



[Handwritten signature]

ՀԱՍՏԱՏՈՒՄ ԵՄ՝

Երևանի պետական համալսարանի ռեկտորի

ժամանակավոր պաշտոնակատար,

Ֆիզմաթ. գիտ. դոկտոր, պրոֆեսոր,

ՀՀ ԳԱԱ ակադեմիկոս Գ.Գ.Գևորգյան

«29» հունիսի 2021թ.

ԱՌԱՋԱՏԱՐ ԿԱԶՄԱԿԵՐՊՈՒԹՅԱՆ ԿԱՐԾԻՔ

Գ.00.09 «Մարդու և կենդանիների ֆիզիոլոգիա» մասնագիտությամբ կենսաբանական գիտությունների դոկտորի գիտական աստիճանի հայցման նպատակով Ռուզաննա Գառնիկի Պարոնիկյանի “Նոր ազոտ-պարունակող միացությունների արդյունավետության գնահատումը կենդանիների օրգանիզմում էպիլեպտաձև վիճակների կասեցման համար” թեմայով ներկայացված ատենախոսության վերաբերյալ:

Թեմայի արդիականությունը

Հաշվի առնելով համաշխարհային բժշկության պրակտիկայում տարատեսակ հոգեկան հիվանդությունների բուժման համար լայնորեն օգտագործվող հոգեներգործուն դեղամիջոցների ուսումնասիրությունների անհրաժեշտությունը, ներկայումս նոր ներդրող դեղամիջոցների սինթեզը, նրանց համակցված հակացնցումային և հոգեմետ հատկությունների ուսումնասիրությունները, որոնք օրգանիզմի համար չեն ունենա կողմնակի ազդեցություններ, բժշկագիտության համար դառնում են բացառիկ արդիական: Միաժամանակ կարևորվում է նոր, մատչելի գործիքային մեթոդի կիրառումը, որը հնարավորություն կտա հեռահար կերպով գնահատել ներդրող դեղամիջոցների ազդեցությունը օրգանիզմների վրա:

Ուսումնասիրության նպատակն ու խնդիրները

Այս աշխատանքի նպատակն է եղել փորձարարական ուսումնասիրության ընթացքում գնահատելու նոր ազոտ-պարունակող միացությունների արդյունավետությունը կենդանիների օրգանիզմում էպիլեպտաձև վիճակների կասեցման համար, ինչպես նաև մշակել նոր ոչ ինվազիվ մեթոդաբանություն՝ հակացնցումային դեղամիջոցների օգտագործման հնարավորությունը «Բիոսկոպ» սարքավորումային համալիրի միջոցով գնահատելու համար:

Սույն նպատակի իրագործման համար հեղինակի կողմից առաջադրվել են հետևյալ խնդիրները.

- անցկացնել առաջնային սկրինինգ ՀՀ ԳԱԱ ՕԴՔԳՏԿ-ի ՆՕՔԻ- ում սինթեզված հետերոցիկլիկ նոր միացությունների շրջանում հակացնցումային ակտիվություն

հայտնաբերելու նպատակով՝ օգտագործելով փորձարարական տարբեր կենդանիներ և մաքսիմալ էլեկտրաշոկի և կորագոլի ցնցումային մոդելները,

- միացությունների ուսումնասիրված խմբերում բացահայտել քիմիական կառուցվածքի և կենսաբանական ակտիվության կապը վերոնշյալ մոդելների հիման վրա,
- տարբեր դեղաբանորեն ակտիվ քիմիական նյութերից ընտրել ամենաակտիվը և կատարել նեյրոտրոպ ազդեցության սպեկտրի խորը ուսումնասիրություն՝ տարբեր փորձարարական կենդանիների վրա ցուցաբերելով դիֆերենցված ինտեգրատիվ մոտեցում տարբեր ցնցումային մոդելների փաթեթի կիրառմամբ, ներառյալ «ամիգդալա-կինդլինգ» մոդելը, ինչպես նաև հոգեմետ հետազոտությունների մոդելների փաթեթը, ներառյալ՝ «բաց դաշտ», «բարձրացված խաչաձեւ լաբիրինթոս», «հարկադիր լող», «պասիվ խուսափման պայմանական ռեֆլեքս», «պտտվող առանցք», «կոնֆլիկտային իրավիճակ» և այլ մոդելներ,
- գնահատել ազոտ-պարունակող նոր միացությունների արդյունավետությունը կենդանիների էպիլեպտաձև վիճակների կասեցման համար: Ընտրված ակտիվ միացության էլեկտրաուղեգրային ուսումնասիրություն (ԷՈԻԳ) անցկացնել,
- իրականացնել ակտիվ միացությունների թունավորության փորձարկում, ներառյալ նեյրոթունականության ուսումնասիրությունները: Հաստատել վիճակագրական վերլուծության հիման վրա ստացված արդյունքների հավաստիությունը,
- ընտրված առանձին միացությունների նեյրոտրոպ հատկությունների համեմատություն իրականացնել բժշկության մեջ հայտնի և լայնորեն կիրառվող դեղերի հետ,
- իրականացնել ուսումնասիրություն ՀՀ ԳԱԱ ՕԴՔԳՏԿ-ի ՆՕՔԻ-ում սինթեզված մի շարք նոր քիմիական դեղապատրաստուկների, որոնք ունեն հակացնցումային և հոգեմետ ազդեցություն, օգտագործելով «Բիոսկոպ» սարքավորումային համալիրը:
- ուսումնասիրել ընտրված խմբերի որոշ ակտիվ նյութերի ազդեցության մեխանիզմը՝ օգտագործելով *in silico* մոլեկուլային մոդելավորումը, մասնավորապես՝ PASS մեթոդը և մոլեկուլային դոկինգը:

Ատենախոսության գիտամեթոդական մակարդակը

Ատենախոսը հետազոտությունների կատարման ժամանակ օգտագործել է արդիական բարդ մեթոդական մոտեցումներ: Հետազոտությունները իրականացվել են միջազգային նորմերին համապատասխան հակացնցումային պրեպարատների հայտնաբերման և ուսումնասիրման մեթոդներով՝ կորագոլային, թիոսեմիկարբազիդային, նիկոտինային, կամֆորային, ստրիխնինային, մաքսիմալ էլեկտրաշոկի, պենիցիլինային և ամիգդալա-կինդլինգ մոդելներով *in vivo* պայմաններում: Առավել ակտիվ միացությունների հոգեմետ ազդեցության սպեկտրը ուսումնասիրվել է ըստ հետևյալ թեստերի. «բաց դաշտ»,

«բարձրացված խաչաձև լաբիրինթոս», «հարկադրված լող», «կոնֆլիկտային իրավիճակ», «էլեկտրաշոկային ռետրոգրադ ամնեզիա», «պտտվող առանցք», «հակամոնոամինօքսիդազային ակտիվություն» և այլն:

Բացի այդ, ուսումնասիրություններ են իրականացվել՝ օգտագործելով նոր սարքավորումային «Բիոսկոպ» համալիրը, գնահատելու համար նոր՝ ոչ ինվազիվ մեթոդի արդյունավետությունը հակացնցումային միջոցների որոնման գործում՝ էպիլեպտաձև վիճակների կանխման նպատակով:

Ստացված փաստերի և եզրահանգումների գնահատականը

Ատենախոսի կողմից իրականացված նոր քիմիական դասերին պատկանող ազոտ-պարունակող հետերոցիկլիկ համակարգերի շուրջ 2000 ածանցյալների ուսումնասիրության արդյունքում պարզվել է, որ դրանց մեծ մասն ունակ են կանխելու կենդանիների օրգանիզմում փորձարարական ճանապարհով առաջացած ցնցումային վիճակները: Ուսումնասիրված հետերոցիկլերի ածանցյալների քիմիական կառուցվածքի և նրանց կենսաբանական ակտիվության միջև բացահայտվել է որոշակի կապ:

Հետազոտության ընթացքում հեղինակի կողմից առաջին անգամ հայտնաբերվել են հակացնցումային նոր դասերի նյութեր՝ օժտված ցածր թունավորությամբ, կողմնակի նվազագույն ազդեցություններով: Նրանցից ոմանք, ըստ հակացնցումային ակտիվության և դեղաբանական ազդեցության սպեկտրի, գերազանցում են բժշկական պրակտիկայում օգտագործվող դասական դեղանյութերը: *In silico* ուսումնասիրություններում միացությունները կապվում են GABA_A, 5-HT_{1A} ընկալիչների ակտիվ խմբերի և SERT փոխադրիչի հետ: Մոլեկուլային դոկինգի վերլուծության միջոցով պարզվել է, որ ստացված արդյունքները համապատասխանում են *in vivo* ուսումնասիրություններում ստացված փորձարարական տվյալների հետ:

Բացահայտված և ընտրված №3212 միացությունը օժտված լինելով բարձր հակացնցումային ազդեցությամբ տարբեր ցնցումների, ինչպես նաև պարոքսիզմալ պարցիալ էպիլեպսիայի «ամիգդալա-կինդինգ» և պենիցիլինային մոդելների ժամանակ, քիչ թունավոր է և ունի բարձր բուժական և պաշտպանիչ ինդեքսներ: Միացությունը իր ակտիվությամբ գերազանցում է հակաէպիլեպտիկ դեղամիջոցներին, որոնք կիրառվում են բժշկական պրակտիկայում՝ Ջարոնտինին և Պուֆեմիդին: Հոգեֆարմակոլոգիայում օգտագործվող մի շարք մոդելների համաձայն №3212-ը ունի հակացնցումային, անքսիոլիտիկ, հանգստացնող, հակադեպրեսանտ հատկություններ և պաշտպանիչ վարքագիծ:

Ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ №3212 միացությունը իր հոգեմետ հատկություններով հանդիսանում է հեռանկարային հակաէպիլեպտիկ դեղամիջոց և

առաջարկվում է նախակլինիկական հետազոտությունների համար՝ հետազայում բժշկական պրակտիկայում ներդրման նպատակով:

«Բիոսկոպ» սարքա-ծրագրային համալիրի կիրառմամբ կատարված ուսումնասիրությունները հանգեցրել են նոր, ոչ ինվազիվ մեթոդաբանության մշակման՝ օրգանիզմում էպիլեպտաձև վիճակների կասեցման համար: Մշակված մեթոդաբանության արդյունավետությունը ցույց է տրվել մի շարք հայտնի հակաէպիլեպտիկ դեղամիջոցների՝ Դիագեպամ, Դեպակին, Ֆենոբարբիտալ, Դիլանտին, Լամոտրիջին, Տոպիրամատ, Ջարոնտին, ինչպես նաև ՀՀ ԳԱԱ ՆՕՔԻ-ում սինթեզված Պուֆեմիդի, Պիրատիդինի և N°3212 միացության համար: «Բիոսկոպ»-ի միջոցով ուսումնասիրված բոլոր դեղերի համեմատական ուսումնասիրությունը ցույց է տվել, որ ամենաարդյունավետ դեղամիջոցներն են Տոպիրամատը, Լյուսինալը, Դիագեպամը և նորամշակ N°3212 միացությունը: Միննույն ժամանակ, օգտագործելով ավելի պարզ վերլուծական մոտեցումներ, ցուցադրվել է Դիլանտինի, Դեպակինի և Ջարոնտինի օգտագործման արդյունավետությունը օրգանիզմի էպիլեպտաձև վիճակների կասեցման համար:

«Բիոսկոպ» սարքավորումային համալիրի օգտագործման հետ կապված ուսումնասիրությունները հանգեցրել են նոր, ոչ ինվազիվ մեթոդաբանության մշակման՝ օրգանիզմի ցնցումային վիճակները կասեցնելու և հակացնցումայինների բացահայտման համար:

Հետազոտության գիտական նորույթը

Ատենախոսական աշխատանքում ստացվել են գիտական հետաքրքրություն ներկայացնող մի շարք նոր տվյալներ: Կորագոլի հետ անտագոնիզմի մոդելի վրա առաջին անգամ հակացնցումային հատկություններ են հայտնաբերվել տարբեր քիմիական դասերին պատկանող մի շարք ազոտ պարունակող միացություններում: Աշխատանքի արդյունքում հակացնցումային և հոգեմետ ազդեցություններ հայտնաբերվել են հետերոցիկլիկ միացությունների հետևյալ խմբերում.

Ա) Նոր հետերոցիկլիկ միացությունների՝ պիրանո(թիոպիրանո)թիենոպիրիդոպիրիմիդինների, տետրահիդրոթիենոպիրիմիդինների, կոնդենսված թիենոպիրիմիդինների, պիրանոֆուրոպիրիդինների, պիրազոլոպիրանո(թիոպիրանո)պիրիդինների, իզոթիազոլո 2,7-նաֆտիրիդինների ածանցյալների մոտ:

Բ) Տարբեր քիմիական դասերին պատկանող նյութերի խմբերի՝ ալֆա-, բետա-դեհիդրոդիպետիոնների, կենսաբանորեն ակտիվ ամինաթթուների ածանցյալներից՝ N-օ-, N-ռ-տեղակալված ամինաթթուների, սալիցիլիդեն ամինաթթուների և դրանց խելատների, լիթիումական աղերի, ամինաթթուների հիդանտոինների, դիֆենիլացետիլ-ամինաթթուների և դրանց լիթիումի աղերի, բենզոլի-ԳԱԿԹ-ի արծաթի և ցինկի աղերի, դիֆենիլացետիլ գլիցինի արծաթի աղերի, ինչպես նաև մորֆոլինո-, ամինոպրոպանոլների, բետա-կարբոլինների, բենզո[հ]քինազոլինների և այլնի մոտ:

Քիմիական կառուցվածքի և հակացնցումային ակտիվության միջև կապը բացահայտվել է տարբեր ուսումնասիրված խմբերի միացությունների համար: Ատենախոսի կողմից եզրակացություններ են արվել մեծ քանակությամբ ազոտ պարունակող միացություններում տարբեր տեղակալիչների դերի և հետազոտվող ակտիվության ուժի մասին:

Առաջին անգամ խորը ուսումնասիրություններ են կատարվել ընտրված ակտիվ միացությունների հետ, ինչպես հակացնցումային ազդեցության սպեկտրի, այնպես էլ դրանց հոգեմետ հատկությունները ուսումնասիրելու տեսանկյունից: Պիրանոտրիագոլոպիրիդինների և պիրանոթիենոպիրիդինների ածանցյալները, ինչպես նաև նոր ներդրող ակտիվ դեղամիջոցները՝ պուֆեմիդը և պիրատիդինը և №3212 միացությունը Հունաստանի Արիստոտելի համալսարանում և Հայաստանի ռուս-հայկական համալսարանում դոկինգ-մոդելավորման են ենթարկվել բացահայտելու նրանց ազդեցության մեխանիզմը՝ տարբեր ընկալիչների հանդեպ աֆինիտետը:

Առաջին անգամ հայտնաբերվել է №3212 նոր՝ բարձրակտիվ հակացնցումային միջոցը (տետրահիդրոբենզոթիենոպիրիմիդինի ածանցյալ): Համաձայն նոր հակացնցումայինների բժշկական պրակտիկայում ներդրման պահանջներից՝ դրա մանրակրկիտ ուսումնասիրությունն իրականացվել է տարբեր կենդանիների վրա սուր և քրոնիկ փորձարկումներում՝ օգտագործելով ժամանակակից մոդելներ, իրականացվել են թունավորության և նեյրոթունականության ուսումնասիրություններ: Կատարվել է նաև միացության ԷՈՒԳ ուսումնասիրություն:

«Բիոսկոպ» սարքավորումային համալիրի օգտագործման հետ կապված կատարված ուսումնասիրությունները հանգեցրին նոր ոչ ինվազիվ մեթոդաբանության մշակմանը՝ մարմնի ջղաձգական վիճակները թեթևացնելու համար հակացնցումային դեղամիջոց օգտագործելու հնարավորությունը գնահատելու համար: Հեղինակի կողմից ցուցադրված է մեթոդաբանության արդյունավետությունը մի շարք հայտնի հակացնցումային միջոցների՝ դիազեպամի, դեպակինի, ֆենոբարբիտալի, դիլանտինի, լամոտրիջինի, տոպիրամատի, զարոնտինի, ինչպես նաև ՆՕՔԻ- ում սինթեզված դեղերի՝ պուֆեմիդի, պիրատիդինի և №3212 միացության համար:

Հետազոտության գիտա-գործնական նշանակությունը

Ատենախոսի հետազոտությունը մեծ հետաքրքրություն է ներկայացնում:

Իրականացված հետազոտությունները հիմնարար և գործնական նշանակություն ունեն:

Աշխատանքի հիմնարար նշանակությունը կայանում է նրանում, որ փորձնական կենդանիների մոտ առաջին անգամ ուսումնասիրվել են նոր շարքերի հետերոցիկլներ, որոնք պարունակում են N-, O-, S- ատոմներ, որոնք ֆիզիոլոգիապես ակտիվ են և օժտված

են՝ հակացնցումային և հոգեմետ հատկություններով, ուսումնասիրվել են ակտիվ խմբերի միացությունների քիմիական կառուցվածքի և կենսաբանական ակտիվության միջև կապը և դրանց համար *In silico* հետազոտություններ են իրականացվել: Հետազոտվել են պուֆեմիդ և պիրատիդին դեղերի նոր ներդրող հատկությունները, որոնցով նրանք գերազանցում են հայտնի հոգեմետ դեղամիջոցներին:

Աշխատանքի գործնական նշանակությունը կայանում է նրանում, որ ընտրված միացությունների շարքում հայտնաբերվել է հոգեմետ հատկություններով նոր պոտենցիալ հակաէպիլեպտիկ դեղամիջոց՝ №3212-ը, որը խորհուրդ է տրվում նախակլինիկական փորձարկումների համար՝ բժշկական պրակտիկայում հետագա ներդրման համար: Առաջին անգամ ցուցադրվել է «Բիոսկոպ» սարքային համալիրի օգտագործման նպատակահարմարությունը կենդանիների օրգանիզմում էպիլեպտաձև վիճակների կասեցման համար նոր հակացնցումայինների օգտագործման արդյունավետության արագ գնահատման համար:

Ատենախոսությունը բաղկացած է ներածությունից, կիրառված մեթոդների նկարագրությունից, սեփական տվյալների ամփոփումից և եզրակացություններից և հավելվածից: Ատենախոսության ծավալը կազմում է 300 տպագիր էջ, որում ընդգրկված են 123 աղյուսակ և 48 նկար: Գրականության ցանկը կազմված է 442 աղբյուրներից: Սեղմագիրն ամբողջությամբ համապատասխանում է ատենախոսության բովանդակությանը: Ատենախոսության հիմնական արդյունքներն ամփոփված են 82 տպագիր աշխատանքներում:

Ռուզաննա Պարոնիկյանի ատենախոսական աշխատանքը կատարված է պատշաճ մասնագիտական մակարդակով, կազմված է տրամաբանորեն, շարադրված է գրագետ:

Ատենախոսության վերաբերյալ դիտողություններ և առաջարկներ

Ներկայացված աշխատանքի վերաբերյալ չունենալով սկզբունքային առարկություններ, հարկ ենք համարում անել հետևյալ դիտողությունը և առաջարկությունը.

1. Նկար 5.20-ում (էջ 237) բերվում են “Բիոսկոպ” սարքավորման գրանցած գրաֆիկական պատկերները առանց թվային արժեքների և հավաստիության աստիճանի: Ցանկալի կլիներ այդ 16 ցուցանիշների թվային արժեքները և դրանց վիճակագրական հավաստիության աստիճանները ներկայացված լինեին նաև աղյուսակի տեսքով:
2. Ատենախոսության արդյունքները զգալի չափով լրացնում են ներդրող դեղամիջոցների ազդեցության վերաբերյալ գրականության մեջ եղած տվյալները և նյութ են տալիս գնահատելու ազոտ-պարունակող նոր միացությունների արդյունավետության մասին: Նշված հիմնախնդիրների համակողմանի մշակումն,

անշուշտ, տեսական հիմք կստեղծի բուժական միջոցառումների մշակման և կենսաբժշկագիտության տվյալ ոլորտի հետագա զարգացման համար: Ուստի, առաջարկում ենք աշխատանքում ստացված տվյալները օգտագործել բուժերում համապատասխան պրոֆիլի դասընթացներում:

Եզրակացություն

Ռուզաննա Գառնիկի Պարոնիկյանի “Նոր ազոտ-պարունակող միացությունների արդյունավետության գնահատումը կենդանիների օրգանիզմում էպիլեպտաձև վիճակների կասեցման համար” թեմայով կենսաբանական գիտությունների դոկտորի գիտական աստիճանի հայցմանը ներկայացված ատենախոսությունը առաջադրված խնդիրների սահմաններում լիարժեք իրականացված և ինքնուրույն հետազոտությունների արդյունք հանդիսացող գիտական աշխատանք է: Ատենախոսի կողմից ստացված գիտական նոր տվյալները էական նշանակություն ունեն գիտագործնական տեսանկյունից: Եզրակացությունները հիմնավորված են ստացված տվյալների արժանահավատությամբ: Այն իր գիտական արժեքով, արդիականությամբ, ստացված տվյալների նորույթով, տեսական ու գործնական նշանակությամբ լիովին համապատասխանում է ՀՀ ԲՈՂ-ի կողմից դոկտորական ատենախոսությանը ներկայացվող պահանջներին:

Ատենախոսության հեղինակն արժանի է կենսաբանական գիտությունների դոկտորի գիտական աստիճանի հայցմանը Գ.00.09 «Մարդու և կենդանիների ֆիզիոլոգիա» մասնագիտությամբ:

Կարծիքը քննարկվել և հաստատվել է Երևանի պետական համալսարանի Մարդու և կենդանիների ֆիզիոլոգիայի ամբիոնի նիստում, որին ներկա էին նաև կենսաքիմիայի, մանրէաբանության և կենսատեխնոլոգիայի ամբիոնի աշխատակիցներ (արձ. թիվ 8, 29.06.2021): Նիստին ներկա էին ԵՊՀ Մարդու և կենդանիների ֆիզիոլոգիայի ամբիոնի վարիչ, կ.գ.թ., դոցենտ Ա.Ֆ.Կարապետյանը, կ.գ.թ., դոցենտ Ս.Գ.Սահակյանը, կ.գ.թ., դոցենտ Է.Ս.Գևորգյանը, կ.գ.թ., դոցենտ Ա.Ն.Առաքելյանը, կ.գ.թ., դոցենտ Ն.Յու. Աղամյանը, կ.գ.թ. Մ.Ա.Կարապետյանը, կ.գ.թ., ասիստենտ Ա.Վ.Գրիգորյանը, կ.գ.թ. Կ.Ռ. Հովհաննիսյանը, լաբորանտներ Ա.Ղ.Ղազարյանը, Կ.Վ. Բաղդասարյանը, Զ. Ս.Զուրաբյանը, կենսաքիմիայի, մանրէաբանության և կենսատեխնոլոգիայի ամբիոնի վարիչ՝ կ.գ.թ., դոցենտ Ա.Ա.Փոլադյանը, կենսաքիմիայի, մանրէաբանության և կենսատեխնոլոգիայի ամբիոնի դոցենտներ՝ Ս.Վ.Մարությանը և Լ.Ս.Գաբրիելյանը:

ԵՊՀ մարդու և կենդանիների ֆիզիոլոգիայի
ամբիոնի վարիչ, դոցենտ

Ա.Ֆ.Կարապետյան

ԵՊՀ գիտական քարտուղար, կ.գ.թ.

Լ.Ս.Հովսեփյան



(Handwritten signatures in blue ink)