

«Հաստատում եմ»



ՀՀ ԳԱԱ Հ. Բուսաբանության և
հանրապետական ինստիտուտի տնօրեն,

Կ.գ.թ., դոցենտ Ա. Անտոնյան

«2» դեկտեմբերի 2025 թ.

ԱՌԱՋԱՏԱՐ ԿԱԶՄԱԿԵՐՊՈՒԹՅՈՒՆ

ԿԱՐԾԻՔ

Կատարինե Սերոբի Ֆերեշտյանի

«Սաղմնային և վաղ հետծննդյան շրջանում նեյրոգենեզի խանգարումների
ուսումնասիրումը՝ վալպրոյաթթվով մակաձված աուտիստիկ 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. Բուսաբանության 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.Չախյանը, Կ.գ.թ., դոցենտ Հ.
Հայրապետյանը, Կ.գ.թ. Գ. Գյուլխանդանյանը, Կ.գ.թ. Վ. Գասպարյանը, Կ.գ.թ. Ն.
Ալուջյանը, Կ.գ.թ. Ֆ. Սարուխանյանը, Կ.գ.թ. Բ.Դանիելյանը, Կ.գ.թ. Չ. 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.Չախյանը, Կ.գ.թ., դոցենտ Ա. Անտոնյանը, Կ.գ.թ. Ն. Ալուջյանը, Կ.գ.թ.
Ֆ.Սարուխանյանը, որոնք ընդգծեցին աշխատանքի հիմնական արժանիքները՝
նորույթը և գիտագործնական նշանակությունը:

Արձանագրության թեմայի արդիականությունը:

Աուտիզմի հետազոտության հիմնական և 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 ձևավորում, աքսոնալ 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 եռամսյակին՝ ուղեղի զարգացման առումով: Այս ժամանակահատվածում տեղի ունեցող կարևոր իրադարձություն է գամմա-ամինակարազաթթվի (GABA) գրգռիչ ազդեցության անցումը արգելակող ազդեցության: Աուտիզմով ախտորոշված երեխաների մոտավորապես 20%-ը տառապում է մակրոցեֆալիայով: Մակրոցեֆալիայի պատճառը բացատրող մեկ վարկածը նեյրոգենեզի ընթացքում նեյրոնների բազմացման և վերացման գործընթացների միջև անհավասարակշռությունն է: Կառուցվածքային փոփոխությունները հիմնականում հայտնաբերվում են ուղեղային կեղևում, ուղեղիկում և ենթակեղևային լիմբիկ համակարգում: Ուղեղի կառուցվածքային փոփոխությունների մեկ այլ առանձնահատկություն դրանց տարիքային բնույթն է: Սինապսային դիսֆունկցիան 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 ձևավորման գնահատման համար զարգացման կարևորագույն ժամանակահատվածներում: Որոշ ուսումնասիրություններ ցույց են տվել այս սպիտակուցների խաթարված էքսպրեսիան ուղեղի զարգացման

տարբեր փուլերում՝ աուտիզմի 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 աուտիզմի 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 աուտիզմի 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, բջիջների միգրացիայի և դիֆերենցիացիայի վրա զարգացման տարբեր փուլերում, ինչպես նաև փոփոխությունների տևողությունը և դրանց հնարավոր շրջելիությունը՝ կախված ընդունման ժամանակահատվածից, լիովին ուսումնասիրված չէ: Հետևաբար, ԱՍԽ-ի հետ կախված վալպրոատով պայմանավորված ժամանակակախյալ ԿՆՀ զարգացման խանգարումների ուսումնասիրությունը արդիական է և պահանջված:

Արենախոսության գիտական նորույթ:

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

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

մակարդակներ վալարոյաթօվով առաջացած վնասի նկատմամբ նյարդային համակարգի նախաձննդյան և վաղ հետձննդյան զարգացման ընթացքում, ինչպես նաև դրսևորումների ծանրությունը՝ կապված վնասվածքների հետ:

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

Ուսումնասիրության գիտական նորույթը կայանում է վալարոատի նախաձննդյան և հետձննդյան ընդունման ազդեցության համակարգված և ինտեգրատիվ ուսումնասիրության մեջ՝ ֆենոտիպային, մոլեկուլային, բջջային և ֆունկցիոնալ մակարդակներում դրսևորվող նյարդաձնային խանգարումների տևողության և շրջելիության վրա: Կարևոր է նաև տարածաժամանակային մոտեցումը, մասնավորապես՝ ուղեղի տարբեր կառուցվածքների հնարավոր խանգարումների դինամիկ ուսումնասիրությունը:

Արենախոսության բովանդակությունը և ձևավորման 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 աուտիզմի սպեկտրի խանգարումների համաճարակաբանությունը, կլինիկական տարասեռությունը, ծագումը և պաթոգենեզը: Ուսումնասիրվել են առկա տվյալները բջջային միգրացիայի և սինապտոգենեզի խանգարման, ԱՍԽ-ի դեպքում նեյրոանատոմիական փոփոխությունների, աուտիզմի սպեկտրի խանգարումների կենդանական մոդելների և

վալարոատով 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 վալարոյաթթվի նախա- և հետծննդյան ազդեցության վաղ կենսաքիմիական և ֆենոտիպային դրսևորումները, գնահատվել է կենդանիների ֆիզիկական զարգացումը և սոցիալական վարքը վաղ հետծննդյան շրջանում: Կիրառվել են տարբեր թեստեր՝ ուլտրաձայնային ձայնացման, եռախցիկային, սոցիալական կապի, բարձրացված պլյուս լաբիրինթոսի, Y-լաբիրինթոսի, տաք ափսեի, որոնց շնորհիվ հետազոտվել են վալարոյաթթվի ազդեցության տակ առնետների նախաճակատային կեղևում, հիպոկամպում, հոտառական կոճղեզի, ուղեղի սուբվենտրիկուլյար հատվածի կենսաքիմիական և ձևաբանական փոփոխությունները: Հետազոտությունների վերջին մասը վերաբերում է վալարոյաթթվի նախա- և հետծննդյան ազդեցության ուշ կառուցվածքային, ֆունկցիոնալ և ֆենոտիպային դրսևորումներին: 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 կառույցների միջև նյարդային հաղորդակցման թուլացում:

Արենախոսության եզրահանգումները տրամաբանորեն հետևում են փորձերի արդյունքներից և հիմնավորված են:

Արենախոսության գործնական արժեքը:

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

վավերացման ու համեմատական վերլուծության նոր մոտեցումներ մշակելու համար: Ներդրագենեզի խանգարումների ժամանակային և կառուցվածքային առանձնահատկությունները թույլ կտան ավելի ճշգրիտ ընտրել ներդրապաշտպանիչ դեղաբանական միջամտությունների ժամանակահատվածները և թիրախները:

Ներդրոտրոֆինների և բջջային մարկերների փոփոխությունների դինամիկայի որոշումը կարող է ծառայել որպես կենսաքիմիական հիմք ԱՍԽ-ի վաղ ախտորոշման համար պոտենցիալ բիոմարկերների որոնման համար: Տարբեր 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 ատենախոսության հիմնական դրույթներին: Հեղինակի կողմից ստացված արդյունքները տպագրվել են միջազգային և հանրապետական գիտական ամսագրերում և միջազգային գիտաժողովների թեզիսներում: Սեղմագիրը համապատասխանում է ատենախոսության բովանդակությանը:

Այս ամենով հանդերձ կան որոշակի դիտողություններ՝

- Հայտնի է, որ գրգռման և արգելակման անհավասարակշռությունը, ինչպես նաև ներդրոհաղորդիչների փոխազդեցությունը ձևավորում են ներդրոնային ցանց, որը կարգավորում է ֆունկցիոնալ հոմեոստազը ինչպես նախաճակատային, այնպես էլ ուղեղի այն հատվածներում, որոնք ներգրավված են ներդրագենեզում: Ուստի նպատակահարմար կլիներ ուսումնասիրել ներդրոհաղորդիչների, այդ թվում՝ դոպամինի, սերոտոնինի, նորեպինեֆրինի, ալդոստերոնի մակարդակը և/կամ բաշխումը ուղեղի հատվածներում՝ վալպրոատի ընդունման ռեժիմի համաձայն : Հատկապես կարևոր է գլուտամինաթթու-ԳԱԿԹ 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 վալպրոատով հարուցված մոդելը կիրառելի ԱՍԽ լայն ուսումնասիրման համար (էքստրապոլացիայի տեսանկյունից), քանի որ վալպրոատ ընդունող հղիների քանակը տոկոսային հարաբերակցությամբ այնքան էլ մեծ չէ, իսկ աուտիզմով երեխաները ավելի շատ ծնվում են ոչ խնդիրներով ընտանիքներում, և հիվանդությունն էլ համարվում է բազմագործոն, բազմապատճառային, բարդ երևույթ:
- Համաձայն վիճակագրության, արական սեռի երեխաների մոտ ԱՍԽ 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 ԱՍԽ 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՝ վալպրոյաթթվով մակածված աուտիստիկ սպեկտրի խանգարումների մոդելում» թեմայով թեկնածուականատենախոսական աշխատանքը հետաքրքիր և շարունակական գիտագործնական ուսումնասիրություն է: Այն բավարարում է ՀՀ-ում գիտական աստիճանաշնորհման կանոնակարգի 7-րդ կետով թեկնածուականատենախոսություններին ներկայացվող պահանջներին, իսկ հեղինակն արժանի է: Գ.00.04 - «Կենսաքիմիա»

մասնագիտությամբ կենսաբանական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի շնորհմանը:

Կարծիքը քննարկվել և հաստատվել է ՀՀ ԳԱԱ Հ. Բունիաթյանի անվան կենսաքիմիայի 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

Հայրապետյան

