



Երևանի պետական համալսարանի  
գիտական հարցերի գծով պրոռեկտոր,  
Ռ.Հ.Բարխուդարյան  
«05» սեպտեմբերի 2022 թ.

**ԱՌԱՋԱՏԱՐ ԿԱԶՄԱԿԵՐՊՈՒԹՅԱՆ ԿԱՐԾԻՔ**

ՀՀ ԳԱԱ ակադ. Լ. Ա. Օրբելու անվան Ֆիզիոլոգիայի ինստիտուտի կրտսեր գիտաշխատող Մարինե Էդգարի Շիրինյանի «Զարկերակային բարոտեցեպտորային ռեֆլեքսը որպես վեգետատրոպ դեղերի ազդեցության թիրախ և մաթեմատիկական մոդելավորման օբյեկտ» թեմայով Գ.00.09 «Մարդու և կենդանիների ֆիզիոլոգիա» մասնագիտությամբ կենսաբանական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի հայցմանը ներկայացված ատենախոսության վերաբերյալ:

**Ատենախոսության թեմայի արդիականությունը**

Զարկերակային հիպերտոնիան սոցիալապես նշանակալի հիվանդություն է և սրտանոթային պաթոլոգիաների առաջացման հիմնական ռիսկային գործոններից մեկը: Զարկերակային հիպերտոնիայի էթիոլոգիայի և պաթոգենեզի բացահայտումը առաջնահերթ խնդիր է սրտանոթային հիվանդություններից մահացության նվազեցման գործում, որը ներառում է արյան ճնշման կարգավորման մեխանիզմների և այդ մեխանիզմների վրա ազդող գործոնների ուսումնասիրությունը: Արյան ճնշման ներթոգեն կարգավորման հիմնական համակարգերից մեկը զարկերակային բարոտեցեպտորային ռեֆլեքսն է, որի դիսֆունկցիան ծառայում է որպես սրտանոթային բարդությունների, այդ թվում՝ հիպերտոնիայի երկարաժամկետ կանխատեսող մարկեր: Հակահիպերտոնիկ դեղամիջոցների օգտագործումը, որոնք լայնորեն օգտագործվում են քրոնիկ հիվանդությունների, ներառյալ հիպերտոնիայի դեպքում, կարող են լինել բարոտեֆլեքսային ֆունկցիայի փոփոխության պատճառներից մեկը, քանի որ վեգետատրոպ դեղամիջոցների գործողության կետերը հիմնականում բարոտեֆլեքսային ռեֆլեքտորային աղեղի օղակներն են: Այս և այլ հնարավոր ազդեցությունները արյան ճնշման վերահսկման այս մեխանիզմի վրա սահմանում են բարոտեֆլեքսային դիսֆունկցիան որպես բազմագործոն պաթոլոգիա, որի ուսումնասիրությունը պահանջում է ինտեգրված մոտեցում՝ ներառելով մաթեմատիկական հետազոտության մեթոդները: Այս առումով, Մ.Է. Շիրինյանի աշխատանքը, որը նվիրված է բարոտեֆլեքսային մեխանիզմի վրա վեգետատրոպ հակահիպերտոնիկ դեղամիջոցների ազդեցության աստիճանի գնահատմանը և բարոտեֆլեքսային դիսֆունկցիաների նկարագրության և կանխատեսման մաթեմատիկական մեթոդների մշակմանը, բավականին արդիական է:



## Ուսումնասիրության նպատակներն ու խնդիրները

Մարինե Էդգարի Շիրինյանի ատենախոսական աշխատանքի նպատակն էր գնահատել ՀՀ ԳԱԱ Ա.Լ.Մնջոյանի անվ. ՕԴՔԳՏԿ Նուրբ Օրգանական Քիմիայի ինստիտուտում (ՆՕՔԻ) սինթեզված հայրենական վեգետոտրոպ դեղամիջոցների՝ գանգլերոնի, բեդիտինի, ֆոբուֆոլի զարկերակային բարոտեցեպտրային ռեֆլեքսների ազդեցությունը և զարկերակային բարոտեֆլեքսի մաթեմատիկական մոդելի հիմնական մոդուլի մշակումը դիսկրետ մաթեմատիկայի (տրամաբանության հանրահաշիվ) մեթոդների կիրառմամբ: Նպատակին համապատասխան դրվել են հետևյալ խնդիրները

1. Որոշել հիպերտոնիկ և կարդիոքրոնոտրոպ ռեակցիաների փոփոխության աստիճանը բարոտեֆլեքսը փորձարկելիս Օրգանական քիմիայի ինստիտուտում մշակված բարոտեֆլեքսային ռեֆլեքտոր աղեղի տարբեր օղակների վրա գործող վեգետոտրոպ նյութերի առկայության դեպքում:

2. Որոշել բարոտեֆլեքսի զգայունությունը ընտրված վեգետոտրոպ պատրաստուկների հիման վրա:

3. Դիսկրետ մաթեմատիկայի միջոցով (ավտոմատների տեսություն) մշակել հակադարձ բացասական կապով համակարգի հավասարակշռության վիճակի մաթեմատիկական մոդել:

4. Կիրառել հակադարձ բացասական կապով համակարգի ստացված ավտոմատ մոդելը զարկերակային բարոտեֆլեքսային համակարգի համար:

5. Առկա փորձարարական տվյալների հիման վրա մշակել մոդուլ (մաթեմատիկական մեթոդ) վեգետոտրոպ դեղամիջոցների հիման վրա զարկերակային բարոտեֆլեքսի զգայունությունը կանխատեսելու համար Օքսֆորդի թեստում կարդիոքրոնոտրոպ արձագանքի քանակական խեղաթյուրման կամ բացակայության դեպքում:

## Ստացված արդյունքների և եզրակացությունների գիտական նորույթը

Առաջին անգամ բարոտեֆլեքսի զգայունությունը գնահատվել է ՆՕՔԻ-ում սինթեզված բնօրինակ վեգետոտրոպ դեղամիջոցների հիման վրա՝ N-հակաքոլիներգիկ Gangleron-ի, ծայրամասային  $\alpha 2$ -ադրենոբլոկատոր Beditin-ի և ոչ ընտրով  $\beta$ -ադրենոբլոկատոր ՆՄԱ Fobufol-ով: Ապացուցված է, որ գանգլերոնը բարելավում է բարոտեֆլեքսային ֆունկցիան, բեդիտինը և ֆոբուֆոլը նվազեցնում են բարոտեֆլեքսային զգայունությունը ավելի քիչ, քան  $\alpha 2$ -ադրենոբլոկատորը և ոչ ընտրովի  $\beta$ -ադրենոբլոկատորի դասական ներկայացուցիչները՝ իդագոքսանը և պրոպրանոլոլը:

Առաջին անգամ առաջարկվել է կարոտիդային գլոմուսի դերի մասին գանգլերոնի հիպոթենզիվ գործողության մեխանիզմում և բարոտեֆլեքսի ճնշող ֆունկցիայի բարելավման գործում գանգլերոնի հիմանի վրա, բեդիտինի ընդունումից հետո բարոտեֆլեքսի դեպրեսորային ֆունկցիայի նվազման և նորեպինեֆրինի արտազատման նախասինապտիկ ավտոկարգավորման վրա դեղամիջոցի ազդեցության միջև կապի մասին, բեդիտինի առանձնահատկությունների մասին՝



սիմպաթիկ նյարդային վերջավորություններից նորադրենալինի արտազատումը չավելացնելու սիմպաթիկ նյարդային համակարգի նորմո- և հիպերակտիվության դեպքում և սիմպաթիկ անբավարարության դեպքում նորեպինեֆրինի արտազատումը, բեդիտինի ընտրովի հակադրության մասին  $\alpha$ 2-ադրենոլնկալիչների B- և C-ենթատեսակներին և դեղամիջոցի ընտրողականության բաշխումը  $\alpha$ 2-ադրենոլնկալիչների ենթատիպերին հետևյալ կերպ՝  $\alpha$ 2B->  $\alpha$ 2C->>  $\alpha$ 2A-ադրենոլնկատորների, Ֆորուֆոլի հակաառիթմիկ (քինիդինանման) գործողության բացակայության և վազոկոնստրիկտորի ներդրմամբ պայմանավորված ռեֆլեքսային բրադիկարդիայի խորության վրա դեղամիջոցի ազդեցության բացակայության պատճառահետևանքային կապի մասին:

Առաջին անգամ առաջարկվել է ՆՍԱ Fobufol-ի հետ ոչ ընտրովի  $\beta$ -ադրենոլնկատորը դիտարկել որպես ՆՍԱ-ով ընտրովի  $\beta$ -ադրենոլնկատոր, որն ունի վազոդիլացնող հատկություն՝ պայմանավորված  $\beta$ 2-> $\beta$ 1-ադրեներգիկ ընկալիչների նկատմամբ դեղամիջոցի ավելի ցայտուն ՆՍԱ-ով և ընդգծված անտագոնիզմ  $\beta$ 1-> $\beta$ 2-ադրենոլնկալիչների նկատմամբ:

Առաջին անգամ մշակվել և կիրառվել է մաթեմատիկական մեթոդ, որը կանխատեսում է դեպրեսորային բարոռեֆլեքսի զգայունությունը Օբսֆորդի թեստի ընթացքում վազոկոնստրիկտորի համար ռեֆլեքսային բրադիկարդիայի քանակական գնահատման բացակայության դեպքում: Մեթոդը հնարավորություն է տալիս գնահատել ԲՌԶ-ը վազոկոնստրիկտորին հիպերտոնիկ արձագանքով: Առաջարկվող մաթեմատիկական մեթոդի կիրառմամբ առաջին անգամ առաջարկվում է կանխատեսել  $\beta$ -բլոկատորների թաղանթակայունացնող հատկությունը:

Առաջին անգամ ավտոմատների տեսությունը կիրառվել է զարկերակային բարոռեցեպտորային ռեֆլեքսը մոդելավորելիս և ստացվել է բացասական հետադարձ կապով կարգավորող մեխանիզմների ունիվերսալ ավտոմատ մոդել:

### Աշխատանքի գիտամեթոդական մակարդակը

Աշխատանքը կատարվել է նպատակին համապատասխան՝ կիրառելով ժամանակակից մեթոդներ՝ մաթեմատիկական մոդելավորման կիրառում դեպի ուսումնասիրության օբյեկտ՝ զարկերակային բարոռեֆլեքս: Հետազոտություններն իրականացվել են 220-270 գ քաշով երկու սեռի 75 սպիտակամորթ առնետների վրա, որոնք պահվել են նորմալ վիվարիումի պայմաններում: Աշխատանքի փորձարարական մասի համար օգտագործվել են հետևյալ դեղաբանական ակտիվ նյութերը՝ գանգլերոն, բեդիտին, ֆորուֆոլ, պրոպրանոլոլ հիդրոքլորիդ, իդազոկսան հիդրոքլորիդ (RX-781094), նեմբուտալ, ֆենիլեֆրին հիդրոքլորիդ: Մրտի հաճախության փոփոխության դեպքում բարոռեֆլեքսի ֆունկցիան որոշելու համար նախ կիրառվել է աշխատության մեջ առաջարկված մաթեմատիկական մեթոդը՝ բարոռեֆլեքսի զգայունության գնահատման համար: Բարոռեֆլեքսի մաթեմատիկական մոդելի հիմնական մոդուլը մոդելավորելու համար ընտրվել է ավտոմատների տեսությունը, որը դիսկրետ մաթեմատիկայի ճյուղերից է: Ըստ



փորձարարական տվյալների ցուցադրվում է վեգետոտրոպ պատրաստուկների ազդեցությունը բարոտեֆլեքսային մոդելի վրա:

Վիճակագրական տվյալների մշակումն իրականացվել է GraphPad Prism 3.03, MS Excel 2013 կիրառական ծրագրերի միջոցով: Տարբերական պարամետրային վերլուծություն ANOVA, Tukey-Kramer և Newman-Caisley մեթոդները, Bonferroni և Dunnett թեստերը, չգույզված և գույզակցված Student's test, ոչ պարամետրիկ Ուիլկոկսոնի թեստ. մեծությունների միջև կապը որոշելու համար օգտագործվել է գծային ռեգրեսիոն մոդել: Նմուշի միջոցները համեմատելիս օգտագործվել է միջինի ստանդարտ սխալը, նմուշը նկարագրելիս՝ ստանդարտ շեղումը:

### Աշխատանքի գիտական և գործնական նշանակությունը

**Գիտական նշանակությունը.** Ցույց է տրվել, որ վեգետոտրոպ դեղամիջոցներն ազդում են բարոտեֆլեքսների մեխանիզմի վրա, և որ բարոտեֆլեքսների վրա ազդեցության բնույթով հնարավոր է ուսումնասիրել և բացահայտել վեգետոտրոպ դեղամիջոցների նոր հատկությունները: Գանգլերոնի առկայությամբ բարոտեֆլեքսի դեպրեսորային ֆունկցիայի բարելավման մասին տվյալները ցույց են տալիս դեղամիջոցի նոր, այլ գանգլիոբլոկատորներից տարբերվող կարևոր հատկությունը և պարզաբանում են նրա հիպոթենզիվ գործողության մեխանիզմը: Բեդիտինի անհավասար ընտրողականության վերաբերյալ տվյալները  $\alpha 2$ -ադրենոտեցեպտորների ընկալիչների ենթատեսակների նկատմամբ թույլ կտան ավելի խորը ուսումնասիրել դեղամիջոցի հակաթունային հատկությունների պատճառները, բացատրել տախիկարդիայի և նկատվող բրադիկարդիայի բացակայությունը բեդիտինի հիման վրա դեղամիջոցի բնականոն ակտիվությամբ սիմպաթիկ նյարդային համակարգը և ուսումնասիրել  $\alpha 2$ -AR ենթատեսակների դերը ֆիզիոլոգիական գործընթացներում: Ձեռք բերված տվյալները բարոտեֆլեքսի դեպրեսորային ֆունկցիայի վրա Ֆոբուֆոլի ազդեցության բնույթի վերաբերյալ ցույց են տալիս դեղամիջոցի ավելի ընդգծված ՆՄԱ  $\beta 2$ -ադրենոտեցեպտորների ընկալիչների նկատմամբ և թույլ են տալիս բնութագրել դեղը որպես  $\beta$ -ադրենոբլոկատոր՝ վազոդիլատոր հատկություններով:

Օքսֆորդի մեթոդով բարոտեֆլեքսի զգայունության կանխատեսման մշակված մաթեմատիկական մեթոդը հնարավորություն կտա որոշել բարոտեֆլեքսի զգայունությունը վագուսային գործունեության վերաբերյալ տվյալների կորստի կամ աղավաղման դեպքում: Ըստ բարոտեֆլեքսների առաջարկվող ավտոմատ մոդելի՝ հնարավոր է ուսումնասիրել և կանխատեսել վեգետոտրոպ նյութերի հատկությունները:

**Աշխատանքի գործնական նշանակությունը.** Գանգլերոնի առկայությամբ բարոտեֆլեքսի դեպրեսորային ֆունկցիայի բարելավման փաստը թույլ է տալիս ընդլայնել դրա շրջանակը կլինիկական պրակտիկայում և կարող է օգտագործվել խորհուրդ տալու համար Gangleron-ը ներառել բարոտեֆլեքսային ֆունկցիայի խանգարում ունեցող հիվանդների բուժման մեջ: Բեդիտինի բարձր ընտրողականության ենթադրությունը  $\alpha 2$ -ադրենոբլոկալիչների B ենթատեսակի նկատմամբ կարող է տարբերակել այն որպես դեղաբանական անալիզատոր



նույնականացնելու միացությունները, որոնք ընտրովի են  $\alpha 2$ -ադրենոլնկալիչների ենթատեսակների համար: Ֆոբուֆոլի ազդեցության բնույթը բարոտեֆլեքսի դեպրեսորային ֆունկցիայի վրա և աշխատանքում տրված դեղամիջոցի նախկինում բացահայտված հատկությունների ընդհանրացման հետ մեկտեղ, հիմք են տալիս ֆոբուֆոլը ներկայացնել կլինիկական փորձարկումների որպես խոստումնալից ընտրովի  $\beta$ -ադրենոբլոկատոր ՆՄԱ-ով: վազոդիլացնող հատկություններ:

Բարոտեֆլեքսային հավասարակշռության վիճակի մշակված ավտոմատ մոդելը կարող է լինել մաթեմատիկական մոդելի հիմնական մոդուլը բարոտեֆլեքսների դիսֆունկցիաների կանխատեսման համար, ծառայել որպես բացասական հակադարձ կապով կարգավորող մեխանիզմների ունիվերսալ մոդել:

Բարոտեֆլեքսի առաջարկվող մաթեմատիկական մոդելը ներառում է փորձերի անցկացում *in silico* մեթոդով, որը գիտական հետազոտության խոստումնալից մեթոդներից է և զգալիորեն կնվազեցնի *in vivo* մեթոդի կիրառմամբ փորձերի քանակը:

### Օգտագործման առաջարկություններ և աշխատանքի արդյունքների իրականացման ոլորտներ

Գանգլերոնի բացահայտված հատկությունը՝ բարձրացնելու դեպրեսորային բարոտեֆլեքսի զգայունությունը դեղամիջոցի այլ հայտնի հատկությունների հետ մեկտեղ, կարող է էական հետաքրքրություն առաջացնել հակահիպերտոնիկ թերապիայի մեջ, որն օգտագործվում է խուճապի նոպաների, փսիխոզեն կարդիալգիայի, բրոնխիալ ասթմայի ախտանիշները կանխելու և մեղմելու համար, քներակ գլոմուսի գերզգայունության դեպքում որպես այլընտրանքային մոտեցում, որը ներկայումս ներդրված է այս գեղձի մասնակի ռեգեկցիայի մեթոդով:

Բեդիտինի վերաբերյալ ուսումնասիրության արդյունքները կարող են օգտագործվել հետազոտական լաբորատորիաներում՝ ենթատիպային ընտրովի  $\alpha 2$ -AR միացությունները բացահայտելու և  $\alpha 2$ -AP ենթատեսակների դերը ֆիզիոլոգիական գործընթացներում ուսումնասիրելու համար, լրացնում են Բեդիտինի նախակլինիկական փորձարկումների տվյալները և ծառայել որպես փաստարկ: Բեդիտինի օգտագործումը բժշկական պրակտիկայում որպես  $\alpha 2$ B-AP-ի ընտրովի արգելափակող և, մասնավորապես, որպես սիմպաթիկ ակտիվության տարբեր մակարդակներում նեյրոհադորդիչ նորեպինեֆրինի արտազատման մոդուլատոր առաջարկելու համար:

Ֆոբուֆոլի վերաբերյալ ուսումնասիրության արդյունքները կարող են օգտագործվել բժշկական պրակտիկայում որպես ֆոբուֆոլի  $\beta$ -ադրենոբլոկատոր ներմուծելու փաստարկ՝ վազոդիլացնող հատկություններով և հակահիպերտոնիկ թերապիայի մեջ դեղամիջոցի օգտագործման առաջարկություններով, հատկապես  $\beta$ -ի նշանակումը սկսելիս, սինուսային հանգույցի թուլության դեպքում և 1-ին աստիճանի AB- շրջափակումներով, զարկերակային հիպերտենզիայով, ուղեկցող ծայրամասային շրջանառության խանգարումներով և բրոնխոսպազմով, կանխելու ֆիզիկական և հոգե-հուզական սթրեսի ժամանակ սրտի զարկերի ավելորդ աճը:



Բարոտեֆլեքսի զգայունությունը գնահատելու մշակված մաթեմատիկական մեթոդը կարող է կիրառվել հետազոտական լաբորատորիաներում որպես բարոտեֆլեքսի զգայունությունը կանխատեսելու in silico մեթոդ, բարելավելու վեգետոտրոպ միացությունների ցուցադրումը, որոնք ազդում են սինուսային հանգույցում վագուսային գործունեության վրա:

Բարոտեֆլեքսի գործունեության վրա դեղաբանական նյութերի ազդեցության վերաբերյալ հետազոտական աշխատանքների իրականացումը, բարոտեֆլեքսի զգայունության գնահատման մեթոդների կատարելագործումը, բարոտեֆլեքսի մաթեմատիկական մոդելների ստեղծումը նպաստում են բարոտեֆլեքսի զգայունությունը գնահատելու միջոցառումների հանրահոշակմանը որպես կարևոր ռիսկի գործոնի: Ինքնավար անհավասարակշռության հետ կապված սրտանոթային պաթոլոգիաների զարգացման համար և այս պարամետրի մշտադիտարկումը ներառելու համար շրջանառու համակարգի հիվանդությունների, ներառյալ հիպերտոնիայի կանխարգելման համար անհրաժեշտ խնդիրների շարքում:

### Ատենախոսության վերաբերյալ դիտողություններ և առաջարկներ

Ներկայացված աշխատանքի վերաբերյալ չունենալով սկզբունքային առարկություններ, հարկ ենք համարում անել հետևյալ դիտողությունները և առաջարկությունը:

1. Ատենախոսության մեջ օգտագործված հապավումները ոչ բոլորն են ներկայացված «Օգտագործված հապավումներ» ցանկում, օրինակ՝ էջ 14՝ AV, էջ 15՝ ДЯ, АНС, էջ 16՝ НА, КОМТ, էջ 18՝ ВАД, էջ 20՝ ОДУ, էջ 21՝ ДУЧП, էջ 22՝ NA, RVLM.

2. Ատենախոսության մեջ ներկայացված «Օգտագործված հապավումներ» ցանկում հապավումների այբբենական կարգով դասավորվածության մեջ առկա են անճշտություններ, որոնք դժվարացնում են հապավումների փնտրելու գործընթացը:

3. Աշխատության մեջ հեղինակը համեմատում է ուսումնասիրված դեղամիջոցների ազդեցությունը բարոտեֆլեքսի զգայունության վրա հակահիպերտոնիկ դեղամիջոցների այս խմբի մեկ ներկայացուցչի հետ: Բժշկական պրակտիկայում ներկայումս լայնորեն կիրառվող հակահիպերտոնիկ դեղամիջոցների դեպրեսորային բարոտեֆլեքսների աշխատանքի վրա ազդեցության գնահատումը և բարոտեֆլեքսի վրա դրանց ազդեցության աստիճանը ուսումնասիրված դեղերի ազդեցության հետ համեմատելը կբարձրացնի դիսերտացիայի աշխատանքի գործնական արժեքը:

### Ե Ձ Ր Ա Կ Ա Ց Ու Թ Յ Ու Ն

Մ. Է. Շիրինյանի ատենախոսությունն ունի բարձր գիտական և մեթոդական մակարդակ: Ժամանակակից մեթոդներով մշակված է բավարար քանակությամբ փաստացի նյութ: Կատարվել է ստացված տվյալների մանրակրկիտ վերլուծություն:

Սեղմագիրը լիովին համապատասխանում է ատենախոսության բովանդակությանը:

Իր տեսական և գործնական նշանակությամբ, փաստացի նյութի ծավալով, մեթոդական մակարդակով, արդիականությամբ Մարինե Շիրինյանի ատենախոսությունը լիովին համապատասխանում է ՀՀ ԲՈԿ-ի սահմանած պահանջներին, իսկ հեղինակը՝ Մարինե Էդգարի Շիրինյանն արժանի է հայցվող կենսաբանական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի շնորհմանը:

Կարծիքը քննարկվել և հաստատվել է Երևանի պետական համալսարանի Մարդու և կենդանիների ֆիզիոլոգիայի ամբիոնի նիստում (արձ. թիվ 1, 26.02.2022թ): Նիստին ներկա էին ԵՊՀ Մարդու և կենդանիների ֆիզիոլոգիայի ամբիոնի վարիչ, դոցենտ, կ.գ.թ. Ա.Ֆ.Կարապետյանը, դոցենտ, կ.գ.թ. Ս.Գ.Սահակյանը, դոցենտ, կ.գ.թ. Է.Ս.Գևորգյանը, դոցենտ, կ.գ.թ. Ա.Ն.Առաքելյանը, դոցենտ, կ.գ.թ. Ն.Յու. Աղամյանը, ասիստենտ կ.գ.թ. Ա.Վ.Գրիգորյանը, ասիստենտ կ.գ.թ. Ն.Ն. Քսաջիկյանը, կ.գ.թ. Կ.Ռ. Հովհաննիսյանը, լաբորանտներ Ա.Ղ.Ղազարյանը, Կ.Վ. Բաղդասարյանը, Ք. Ս.Զուրաբյանը:

ԵՊՀ մարդու և կենդանիների ֆիզիոլոգիայի  
ամբիոնի վարիչ, դոցենտ

Ա.Ֆ.Կարապետյան

ԵՊՀ գիտական քարտուղար, կ.գ.թ.



Ա.Վ.Հովհաննիսյան