջանում գնահատվել է սոցիալական վարքագիծը: Աշխատանքում յուրահատուկ մաս են կազմում մորֆո-հյուսվածքաքիմիական և էլեկտրաֆիզիոլոգիական ուսումնասիրությանների արդյունքները, որոնք բացահայտում են բջջային պատասխանի տիպերի հավասարակշռության արտահայտված խախտում, ինչպես նաև գլխուղեղի տարբեր կառուցների միջև նյարդային հաղորդակցման թուլացում:

Աղենախոսության եզրահանգումները տրամաբանորեն հետևում են փորձերի արդյունքներից և հիմնավորված են:

Աղենախոսության գործնական արժեքը:

Ստացած արդյունքները կարող են օգտագործվել առատիզմի սպեկտրի խանգարման (ԱՍԽ) փորձարարական մոդելները օպտիմալացնելու և դրանց

Վավերացման ու համեմատական վերլուծության նոր մոտեցումներ մշակելու համար: Նեյրոգենեզի խանգարումների ժամանակային և կառուցվածքային առանձնահատկությունները թույլ կտան ավելի ճշգրիտ ընտրել նեյրոպաշտպանիչ դեղաբանական միջամտությունների ժամանակահատվածները և թիրախները:

Նեյրոտրոֆինների և բջջային մարկերների փոփոխությունների դինամիկայի որոշումը կարող է ծառայել որպես կենսաքիմիական հիմք ԱՍԽ-ի վաղ ախտորոշման համար պոտենցիալ բիոմարկերների որոնման համար: Տարեր մեթոդները համատեղող ինտեգրված մոտեցումը հնարավորություն է տալիս ստացած տվյալները օգտագործել կանխարգելիչ թերապիայի ռազմավարությունների մշակման և պերինատալ և վաղ հետծննդյան շրջաններում դեղաբանական միջոցների նյարդաթունավորության գնահատման համար:

Սեղմագրի համապատասխանությունը ագրենախոսության հիմնական դրույթներին: Հեղինակի կողմից ստացված արդյունքները տպագրվել են միջազգային և հանրապետական գիտական ամսագրերում և միջազգային գիտաժողովների թեգիսներում: Սեղմագիրը համապատասխանում է ատենախոսության բովանդակությանը:

Այս ամենով հանդերձ կան որոշակի դիտողություններ՝

- Հայտնի է, որ գրգռման և արգելակման անհավասարակշռությունը, ինչպես նաև նեյրոհաղորդիչների փոխազդեցությունը ձևավորում են նեյրոնային ցանց, որը կարգավորում է ֆունկցիոնալ հոմեոստազը ինչպես նախաճակատային, այնպես էլ ուղեղի այն հատվածներում, որոնք ներգրավված են նեյրոգենեզում: Ուստի նպատակահարմար կլիներ ուսումնասիրել նեյրոհաղորդիչների, այդ թվում՝ դոպամինի, սերոտոնինի, նորեպինեֆրինի, ացետիլսոլինի մակարդակը և/կամ բաշխումը ուղեղի հատվածներում՝ վալպրոատի ընդունման ռեժիմի համաձայն: Հատկապես կարևոր է գլուտամինաթթու-ԳԱԿՇ համակարգի որոշումը, դրանց նյութափոխանակությանը մասնակցող ֆերմենտների ակտիվությունը, ընկալիչների էքսպրեսիան, կապումը, փոխադրիչները և այլն: Արյան

պլազմայում կատեխոլամինների և նեյրոհաղորդիչ ամինաթթուների որոշումը լրացուցիչ տեղեկատվություն կտրամադրեր այս թեմայի վերաբերյալ:

- Ca-կախյալ թթվային ֆոսֆատազի կիրառմամբ մորֆոլոգիական ուսումնասիրությունները բավարար չեն նեյրոնների վիճակը գնահատելու համար: Դասական ներկման մեթոդների կիրառումը (Nissl, H&E, LFB, Golgi/Golgi-Cox ներկում) թույլ է տալիս ավելի տարբերակել նյարդային հյուսվածքի կառուցվածքների մորֆոլոգիական փոփոխությունները:
- Որքանո՞վ է վալարուատով հարուցված մոդելը կիրառելի ԱՄՆ լայն ուսումնասիրման համար (էքստրապոլացիայի տեսանկյունից), քանի որ վալարուատ ընդունող հղիների քանակը տոկոսային հարաբերակցությամբ այնքան էլ մեծ չէ, իսկ առաջարկմով երեխաները ավելի շատ ծնվում են ոչ խնդիրներով ընտանիքներում, և հիվանդությունն էլ համարվում է բազմագործոն, բազմապատճառային, բարդ երևոյթ:
- Համաձայն վիճակագրության, արական սեռի երեխաների մոտ ԱՄՆ հանդիպում է 4 անգամ ավելի հաճախ, քան իգական սեռի երեխաների մոտ: Եթե հարցին մոտենանք նեյրոգենեզի տեսանկյունից, ապա որքանո՞վ է ներկայացված մոդելը ունակ անդրադառնալ սեռով պայմանավորված ԱՄՆ խնդրին:
- Ատենախոսությունում բացակայում է աշխատանքում օգտագործած հապավումների ցանկը, որը դժվարացնում և ժամանակատար է դարձնում այն ընթերցելը:

Եզրակացություն:

Կատարինե Սերոբի Ֆերեշետյանի «Սաղմնային և վաղ հետծննդյան շրջանում նեյրոգենեզի խանգարումների ուսումնասիրումը՝ վալարոյաթթվով մակածված առատիստիկ սպեկտրի խանգարումների մոդելում» թեմայով թեկնածուական ատենախոսական աշխատանքը հետաքրքիր և շարունակական գիտագործնական ուսումնասիրություն է: Այն բավարարում է <<-ում գիտական աստիճանաշնորհման կանոնակարգի 7-րդ կետով թեկնածուական ատենախոսություններին ներկայացվող պահանջներին, իսկ հեղինակն արժանի է: Գ.00.04 - «Կենսաքիմիա»

մասնագիտությամբ կենսաբանական գիտությունների թեկնածուի գիտական
աստիճանի շնորհմանը:

Կարծիքը քննարկվել և հաստատվել է <<ԳԱԱ Հ. Բունյաթյանի անվան
կենսաբիոմիայի ինստիտուտի գիտխորհրդի նիստում (արձանագրություն թիվ 11 2
դեկտեմբերի 2025թ.):

Նիստի նախագահ, կ.գ.թ., դոցենտ



Ա. Անտոնյան

Նիստի քարտուղար, գիտխորհրդի
քարտուղար, կ.գ.թ., դոցենտ

Հ. Հայրապետյան