

ՀԱՍՏԱՏՎԱԾ Է
ԵՊԲՀ ԳԻՏԱԿՈՐՐԴԻՆԱՑԻՈՆ
ԽՈՐՀՐԴԻ ՆԻՍՏՈՒՄ
ՆԱԽԱԳԱՀ՝ Կ.Գ.Դ., ՊՐՈՖԵՍՈՐ
Կ.Բ. ԵՆԿՈՅԱՆ

Արձանագրություն N _____ " ____ " _____ 20__թ.

Բժշկական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի հայցման
ատենախոսության

Պ Լ Ա Ն - Ա Ն Ո Տ Ա Ց Ի Ա

Հայցորդ	ԵՊԲՀ Նեյրոգիտության լաբորատորիայի ասպիրանտ Սոնա Արմենի Գալստյան,
Թեզի վերնագիրը	«Ոսկրածուծում IGF-1-ով միջնորդված փոփոխություններն և դրանց հնարավոր ազդեցության ուսումնասիրումն Ալցհեյմերի հիվանդության ամիլոիդային մոդելում»
Գիտական ղեկավար	Բ. Գ. Դ., պրոֆեսոր Կոնստանտին Բորիսի Ենկոյան, ԵՊԲՀ գիտության գծով պրոռեկտոր, Նեյրոգիտության լաբորատորիայի գլխավոր գիտնական
Մասնագիտական դասիչը	ԺԳ.00.10. «Ախտաբանական և նորմալ ֆիզիոլոգիա»

1. ԹԵՄԱՅԻ ԱՐԳԻԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆԸ

1.1. ՆԵՐԱԾՈՒԹՅՈՒՆ

Ալցհեյմերի հիվանդությունը (ԱՀ) դեմենցիայի ամենատարածված տեսակն է և որպես կանոն դրսևորվում է էպիզոդիկ հիշողության և կոգնիտիվ ֆունկցիաների հարաճող կորստով հանգեցնելով լեզվային և տեսողատարածական ունակությունների դեֆիցիտի, որոնք հաճախ ուղեկցվում են վարքային խանգարումներով, ինչպիսիք են ապաթիան, ագրեսիվությունը և դեպրեսիան: Կապված կյանքի տևողությունը մեծացման և տարեցների թվաքանակի շատացման հետ, ԱՀ-ի դեպքերը ևս շատանում են, ինչն աճող մարտահրավեր է ստեղծում հասարակությունների և առողջապահական համակարգերի համար ամբողջ աշխարհում: Համաձայն Առողջապահության Համաշխարհային կազմակերպության տվյալների, ամբողջ աշխարհում ներկայումս շուրջ 50 միլիոն մարդ ունի դեմենցիա, որոնց մեծամասնությունը տատապում է հենց ԱՀ-ով: Ակնկալվում է, որ մինչև 2050 թվականը այս թիվը կեռապատկվի՝ պայմանավորված ժողովրդագրական տեղաշարժերով և գլոբալ բնակչության ծերացմամբ¹: Առաջին անգամ նկարագրվելով բժիշկ Ալոիս Ալցհեյմերի կողմից 20-րդ դարի սկզբին, իր հայտնաբերման ժամանակից ի վեր ԱՀ հանելուկային անոմալիայից վեր է անվել բարդ տատապանքի՝ թողնելով անջնջելի հետք միլիոնավոր մարդկանց կյանքում: Բնութագրվելով ճանաչողական անկման հարաճող առաջընթացով՝ ԱՀ-ն դրսևորվում է որպես հիշողության, բանականության և անհատականության խորը խանգարում: Այն ներթափանցում է ուղեղի բարդ նյարդային ցանցերի մեջ՝ խթանելով ոչ միայն լոկալ ֆիզիոլոգիան, այլ նաև մարդու էությունը և նրա ինքնությունը:

Ներկայումս չկա այս հիվանդության արդյունավետ բուժման միջոց, որի պատճառներից է նաև ԱՀ-ի զարգացման և ընթացքի մեխանիզմների ամբողջական իմացության բացակայությունը: ԱՀ-ի հիմնական ախտաբանական առանցքային նշաններն են A β վահանիկները, տաու սպիտակուցից կազմված նեյրոֆիբրիլային կծիկները, գլիոզը և նեյրոնային կորուստն, որոնք ուղեկցվում են ուղեղանոթային ամիլոիդոզով, նեյրոբրոքրոքմամբ և սինապտիկ փոփոխություններով²:

Այս աշխատանքը միտված կլինի ԱՀ-ի ժամանակ ոսկրածուծում IGF-1-միջնորդված փոփոխությունների և դրանց հնարավոր ազդեցության ուսումնասիրմանը և FA₂₅₋₃₅B մոդելի վալիդացմանը:

Ինչպես արդեն նշվեց ուղեղում նեյրոտոքսիկ A β կուտակումը ԱՀ-ի առանցքային նշաններից է: Ցույց է տրվել, որ թունավոր ազդեցությամբ առավելապես օժտված են A β օլիգոմերները և նրանց խտությունը սերտորեն առնչվում է կոգնիտիվ դիսֆունկցիայի հետ: Այս օլիգոմերների կազմին են դասվում A β ₁₋₄₀, A β ₁₋₄₂, ինչպես նաև ավելի կարճ հաջորդականություն ունեցող այնպիսի պեպտիդներ, ինչպիսիք են A β ₂₅₋₃₅ կամ A β _{25-35/40}^{3,4}: Քանզի այս ուսումնասիրության ընթացքում ԱՀ մոդելավորելու համար օգտագործվելու է A β ₂₅₋₃₅ պեպտիդը, ապա ստորև կխոսենք հենց նրա մասին: *In vitro* և *in vivo* ուսումնասիրություններում A β ₂₅₋₃₅ պեպտիդը օգտագործվել է ԱՀ-ի արագ, սուր և պաթոմիմետիկ մոդել ստանալու, ինչպես նաև որոշ միացությունների թերապևտիկ պոտենցիալի ուսումնասիրման համար: Կորտված A β ₂₅₋₃₅ պեպտիդն, որն ունի GSNKGAIIGLM հաջորդականություն ներառում է արտաբջջային հիդրոֆիլ դոմեն (25-28 մնացորդներ) և տրանսմեմբրանային հիդրոֆոբ դոմեն: Վերջին տասնամյակների ընթացքում այս պեպտիդի նկատմամբ աճել է հետաքրքրությունը, քանզի այն ևս A β ₁₋₄₀ և A β ₁₋₄₂ նման մակածում է ներիտների ատրոֆիա և նեյրոնների մահ⁵: Ֆրոցցան և համահեղինակներն իրենց ուսումնասիրության մեջ համեմատելով A β ₁₋₄₂ և A β ₂₅₋₃₅ -ը, եզրակացրել են, որ առնետների հիպոկամպում այս երկու պեպտիդները թողնում են տոքսիկ ազդեցություն, միաժամանակ հանգեցնելով նաև կասպազ-3-ի ակտիվացման⁵: Չնայած դիտված միանմանություններին, այս պեպտիդները դրսևորում են նաև տարբերություններ՝ նախ և առաջ նրանք առաջանում են APP-ի տարբեր հատվածներից՝ A β ₁₋₄₂ առաջանում է տրանսմեմբրանային դոմենի N-տերմինալ շրջանից, իսկ A β ₂₅₋₃₅ -ը կենտրոնական շրջանից և տեղակայված է մեմբրանային երկշերտի հիդրոֆոբ հատվածում: Տեղակայման այս

տարբերությունների շտրիիվ նրանք ցուցաբերում են տարբեր տոքսիկ ազդեցություններ: Ուտերմինալ- $A\beta_{1-42}$ հատվածը առանցքային նշանակություն ունի $A\beta$ պեպտիդի ագրեգացիայի համար, մինչդեռ կենտրոնական- $A\beta_{25-35}$ հատվածը կարևոր է ներքջային Ca^{2+} իոնների կանոնավորման համար և կարող է հանգեցնել սինապտիկ վնասման և կորստի⁶: Մի շարք վարքաբանական հետազոտությունների ժամանակ ցույց է տրվել օլիգոմերիկ $A\beta_{25-35}$ ($oA\beta_{25-35}$) ներփորոքային ներարկման ազդեցությունը կարճ- և երկարաժամկետ հիշողության վրա^{7,8}: $oA\beta_{25-35}$ -ի ներփորոքային և հիպոկամպալ ներարկում ստացած կենդանիների մոտ ի հայտ է եկել անհանգիստ վարքագիծ, որը բարձր խաչաձև լաբիրինթոսի (elevated plus-maze) վարքային թեստում դրսևորվել է մուտքերի թվի և բաց թևերում անցկացրած ժամանակի նվազմամբ: Համաձայն Քանեթի և համահեղինակների կողմից հրապարակված ուսումնասիրության արդյունքների, առնետների պրեֆրոնտալ կեղևում $oA\beta_{25-35}$ ներարկումը խթանել է ամիլոիդոզեն ուղու ակտիվացումը (APP/C99, BACE1 և PS1 ակտիվացում) և ապակտիվացրել ոչ ամիլոիդոզեն ուղին (SAPPA and ADAM 10 ապակտիվացում)⁹: $oA\beta_{25-35}$ ներարկումը հանգեցրել է նաև առնետների քոնքային կեղևում և հիպոկամպում աստրոգլիայի և միկրոգլիայի ակտիվացման, պրոբոբոքային ցիտոկինների առաջացման (IL-1 β , IL-6, IL-17 և TNF α) և iNOS-ի ակտիվացման ու հակաբոբոքային ցուցիչ YM-1/2-ի նվազման^{7,9}: Հետաքրքիր է, որ բջջային կուլտուրաներում $oA\beta_{25-35}$ -ը առաջացրել է օքսիդաթիվ ավելի մեծ վնասում, քան $A\beta_{1-42}$: Ենթադրվում է, որ նրա առավել բարձր տոքսիկության պատճառ է հանդիսանում Met35-ի C-վերջնային դիրքում գտնվելը¹⁰: Կենդանական մոդելներում ևս $oA\beta_{25-35}$ -ի ներփորոքային ներարկումն առնետների մոտ առաջացրել է թթվածնի ակտիվ ձևերի և լիպիդային պերօքսիդացման արգասիքների հարաճող կուտակում ուղեղի տարբեր հատվածներում¹¹: Կուրոյաման և համահեղինակները նկատել են նաև, որ $oA\beta_{25-35}$ ներարկումից հետո առնետների կեղևային նեյրոններում և հիպոկամպում դիտվող ներիտային ատրոֆիան ուղեկցվում է սինապտիկ ցուցիչների նվազմամբ: Մի շարք ուսումնասիրություններ $oA\beta_{25-35}$ ներարկումից հետո արձանագրել են սինապտիկ պլաստիկության համար անհրաժեշտ PSD95-ի, սինապտոֆիզինի, MAP-2 և SNAP-25-ի նվազում: Առնետների մոտ $oA\beta_{25-35}$ ներփորոքային ներարկումից 2 շաբաթ անց և հիպոկամպում և պրոֆրոնտալ կեղևում դիտվել է սինապտոտագմինի և PSD95-ի նվազում^{12,13}: $oA\beta_{25-35}$ -ի ներարկումը հանգեցրել է նաև ապոպտոզին բնորոշ փոփոխությունների (քրոմատինի կոնդենսացիա և կորիզի հատվածավորում, ցիտոզոլում ցիտոքրոմ C-ի առկայության, հիպոկամպում կասպազ-3 ակտիվացման և պրոկասպազներ 3, 9, 12 մակարդակների շատացման)¹⁴: Առնետների էմբրիոնների հիպոկամպային նեյրոնները, որոնք ենթարկվել են $oA\beta_{25-35}$ սուր կամ քրոնիկ ազդեցության ցույց են տվել դենդրիտների և նեյրոնների կրճատում, որին հաջորդել է այս բջիջների մահը¹³:

Ամփոփելով վերոթվարկվածը, կարելի է փաստել, որ $A\beta_{25-35}$ -ի ներարկումը փորձարարական կենդանիների մոտ հանգեցրել է ԱՀ-ի մակաժման և այս ուսումնասիրության մեջ մենք կփորձենք պարզել, թե այն ինչպես կդրսևորի իրեն $FA_{25-35}B$ կոկտեյլի կազմում, որի մնացած բաղադրիչներն են հանդիսանում երկաթի սուլֆատը և բուրդինի սուլֆօքսիմինը (մակաժում են օքսիդատիվ վնասում): Հարկ է նշել, նաև որ Քոբբեյն կենտրոնի գիտնականների կողմից արդեն իսկ վալիդացվել է $A\beta_{1-42}$ պարունակող FAB մոդելը¹⁵:

Ինչպես արդեն իսկ նշվեց այս հետազոտության խնդիր է հանդիսանում ԱՀ-ի ժամանակ ոսկրածուծում ինսուլինանման աճի գործոն-1-ով (IGF-1) միջնորդված փոփոխությունները և դրանց հնարավոր ազդեցության ուսումնասիրումը:

Վերջին տարիներին իրականացված մի շարք ուսումնասիրություններ փաստում են տարբեր ախտաբանական գործընթացների պաթոգենեզում ոսկրածուծի ունեցած դերի մասին^{16,17}: Ցավոք ԱՀ-ի կոնտեքստում նրա ունեցած դերի մասին գիտելիքը դեռևս շատ սահմանափակ է: Համաձայն մի շարք ուսումնասիրությունների ոսկրածուծից սերված մեզենքիմային ցողունային բջիջները (ՄՅԲ) ԱՀ-ի ժամանակ բարելավում են ճանաչողական խաթարումները, թեթևացնում առկա նեյրոախտաբանությունը¹⁸: Շոհեյը և համահեղինակները ցույց տվեցին, որ ոսկրածուծից սերված ՄՅԲ-ները գլխուղեղ նրանց տրանսպլանտացիայից հետո՝ գաղութ խթանիչ գործոն-1-ի ազդեցությամբ տարբերակվեցին ոսկրածուծից սերված միկրոգլիանման

բջիջների և սկսեցին էքսպրեսել միկրոգլիային հատուկ ցուցիչներ¹⁹: Այս և մի շարք այլ նման ուսումնասիրություններ հիմք են տալիս ոսկրածուծը և ոսկրածուծից սերված ցողունային բջիջները դիտարկելու որպես ԱՀ-ի բուժման հավանական թերապևտիկ թիրախ: Եվ այս ուսումնասիրությունը միտված կլինի IGF-1-ի դերը այդ գործընթացում բացահայտելուն:

IGF-1-ը իրենից ներկայացնում է 70 ամինաթթու պարունակող միաշղթա պեպտիդ, որի մոլեկուլային զանգվածը կազմում է 7.6 kDa: Այն պարունակում է 3 դիսուլֆիդային կամրջակներ հետևյալ ամինաթթուների միջև՝ 6 և 48, 18 և 61 ու 47 և 52, որի շնորհիվ ձևավորվում է իր՝ IGF-1R ընկալչին կապվելու համար օպտիմալ երրորդային կառուցվածքը: Այն հանդիսանում է աճի հորմոնի հիմնական միջնորդանյութը և առանցքային դեր ունի բջիջների աճի և տարբերակման գործընթացների մեջ:

IGF-1 հիմնականում արտադրվում է լյարդում: Ծայրամասում արտադրված IGF-1 ունակ է անցնելու արյուն-ուղեղային պատնեշով և կապվելու գլխուղեղում տեղակայված իր ընկալիչների հետ: IGF-1R բարձր խտություն դիտվում է ուղեղի տարբեր հատվածներում, ներառյալ նշաձև կորիզում, թալամիկ կորիզում, հիպոկամպում, ճակատային կեղևում, ուղեղիկում և այլն: Հարկ է նշել նաև, որ IGF-1 արտադրվում է նաև ԿՆՀ-ի բոլոր հիմնական բջիջների կողմից, հատկապես կեղևում, ուղեղիկում, հիպոկամպում և հիպոթալամում: Սակայն դեռևս անհայտ է մնում այն հարցը, թե արդյոք ուղեղային IGF-1 և ԱՌԻՊ-ով անցած ծայրամասային IGF-1-ն միանման թե տարբեր դեր ունեն նյարդային հյուսվածքում:

Մոլեկուլային մակարդակում IGF-1-ն ունի ավելի քան 60% հաջորդականության հոմոլոգիա IGF-2-ի և 50%՝ պրոինսուլինի հետ: IGF-ներն ազդանշանում են հիմնականում IGF-1 ընկալչի (IGF-1R) միջոցով, որն ունի ամենաբարձր խնամակցությունը IGF-1-ի նկատմամբ և մոտ 10 անգամ ավելի փոքր խնամակցություն IGF-2-ի նկատմամբ: IGF-1R-ը ընկալիչը թիրոզին կինազային ընկալիչ է և ունի կառուցվածքային հոմոլոգիայի դոմեն ինսուլինային ընկալչի (IR) հետ: Իր հերթին, IR-ն արտահայտվում է երկու իզոֆորմների տեսքով՝ IR-A և IR-B ու կարող է ձևավորել հիբրիդային ընկալիչներ (HR-A և HR-B) IGF-1R-ի հետ: IGF-2-ը կապվում է իր հատուկ ընկալչին՝ IGF-2R-ին և ինչպես ինսուլինը, կարող է կապվել IR-A-ին: Հարկ է նշել, որ IGF-1R, IR և HR-ները միտոզեն թիրոզին կինազային ընկալիչներ են, մինչդեռ IGF-2R-ը՝ ոչ: IGF-1R-ը տրանսմեմբրանային տետրամերային ընկալիչ է, կազմված երկու α և β կիսաընկալիչներից, որոնք կապված են դիսուլֆիդային կապերով β - α - α - β կառուցվածքով: Լիզանդին կապվելուց հետո IGF-1R-ի հետագա ազդանշանումը կախված է նրա β - ենթամիավորի ֆոսֆորիլացման օրինաչափությունից և ձևավորվող թիրոզինային մնացորդներից, որոնք հասանելի են միտոզեն ազդանշանների մակաձման համար, հիմնականում PI3K, AKT/PKB և ERK1/2 միջոցով: Այս կերպ, IGF-1R-ը կարող է առաջացնել տրանսկրիպցիոն ակտիվություն՝ նպաստելով մեզենքիմալ ցողունային բջիջների (ՄՅԲ-ների) ապրմանը, ինքնավերականգնմանը և տարբերակմանը²⁰: Բազում ուսումնասիրություններ ցույց են տվել, որ IGF-1-ը կառուցվածքային և մորֆոլոգիական ազդեցությունները ներդրալաստիկության վրա: IGF-1-ը կենսական նշանակություն ունի դենտրիտների աճի, սինապսների պահպանման, նեյրոնալ աճի և նեյրոնների պաշտպանության համար: Այն նաև մեծացնում է BDNF-ի (Brain-derived neurotrophic factor) ընկալչի (TrkB) էքսպրեսիան և նրա ունակությունը մակաձելու ERK1/2 ֆոսֆորիլացում: Իր հերթին BDNF կարևոր է Arc (activity-regulated cytoskeletal-associated protein) կանոնավորման և երկարատև պոտենցման մակաձման գործում²¹:

Վերոնշյալից զատ IGF-1-ը կարևոր դեր է նաև խաղում էկտոդերմալ ծիլի տարբերակման մեջ: Հայտնաբերվել է, որ ՄՅԲ-ի տարբերակումը նյարդային նախորդ բջիջներ ուժգնանում է IGF-1-ի առկայությամբ՝ նեստինի էքսպրեսիայի և բջիջների պրոլիֆերացիայի միաժամանակյա ուժգնացմամբ: IGF-1-ն նաև արգելակում է ապոպտոզը և խթանում նյարդային նախորդ բջիջների տարբերակումը նեյրոնների և գլիալ բջիջների: Մեկ այլ հետազոտության մեջ, IGF-1-ի ավելացումը եղջերաթաղանթից ստացված մզվածքին, խթանել է ոսկրածուծից սերված ՄՅԲ-երի ավելի արդյունավետ տարբերակմանը եղջերաթաղանթանման բջիջների²⁰:

Nes-Igf1r-/*Wt* մուտանտ մկների IGF-1R ցածր էքսպրեսիայի ունեցող ուղեղներում հիպոքսիկ-իշեմիկ վնասումից հետո դիտվել է ավելի մեծ նեյրոնային վնասում, ի տարբերություն ստուգիչ

խմբի, ինչը թույլ է տալիս ենթադրել այս ընկալչի կարևորությունը նեյրոններում և նրանց նախորդ բջիջներում²²: Ինչպես գիտենք ԱՀ-ի գլխավոր դիսկի գործոններից է տարեց հասակը և հետաքրքրական է, որ ծերացմանը զուգահեռ հայտնաբերվել է IGF-1-ի մակարդակի նվազում: Ջոնթագը և համահեղինակներն իրենց ուսումնասիրության մեջ ցույց են տվել առնետների հիպոկամպային և կեղևային շրջաններում IGF-1 ընկալիչների խտության տարիքի հետ կապված նվազում: Հարկ է նշել որ, թե IGF-1-ն և թե ինսուլինը անմասն չեն մնում ԱՀ-ի պաթոգենեզում մասնակցությունից:

Եվ ինսուլինը և IGF-1-ն ուղղակի ազդեցություն ունեն Աβ-ի նյութափոխանակության և հեռացման վրա: Ինսուլինն ուղղակիորեն ուժեղացնում է Աβ-ի ձերբազատումը նեյրոններից՝ արագացնելով պեպտիդների տեղափոխումը դեպի պլազմատիկ թաղանթ և խթանում է Աβ դեգրադացիան՝ կանոնավորելով ինսուլին-դեգրադացնող ֆերմենտը (ԻԴՖ), որը մետաղայինպրոտեազ է ու մասնակցում է և ինսուլինը և Աβ-ի կատաբոլիզմին: Գիուֆրիդան և համահեղինակները բացահայտել են, որ β-ամիլոիդի ոչ տոքսիկ մոնոմեր ձևն ունակ է ակտիվացնել ինսուլին-IGF-1R ազդանշանումը՝ թողնելով նեյրոպաշտպան ազդեցություն: Ֆիզիոլոգիական պայմաններում ինսուլինը և IGF-1-ը կիսում են համատեղ ազդանշանային ուղիները, որոնք հանգեցնում են մի քանի ընդհանուր արդյունքների, ինչպիսիք են IRS-1 և IRS-2 ֆոսֆորիլացումից հետո PI3K/Akt ուղու ակտիվացումը²³: Վերջին հյուսվածաբանական և կենսաքիմիական վերլուծությունները ցույց են տվել, որ IR-ի նվազեցված ֆոսֆորիլացում և IRS-ի՝ ապակտիվացված սպիտակուցների հիպերֆոսֆորիլացում դիտվել է ինչպես ԱՀ-ով, այնպես էլ Պարկինսոնի հիվանդությամբ (ՊՀ) տառապող հիվանդների մոտ: Սա հանգեցնում է ինսուլինի և IGF-1-ի ստորազդանշանային մոլեկուլներն ակտիվացնելու ձախողման, ինչպիսին է օրինակ PI3K-ը: Իսկ այն դեպքում, երբ IRS-ը պատշաճ կերպով ֆոսֆորիլացված է, ինսուլինը և IGF-1-ը ակտիվացնելով PI3K/ Akt ուղին հանգեցնում են α-սինուկլեինի նեյրոտոքսիկության և կուտակման նվազմանը²⁴:

Որոշ հետազոտողներ պնդում էին, որ ԱՀ-ն կարող է լինել III տիպի ՇԴ: Այս հիպոթեզը հիմնված էր ԱՀ ունեցող անձանց ուղեղների հետմահու հյուսվածաբանական հետազոտությունների վրա, որտեղ հայտնաբերվել էր ինսուլինի, IGF-1-ի և նրանց համապատասխան ընկալիչների կայուն նվազում: Այնուհետև հայտնաբերվեց, որ ստրեպտոզոցինի (ունի թունավոր ազդեցություն ենթաստամոքսային գեղձի բետոա կղզյակների հանդեպ) ներարկումը հանգեցնում է տաու սպիտակուցի ֆոսֆորիլացման, ամիլոիդի կուտակման, կոգնիտիվ խաթարման, ինսուլինի հանդեպ դեսենսիթիզացիայի և նեյրոնային մահվան²⁵:

Ինչ վերաբերվում է IGF-1-ին, ապա այն ուժեղացնում է Աβ հեռացումը ուղեղից՝ ուժեղացնելով Աβ տեղափոխող սպիտակուցների (օր՝ ալբումին և տրանսթիբետին) տրանսպորտը դեպի ուղեղ: Այսպիսով, ինսուլինը և IGF-1 կարծես թե գործում են համատեղ՝ որպես ուղեղում Աβ-ի պարունակության ռեգուլյատորներ և համակարգային վիճակներն, որոնք ազդում են նրանց փոխհամագործակցության վրա անուղղակիորեն կարող են նպաստել Աβ օլիգոմերիզացիային: Օրինակ, ծերացումը (որն ԱՀ-ի հիմնական դիսկի գործոնն է) կապված է շիճուկում IGF-1-ի ցածր մակարդակի հետ, իսկ ՇԴ 2-ը, որը կապված է ծայրամասային հիպերինսուլինեմիայի և ուղեղում ինսուլինի ցածր մակարդակների հետ, կարող է հանգեցնել Աβ հեռացման նվազման^{26,27}:

ԱՀ-ով հիվանդների ուղեղի հյուսվածաբանական ուսումնասիրության ժամանակ հայտնաբերվել է, որ նեյրոններում առկա IGF-1R-ն և IR-ն ինտերնալիզացված են, իսկ երկրորդային մեսենջերներ IRS-1 և -2-ը, որոնք առնչվում են ինսուլինի և IGF-1 ազդանշանային կասկադի հետ ապակտիվացված են: Այլ ուսումնասիրությունների ժամանակ պարզվել է, որ ԱՀ ունեցող հիվանդների ուղեղային հյուսվածքներում IGF-1-ի և ինսուլինի ազդանշանումը խիստ դեսենսիթիզացված է և IRβ-ի ֆոսֆորիլացումը, որն ակտիվացնում է ինսուլինային ազդանշանումը, նվազած է IRβ pTyr1150/1151 և IRβ pTyr960 դիրքերում, մինչդեռ դիտվել է IRS-1-ի հիպերֆոսֆորիլացում pSer616 և IRS-1 pSer615 ապակտիվացնող դիրքերում²⁸: Դիտարկված կենսաքիմիական փոփոխությունները զգալի են, ինչը թույլ է տալիս ենթադրել, որ այս աճի գործոնների ազդանշանային նվազումը կարող է դեր ունենալ ԱՀ-ի մակաձման

գործում: Կալվոն և համահեղինակներ իրենց ուսումնասիրության մեջ մեղմ կոգնիտիվ խաթարմամբ ծեր մարդկանց շրջանում ցույց են տվել դրական կապ շիճուկում IGF-1 մակարդակների և ճանաչողական ունակությունների միջև, հիմնականում ուսուցման և հիշողության դոմեններում և ենթադրել են, որ IGF-1 կարող է տարեց անձանց շրջանում ունենալ նեյրոպաշտպանիչ դեր²⁹: Իսկ մեկ այլ հեղինակներ՝ Ալվարեսը և համահեղինակները ցույց են տվել IGF-1-ի ենթանորմալ մակարդակներ ախտորոշված ԱՀ-ունեցող մեծահասակների մոտ³⁰: Բացի այդ, Վեաթվուդը և համահեղինակները ցույց տվեցին, որ շիճուկում IGF-1-ի ցածր մակարդակը կապված է տարեց և միջին տարիքի մարդկանց մոտ ԱՀ-ի զարգացման բարձր ռիսկի հետ, իսկ Մոլոնին և համահեղինակները հայտնաբերեցին, որ ԱՀ ժամանակ քունքային կեղևի նեյրոններում դիտվող IGF-1R-ի փոփոխությունները, ներառյալ նրանց էքսպրեսիայի ընկճում, ինչպես նաև ոչ քնական տեղաբաշխումը նպաստում են IGF-1R ազդանշանային խանգարմանը^{31,32}: Սակայն դեռևս անհայտ է արդյոք այս խանգարումներն են բերում նեյրոպաթոլոգիայի թե՛ նեյրոպաթոլոգիան՝ այս խանգարումների:

ԱՀ-ի կոնտեքստում հետաքրքիր է նաև կլաստերին-IGF-1 կապի ուսումնասիրումը: Հայտնաբերվել է, որ կլաստերինի մակարդակը սրտում կանոնավորվում է IGF1-PI3K ազդանշանային կասկադով³³: Կլաստերինը, որը նաև հայտնի է որպես ապոլիպոպրոտեին-J, բազմաֆունկցիոնալ լիպոպրոտեին է, որը ներգրավված է Aβ ֆիբրիլացիայի, հեռացման և կոմպլեմենտի համակարգի արգելակման գործընթացներում: Հայտնաբերվել է, որ ԱՀ-ի ժամանակ պլազմայում կլաստերինի մակարդակի բարձրացումը փոխկապակցված է ԱՀ-ի պաթոլոգիայի, տարածվածության և ծանրության հետ³⁴: Չնայած այնքանով, որքանով մեզ հայտնի է չկան բավականաչափ ուսումնասիրություններ՝ ուղղված ԱՀ-ի ժամանակ կլաստերինի և IGF-1-ի միջև առկա կապի լուսաբանմանը, վերոնշյալը թույլ է տալիս ենթադրել, որ միգուցե ԱՀ-ի ժամանակ կլաստերինի դիտվող փոփոխություններում անմասն չի մնում նաև IGF-1-ը:

Քանզի այս ուսումնասիրության կենտրոնում կգտնվի առավելապես ոսկրածուծն, այժմ փորձենք հասկանալ թե՛ ինչպես է IGF-1 ազդում նրա բջջային կազմի՝ ՄՅԲ-ների և արյունաստեղծ ցողունային բջիջների (ԱՅԲ)-ների վրա:

ԱՅԲ-ների և IGF-1-ի միջև առկա կապի վերաբերյալ տվյալները հակասական են: Համաձայն մի շարք ուսումնասիրությունների ծոնապահությունը կամ սննդակարգի սահմանափակումը նվազեցնում են շրջանառվող IGF-1-ի մակարդակը և բարենպաստ ազդեցություն ունեն ԱՅԲ-երի գործառույթի վրա^{35,36}: Սակայն հակառակն է հաղորդվում մեկ այլ հետազոտության մեջ, որում Յանգը և համահեղինակները նշում են, որ IGF-1-ի նվազումը խաթարում է ԱՅԲ-երի գործառույթը և նվազեցնում նրանց կյանքի տևողությունը՝ մակաձեղով նրանց ծերացում³⁷:

Ոսկրածուծում IGF1-ի ունեցած դերի մասին իրականացված այլ հետազոտություններ հայտնաբերեցին նաև, որ՝ (1) ի համեմատ երիտասարդ մկների միջին տարիքի մկների ոսկրածուծում դիտվում է IGF1-ի նվազած մակարդակ, սակայն IGF-2-ի անփոփոխ մակարդակ (2) նորմալում IGF-1-ի էքսպրեսիայի բարձր մակարդակ ոսկրածուծի ՄՅԲ-երում և ԱՅԲ-ների համար նիշա համարվող հատվածներում, (3) IGF1-ի հիմնական ընկալչի՝ IGF-1R էքսպրեսիա ԱՅԲ-երում³⁸⁻⁴⁰:

Այս ծիրում շատ հետաքրքիր է Հուաթի և համահեղինակների կողմից հրապարակված հոդվածն, որտեղ արդյունքները ցույց են տվել, որ IGF-1 կարող է ուժգնացնել ՄՅԲ-ների տարբերակումը ՆՅԲ-ների, միաժամանակ ուժգնացնելով նրանց պրոլիֆերացիան և ընկճելով ապոպտոզը: Նրանք նաև հայտնաբերեցին, որ EGF, FGF-2 և IGF-1 համադրությունը զգալիորեն ուժեղացնում է առնետի նյարդային ցողունային բջիջների երկարաժամկետ տարբերակում և ապրելիությունը *in vitro* պայմաններում⁴¹: Համաձայն այլ ուսումնասիրությունների՝ (1) ոսկրածուծից սերված ՄՅԲ-ների և IGF-1-ի համատեղ ներքթային կիրառումը իշեմիայից հետո արագացրել է գործառույթային ապաքինում՝ ուժեղացնելով նեյրոգենեզը և անգիոգենեզը և (2) ողնաշարային վնասվածքի ժամանակ ոսկրածուծային ՄՅԲ-ներում IGF-1-ի գերէքսպրեսիան հանգեցրել է բջիջների ապրելիության մեծացման, իմունոմոդուլյացիայի և գործառույթային բարելավման, ինչը հիմք է հանդիսացել ենթադրելու,

որ IGF-1 նպաստում է այս վնասվածքի ժամանակ ոսկրածուծային ՄՅԲ-ների ռեգեներատիվ գործողություններին^{42, 43}:

Չնայած այս ուսումնասիրության թիրախում լինելու է IGF-1-ը, սակայն կցանկանայի նաև հպանցիկ անդրադառնալ IGF-2-ին: Ցույց է տրվել IGF2-ն առաջացնում է p57-ի էքսպրեսիա ԱՅԲ-ներում PI3K-Akt ճանապարհի ակտիվացման միջոցով: Սա հանգեցնում է G0/G1-ում ԱՅԲ-ների պոպուլյացիայի ավելացմանը: Ավելին հաղորդվել է, որ IGF-2-ը ակտիվանում է և ունի սահմանված կարգավորիչ ֆունկցիա նյարդային ցողունային բջիջների պոպուլյացիաներում: Մասնավորապես, այն ընդլայնում է նյարդային ցողունային/նախորդ բջիջները և խթանում նրանց ինքնանորոգումը IR-A կամ IGF1R ուղիներով ազդանշանների միջոցով: Բացի այդ, PI3K-Akt ուղու ակտիվացումն անհրաժեշտ էր հիպոկամպային ՆՅԲ-երի IGF2-ի միջոցով կարգավորման համար⁴⁴: Այս տվյալները հաստատում են IGF-2-ի դերը ցողունային բջիջների հատկությունների կարգավորման գործում:

Ամփոփելով ինսուլինանման աճի գործոններին և ինսուլինին նվիրված այս հատվածը, հարկ է նշել, որ դեռևս աղոտ են մնում ոսկրածուծում ընթացող գործընթացներին նրանց ունեցած դերի մասին մեր գիտելիքները և առհասարակ ոսկրածուծի դերը ԱՀ-ի պաթոգենեզում և հնարավոր թիրախը, որպես թերապևտիկ միջամտության օղակ: Եվ հենց վերոնշյալ գործոնների ունեցած դերի պարզաբանումը կարող է հանդիսանալ այն ուղենիշը, որը ևս մեկ քայլով մեզ կմոտեցնի այս ախտաբանության պաթոգենեզի պարզաբանմանը և հաղթահարմանը:

1.2. ԺԱՄԱՆԱԿԱԿԻՑ ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՔՆՆԱԴԱՏԱԿԱՆ ՎԵՐԼՈՒԾՈՒԹՅՈՒՆԸ

1. **Kawanishi S, Takata K, Itezono S, et al. Bone-Marrow-Derived Microglia-Like Cells Ameliorate Brain Amyloid Pathology and Cognitive Impairment in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2018;64(2):563-585. doi:10.3233/JAD-170994**

Այս հետազոտությունը միտված է ոսկրածուծից սերված և միելոիդ ծիլից առաջացած միկրոգլիա-նման բջիջների տարբերակման ուսումնասիրմանը: Հեղինակների ուշադրության կենտրոնում է գտնվում այս բջիջների և ռեգիդենտ միկրոգլիայի կողմից CD45, F4/80, TREM2, և միկրոգլիա-մենահատուկ ցուցիչի Tmem119 ընդհանուր էքսպրեսիան:

Ոսկրածուծից սերված միկրոգլիա-նման բջիջների տրանսպլանտացիան տրանսգենային APdE9 մկներին ցույց տվեց այս բջիջների կողմից ֆունկցիոնալ TREM2-ի էքսպրեսիայի, ամփոփողի կլանման և վահանիկային բեռնվածության նվազման:

Քանզի մի շարք ուսումնասիրություններ ԱՀ-ի ժամանակ նկատել են ոսկրածուծից սերված մոնոցիտների արտագաղթ դեպի ուղեղ, նրանցով ուղեղի ներսփռում, ինչպես նաև նրանց հավանական տարբերակումը ուղեղի մակրոֆագերի, ապա վերոնշյալ հոդվածի ուսումնասիրության արդյունքները թույլ են տալիս ոսկրածուծից սերված այս բջիջները դիտարկել որպես թերապևտիկ միջամտության հնարավոր թեկնածուներ ԱՀ-ով տառապող անձանց համար:

2. **Cao, Z., Min, J., Tan, Q. et al. Circulating insulin-like growth factor-1 and brain health: Evidence from 369,711 participants in the UK Biobank. *Alz Res Therapy* 15, 140 (2023). <https://doi.org/10.1186/s13195-023-01288-5>**

Այս ուսումնասիրության նպատակն է եղել հետազոտել շիճուկում IGF-1-ի խտության և որոշ նեյրոդեգեներատիվ հիվանդությունների միջև առկա կապը: Ուսումնասիրության մեջ ներառվել են 369,711 մասնակիցներ (55.8 ± 8.1 տարեկան), ովքեր չունեին դեմենցիա, գլխուղեղի կաթված կամ պարկինսոնիզմ և նրանց մոտ չափվել է շիճուկային IGF-1 մակարդակը: Միջնակ

հետևանքային ժամանակը եղել է 12.6 տարի և ընդհանուր առմամբ 4857 (1.3%), 6240 (1.7%) և 2116 (0.6%) անհատների մոտ զարգացել են դեմենցիա, կաթված և ՊՀ համապատասխանաբար: Հեղինակները հայտնաբերեցին Ս-աձև հարաբերակցություն IGF-1-ի կոնցենտրացիայի և դեմենցիայի զարգացման ռիսկի միջև: Ի տարբերություն սրա, նրանք գտան դրական գծային հարաբերակցություն IGF-1-ի կոնցենտրացիայի և ՊՀ-ի զարգացման ռիսկի միջև: Իսկ IGF-1 խտության և կաթվածի միջև առկա հարաբերակցությունն աննշան էր: Ի մի բերելով արդյունքները հեղինակները հայտնաբերեցին, որ IGF-1 նորմալի համեմատ և բարձր և ցածր մակարդակները կապված են դեմենցիայի, պարկինսոնի հիվանդության և կաթվածի բարձր ռիսկի հետ, այսպիսով ընդգծելով IGF-1 հնարավոր դերը, որպես ուղեղի առողջության կենսացուցիչ:

3. Huat TJ, Khan AA, Pati S, Mustafa Z, Abdullah JM, Jaafar H. IGF-1 enhances cell proliferation and survival during early differentiation of mesenchymal stem cells to neural progenitor-like cells. BMC Neurosci. 2014;15:91.

Իրենց ուսումնասիրության մեջ հեղինակները ինդուկցեցին ՄՅԲ-ների տարբերակում աճի գործոնների 4 տարբեր կոմբինացիաներով. (ա) EGF + bFGF, (բ) EGF + bFGF + IGF-1, (գ) EGF + bFGF + LIF, (դ) EGF + bFGF + BDNF, և (ե) առանց աճի գործոնների, որպես բացասական ստուգիչ խումբ: Փորձի արդյունքում հեղինակները արձանագրեցին հետևյալ արդյունքները՝ բոլոր չորս խմբերում առաջացած ՆՅԲ-ները ունեին նեստինի զգալի ավելի բարձր էքսպրեսիա համեմատած ստուգիչ խմբի հետ: Աճի գործոններ ստացած խմբերի միջև այն ՆՅԲ-ները, որոնք ստացել էին IGF-1 ցույց տվեցին նեստինի ամենաբարձր էքսպրեսիան: Ավելին այս խմբում նկատվեց առավել մեծ քանակի տարբերակված ՆՅԲ-ներ և նրանց առավել բարձր ապրելիություն:

Հիմնվելով ստացված արդյունքների վրա հեղինակները ենթադրում են, որ IGF-1 ունի առանցքային դեր ՄՅԲ-ների ներդրումով ծիլի տարբերակման մեջ՝ ուժգնացնելով տարբերակումը և նվազեցնելով ՆՅԲ-ների ապոպտոզը: Այս բացահայտումները կարող են հիմք հանդիսանալ ցողունային բջիջներով ներդրված ենթատիվ հիվանդությունների բուժման նոր մեթոդների կիրառման համար:

4. Hölscher C. Insulin, incretins and other growth factors as potential novel treatments for Alzheimer's and Parkinson's diseases. Biochem Soc Trans. 2014;42(2):593-599.

Վերջին ուսումնասիրություններում ապացուցվել է, որ ԱՀ-ով և մասամբ նաև ՊՀ-ով տառապող անձինք ցուցադրում են ինսուլինային ազդանշանման խախտում: Այս բացահայտումը հող հանդիսացավ մեկնարկելու մի շարք հետազոտական աշխատանքներ, որոնք ցույց տվեցին, որ ի սկզբանե շաքարային դիաբետի համար նախատեսված դեղորայքի կիրառումը հանգեցնում է վերոհիշյալ ախտաբանությունների դեպքում ուշագրավ բարելավումներ: Նախակլինիկական հետազոտությունները ցույց են տվել խոստումնալից նյարդապաշտպանիչ արդյունքներ ինսուլինի կամ ինկրետինի պեպտիդների երկարաժամկետ թողարկման անալոգների ընդունման միջոցով: Այս ակնարկ ամփոփում է ներդրապաշտպանիչ ազդեցությունների շրջանակը, որոնք ցուցադրել են այս դեղամիջոցները, և ընդգծում է այս մոտեցման խոստումնալից լինելը: Ընդգրկված ուսումնասիրություններից մեկը հետազոտել է եռակի-տրանսգենային մկների մոտ մակաձված դիաբետի ազդեցությունը ԱՀ կենսամարկերների վրա և ցույց տվել, որ GLP-1 միմետիկ էքսենդին-4-ը հանգեցնում է առանցքային կենսամարկերների նվազման (պակասեցնում է մկների ուղեղում Aβ մակարդակները), ինչպես նաև մակաձում է ներթիտների աճ և բջջային կուտուրաներում պաշտպանում բջիջներին էքզայտոտոքսիկ մահից: Իսկ GLP-1 անալոգ լիրագլուտիդը նաև նվազեցրել է ԱՀ կենսամարկերները տրանսգենային մկների մոտ և պաշտպանում է սինապսները Aβ վնասակար ազդեցությունից: APP/PS1 մկների շրջանում, լիրագլուտիդի 8 շաբաթների ընթացքում օրական մեկ անգամ ինտրապերիտոնեալ ներարկումները կանխեցին

հիշողության խանգարումները, որոնք սովորաբար դիտվում են 9 ամսական APP/PS1 մկների մոտ, ինչպես նաև դիտվեց Aβ վահանիկների բեռնվածության և ընդհանուր քանակի զգալի նվազում և քրոնիկ բորբոքային արձագանքի նվազում: Երբ լիրագլյուտիդը փորձարկվեց 14-ամսական APP/PS1 մկների շրջանում, որոնց մոտ առկա է հիվանդության արտահայտված կլինիկա, դեղորայքը օգնեց նվազեցնելու սինապսների կորուստը:

Ամփոփելով վերոնշյալ ակնարկը, կարող ենք պնդել, որ ինսուլինը և նրա ազդանշանային կասկադը իրենց դերն ունեն ԱՀ-ի պաթոգենեզում և նրանք կարող են հանդես գալ որպես ԱՀ-ի բուժման հավանական թերապևտիկ թիրախներ:

Գիտական թեմայի նորույթը

Մեր հետազոտությունը թույլ կտա բացահայտել ԱՀ-ի ժամանակակից ուղիներում դիտվող IGF-1-ով միջնորդավորված փոփոխությունները, ինչպես նաև դիտվող հնարավոր դրական տեղաշարժերը ուղիներում գոյություն ունեցող IGF-1-ով խթանման դեպքում:

2. Հետազոտության տեսակը

փորձարարական, հիմնարար

3. ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ՆՊԱՏԱԿՆ ՈՒ ԽՆԴԻՐՆԵՐԸ

Սույն փորձարարական հետազոտության նպատակներն են •

- 1) FA₂₅₋₃₅B մոդելի վալիդացում
- 2) Ոսկրածուծում IGF-1, IGF-2, ինսուլինի քանակական որոշում նախքան FA₂₅₋₃₅B ներարկումը և ներարկումից 30, 60 և 90 օր անց:
- 3) Նույն ժամանակային կետերում ոսկրածուծում IGF-1-R էքսպրեսիայի որոշում
- 4) Նույն ժամանակային կետերում հեմատոպոետիկ և մեգենքիմալ ցողունային բջիջներում դիտվող քանակական փոփոխությունների, ոսկրածուծում նրանց հարաբերակցության փոփոխության ուսումնասիրում:

4. ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ՆՅՈՒԹԸ ԵՎ ՄԵԹՈԴՆԵՐԸ

Այս հետազոտության համար պլանավորվում է օգտագործել կենդանական մոդելներ՝ առնետներ, որոնք կբաժանվեն 3 խմբի՝ ամեն խմբում 20-25-ական կենդանի բաշխվածությամբ:

Կձևավորվեն հետևյալ խմբերը •

1. Aβ₂₅₋₃₅ ներփորոքային ներարկում ստացած
2. FA₂₅₋₃₅B ներփորոքային ներարկում ստացած
3. Ստուգիչ խումբ

Նախքան ներարկումը (0 ժամանակակետ) և ներարկումից 30, 60 և 90 օր անց նրանց ոսկրածուծում կստուգվեն IGF-1-ի, ինսուլինի և IGF1-R-ի մակարդակները: Նույն ժամանակային կետերում կորոշվեն նաև ոսկրածուծի հեմատոպոետիկ և մեգենքիմալ ցողունային բջիջների քանակական փոփոխություններն: Նշված նպատակների համար կկիրառվեն հետևյալ մեթոդները՝

- իմունոհիստոքիմիա
- PCR
- Վեսթերն Բլոթ
- ELISA

Նախատեսվում է իրականացնել նաև էլեկտրոֆիզիոլոգիա՝ գլխուղեղի զննման համար:

Վարքաբանական թեստերից պլանավորվում է իրականացնել՝

- նոր օբյեկտի ճանաչման թեստը
- ճառագայթաթև ջրային լաբիրինթոսի թեստը
- պասիվ խուսափման թեստը

Վիճակագրական վերլուծության համար կիրականացվեն հետևյալ թեստերը

Կհաշվվի միջին և միջնակ արժեքները, ստանդարտ շեղումը: Խմբերի միջև միջին արժեքների չափման համար կօգտագործվի ANOVA: Կարգային փոփոխականների համար կօգտագործվի Fisher-ի թեստը: Spearman's -ի թեստով կհետազոտվի շարունակական արժեքների և վարքաբանական թեստերի արդյունքների միջև կապը: Ինչպես նաև կիրականացվի ուժի վերլուծություն՝ որոշելու թե որքան է կազմում վիճակագրական ուժի համար անհրաժեշտ ընտրանքի չափը:

5. Հետազոտական նյութի համար անհրաժեշտ ֆինանսական ծախսերի ծավալը և կազմը.

Բոլոր հետազոտությունները կատարվելու են Քոբրեյն ուղեղի հիմնարար հետազոտությունների գիտակրթական կենտրոնում

Մոտավոր արժեքներ

ELISA

Human IGF1 ELISA Kit (ab100545) - 730\$ * 2

Human Insulin ELISA Kit (ab100578) - 730\$ * 2

Anti-IGF1 Receptor antibody (ab131476) - 545\$ * 2

RT-PCR

RNA Extraction Kit - 400\$ * 2

IGF1 Human qPCR Primer Pair - 142\$ * 2

IGF1 Receptor (IGF1R) Human qPCR Primer Pair - 142\$ * 2

Insulin (INS) Human qPCR Primer Pair - 142\$ * 2

Western Blotting

Recombinant Human IGF-I/IGF-1 Protein, CF - 719 € * 2

IGF-I/IGF-1 Antibody - 557€ * 2

IGF-I R/IGF1R Antibody- 445€ * 2

Insulin Antibody - 448€ * 2

Հաշվի է առնված դեպի ՀՀ տեղափոխման ծախսերը:

6 • ԿՐԹԱԿԱՆ ԾՐԱԳՐԵՐԻ ԺԱՄԱՆԱԿԱՑՈՒՅՑ

	Կրեդիտային համակարգով դասընթացներ, քննություններ	Քանակ	Ժամանակահատված Աշուն/գարուն
1.	Ընդհանուր կրթական դասընթացներ	20 կրեդիտ	2023 աշուն, 2024 գարուն
2.	Մասնագիտական դասընթացներ	20 կրեդիտ	2024 աշուն
3.	Որակավորման քննություններ		2024, 2026

7. Հետազոտության ժամանակացույց

Ուսումնառության ժամանակաշրջանում անհրաժեշտ գործառույթներ		Ժամանակաշրջան
1.	Սկզբնաղբյուրների վերլուծություն	2023 - 2027
2.	Հետազոտության մեթոդների տիրապետում	2023-2024
3.	Ընթացիք ատեստավորում (1)	2024
4.	Հետազոտությունների նյութերի հավաքում	2024 ապրիլ - 2026 ապրիլ
5.	Ընթացիք ատեստավորում (2)	2025
6.	Գիտական հոդվածների հրատարակում	2024 - 2027
7.	Ընթացիք ատեստավորում (3)	2026
8.	Մեխանիզմների հետազոտությունների արդյունքների հիման վրա Web of Science շտեմարանի Thomson Reuters կազմակերպության ազդեցության գործակից ունեցող ամսագրում գիտական հոդված	2025 - 2027
9.	Աշխատանքի ձևակերպում	2026 հունիս - նոյեմբեր
10.	Ամփոփիչ ատեստավորում	2027
11.	Զեկույցների ներկայացում	2024-2027
12.	Գործուղումներ	2025, 2026
13.	Աշխատանքի նախնական փորձաքննություն	2026 դեկտեմբեր
14.	Ատենախոսության պաշտպանություն	2027 փետրվար

8. ԹԵՄԱՅԻ ՇՐՋԱՆԱԿՆԵՐՈՒՄ ԱՌԿԱ ՀՐԱՏԱՐԱԿՈՒՄՆԵՐ, ԳԻՏԱԿԱՆ ԶԵԿՈՒՑՈՒՄՆԵՐ

-

9. ՕԳՏԱԳՈՐԾՎԱԾ ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ

- Qiu C, Kivipelto M, von Strauss E. Epidemiology of Alzheimer's disease: occurrence, determinants, and strategies toward intervention. *Dialogues Clin Neurosci*. 2009;11(2):111-28. doi: 10.31887/DCNS.2009.11.2/cqiu. PMID: 19585947; PMCID: PMC3181909.
- Abubakar MB, Sanusi KO, Ugusman A, et al. Alzheimer's Disease: An Update and Insights Into Pathophysiology. *Front Aging Neurosci*. 2022;14:742408. Published 2022 Mar 30. doi:10.3389/fnagi.2022.742408
- Gouras GK, Tampellini D, Takahashi RH, Capetillo-Zarate E. Intraneuronal beta-amyloid accumulation and synapse pathology in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol*. 2010;119(5):523-541. doi:10.1007/s00401-010-0679-9
- Wei G, Shea JE. Effects of solvent on the structure of the Alzheimer amyloid-beta(25-35) peptide. *Biophys J*. 2006;91(5):1638-1647. doi:10.1529/biophysj.105.079186
- Varadarajan, S., Kanski, J., Aksenova, M., Lauderback, C., & Butterfield, D. A. (2001). Different mechanisms of oxidative stress and neurotoxicity for Alzheimer's Aβ(1-42) and Aβ(25-35). *Journal of the American Chemical Society* 123, 5625-5631. <https://doi.org/10.1021/ja010452r>.
- Rovira C, Arbez N, Mariani J. Aβ(25-35) and Aβ(1-40) act on different calcium channels in CA1 hippocampal neurons. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002;296(5):1317-1321. doi:10.1016/s0006-291x(02)02072-7
- Zussy C, Brureau A, Keller E, et al. Alzheimer's disease related markers, cellular toxicity and behavioral deficits induced six weeks after oligomeric amyloid-β peptide injection in rats. *PLoS One*. 2013;8(1):e53117. doi:10.1371/journal.pone.0053117
- Stepanichev MY, Zdobnova IM, Zarubenko II, et al. Amyloid-beta(25-35)-induced memory impairments correlate with cell loss in rat hippocampus. *Physiol Behav*. 2004;80(5):647-655. doi:10.1016/j.physbeh.2003.11.003
- Canet, G., Pineau, F., Zussy, C., Hernandez, C., Hunt, H., Chevallier, N., ... Givalois, L. (2020). Glucocorticoid receptors signaling impairment potentiates amyloid-beta oligomers-induced pathology in an acute model of Alzheimer's disease. *Faseb Journal*, 34(1), 1150-1168. doi:10.1096/fj.201900723RRR
- Butterfield, D. A., Galvan, V., Lange, M. B., Tang, H., Sowell, R. A., Spilman, P., ... Bredesen, D. E. (2010). In vivo oxidative stress in brain of Alzheimer disease transgenic mice: Requirement for methionine 35 in amyloid beta-peptide of APP. *Free Radical Biology & Medicine* 48, 136-144. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2009.10.035>.
- Shen, Y. X., Xu, S. Y., Wei, W., Sun, X. X., Liu, L. H., Yang, J., & Dong, C. (2002). The protective effects of melatonin from oxidative damage induced by amyloid beta-peptide 25-35 in middle-aged rats. *Journal of Pineal Research* 32, 85-89. <https://doi.org/10.1034/j.1600-079x.2002.1819.x>

12. Canet, G, Zussy, C, Hernandez, C, Chevallier, N, Marchi, N, Desrumaux, C, & Givalois, L (2022). Chronic glucocorticoids consumption triggers and worsens experimental Alzheimer's disease-like pathology by detrimental immune modulations. *Neuroendocrinology* 112, 982–997. <https://doi.org/10.1159/000521559>.
13. Kuboyama, T., Tohda, C., & Komatsu, K. (2005). Neuritic regeneration and synaptic reconstruction induced by withanolide A. *British Journal of Pharmacology* 144, 961–971. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706122>.
14. Behl, C. (2000). Apoptosis and Alzheimer's disease. *Journal of Neural Transmission* 107, 1325–1344. <https://doi.org/10.1007/s007020070021>
15. Aghajyanov, M.I., Harutyunyan, H.S., Khamperyan, A.K. et al. Ferroptosis in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease: The New Evidence for Validation of FAB Model. *Neurochem. J.* 17, 608–617 (2023). <https://doi.org/10.1134/S1819712423040049>
16. Swirski FK, Nahrendorf M. Bone Marrow Takes Center Stage in Cardiovascular Disease. *Circ Res.* 2016;119(6):701-703. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.309584
17. Wan, S., Xie, J., Liang, Y. et al. Pathological roles of bone marrow adipocyte-derived monocyte chemotactic protein-1 in type 2 diabetic mice. *Cell Death Discov.* 9, 412 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41420-023-01708-3>
18. Qin, C., Bai, L., Li, Y. et al. The functional mechanism of bone marrow-derived mesenchymal stem cells in the treatment of animal models with Alzheimer's disease: crosstalk between autophagy and apoptosis. *Stem Cell Res Ther* 13, 90 (2022). <https://doi.org/10.1186/s13287-022-02765-8>
19. Kawanishi, Shohei et al. 'Bone-Marrow-Derived Microglia-Like Cells Ameliorate Brain Amyloid Pathology and Cognitive Impairment in a Mouse Model of Alzheimer's Disease'. 1 Jan. 2018 : 563 – 585.
20. Teng CF, Jeng LB, Shyu WC. Role of Insulin-like Growth Factor 1 Receptor Signaling in Stem Cell Stemness and Therapeutic Efficacy. *Cell Transplant.* 2018;27(9):1313-1319. doi:10.1177/0963689718779777
21. Jeon YK, Ha CH. Expression of brain-derived neurotrophic factor, IGF-1 and cortisol elicited by regular aerobic exercise in adolescents. *J Phys Ther Sci.* 2015;27(3):737-741. doi:10.1589/jpts.27.737
22. Hu Q, Lee SY, O'Kusky JR, Ye P. Signalling through the type 1 insulin-like growth factor receptor (IGF1R) interacts with canonical Wnt signalling to promote neural proliferation in developing brain. *ASN Neuro.* 2012;4(5):e00092. Published 2012 Jul 10. doi:10.1042/AN20120009
23. Giuffrida ML, Tomasello F, Caraci F, Chiechio S, Nicoletti F, Copani A. Beta-amyloid monomer and insulin/IGF-1 signaling in Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol.* 2012;46(3):605-613. doi:10.1007/s12035-012-8313-6
24. Talbot K, Wang HY, Kazi H, et al. Demonstrated brain insulin resistance in Alzheimer's disease patients is associated with IGF-1 resistance, IRS-1 dysregulation, and cognitive decline. *J Clin Invest.* 2012;122(4):1316-1338. doi:10.1172/JCI59903
25. de la Monte SM, Wands JR. Alzheimer's disease is type 3 diabetes-evidence reviewed. *J Diabetes Sci Technol.* 2008;2(6):1101-1113. doi:10.1177/193229680800200619
26. Kim B, Elzinga SE, Henn RE, McGinley LM, Feldman EL. The effects of insulin and insulin-like growth factor I on amyloid precursor protein phosphorylation in in vitro and in vivo models of Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis.* 2019;132:104541. doi:10.1016/j.nbd.2019.104541
27. Barbagallo M, Dominguez LJ. Type 2 diabetes mellitus and Alzheimer's disease. *World J Diabetes.* 2014;5(6):889-893. doi:10.4239/wjd.v5.i6.889
28. Hölscher C. Insulin Signaling Impairment in the Brain as a Risk Factor in Alzheimer's Disease. *Front Aging Neurosci.* 2019;11:88. Published 2019 Apr 24. doi:10.3389/fnagi.2019.00088
29. Calvo D, Gunstad J, Miller LA, Glickman E, Spitznagel MB. Higher serum insulin-like growth factor-1 is associated with better cognitive performance in persons with mild cognitive impairment. *Psychogeriatrics.* 2013;13(3):170-174. doi:10.1111/psyg.12023
30. Alvarez XA, Sampedro C, Cacabelos R, et al. Reduced TNF- α and increased IGF-I levels in the serum of Alzheimer's disease patients treated with the neurotrophic agent cerebrolysin. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2009;12(7):867-872. doi:10.1017/S1461145709990101
31. Westwood AJ, Beiser A, Decarli C, et al. Insulin-like growth factor-1 and risk of Alzheimer dementia and brain atrophy. *Neurology.* 2014;82(18):1613-1619. doi:10.1212/WNL.0000000000000382
32. Moloney AM, Griffin RJ, Timmons S, O'Connor R, Ravid R, O'Neill C. Defects in IGF-1 receptor, insulin receptor and IRS-1/2 in Alzheimer's disease indicate possible resistance to IGF-1 and insulin signalling. *Neurobiol Aging.* 2010;31(2):224-243. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2008.04.002
33. Bass-Stringer S, Ooi JYY, McMullen JR. Clusterin is regulated by IGF1-PI3K signaling in the heart: implications for biomarker and drug target discovery, and cardiotoxicity. *Arch Toxicol.* 2020;94(5):1763-1768. doi:10.1007/s00204-020-02709-2
34. Spatharas, Panagiotis & Nasi, Georgia & Tsiolaki, Paraskevi & Theodoropoulou, Marilena & Papandreou, Nikos & Hoenger, Andreas & Trougakos, Ioannis & Ionomidou, Vassiliki. (2021). Clusterin in Alzheimer's Disease: An Amyloidogenic Inhibitor of Amyloid Formation. 10.21203/rs.3.rs-604024/v1.
35. Cheng CW, Adams GB, Perin L, et al. Prolonged fasting reduces IGF-1/PKA to promote hematopoietic-stem-cell-based regeneration and reverse immunosuppression [published correction appears in *Cell Stem Cell.* 2016 Feb 4;18(2):291-2]. *Cell Stem Cell.* 2014;14(6):810-823. doi:10.1016/j.stem.2014.04.014
36. Teng CF, Jeng LB, Shyu WC. Role of Insulin-like Growth Factor 1 Receptor Signaling in Stem Cell Stemness and Therapeutic Efficacy. *Cell Transplant.* 2018;27(9):1313-1319. doi:10.1177/0963689718779777

37. Young K, Eudy E, Bell R, et al. Decline in IGF1 in the bone marrow microenvironment initiates hematopoietic stem cell aging. *Cell Stem Cell*. 2021;28(8):1473-1482.e7. doi:10.1016/j.stem.2021.03.017
38. Kfoury Y, Scadden DT. Mesenchymal cell contributions to the stem cell niche. *Cell Stem Cell*. 2015;16(3):239-253. doi:10.1016/j.stem.2015.02.019
39. Méndez-Ferrer S, Michurina TV, Ferraro F, et al. Mesenchymal and haematopoietic stem cells form a unique bone marrow niche. *Nature*. 2010;466(7308):829-834. doi:10.1038/nature09262
40. Ding, L., Morrison, S. Haematopoietic stem cells and early lymphoid progenitors occupy distinct bone marrow niches. *Nature* 495, 231–235 (2013). <https://doi.org/10.1038/nature11885>
41. Huat, T.J., Khan, A.A., Pati, S. et al. IGF-1 enhances cell proliferation and survival during early differentiation of mesenchymal stem cells to neural progenitor-like cells. *BMC Neurosci* 15, 91 (2014). <https://doi.org/10.1186/1471-2202-15-91>
42. Huachao Shen, Xiaohuan Gu, Zheng Zachory Wei, Anika Wu, Xinfeng Liu, Ling Wei, Combinatorial intranasal delivery of bone marrow mesenchymal stem cells and insulin-like growth factor-1 improves neurovascularization and functional outcomes following focal cerebral ischemia in mice, *Experimental Neurology*, Volume 337, 2021, 113542, ISSN 0014-4886, <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2020.113542>.
43. Allahdadi, K.J., de Santana, T.A., Santos, G.C. et al. IGF-1 overexpression improves mesenchymal stem cell survival and promotes neurological recovery after spinal cord injury. *Stem Cell Res Ther* 10, 146 (2019). <https://doi.org/10.1186/s13287-019-1223-z>
44. Dolly D. Thomas, Andreia Gianotti Sommer, Alejandro B. Balazs, Isabel Beerman, George J. Murphy, Derrick Rossi, Gustavo Mostoslavsky, Insulin-like growth factor 2 modulates murine hematopoietic stem cell maintenance through upregulation of p57, *Experimental Hematology*, Volume 44, Issue 5, 2016, Pages 422-433.e1, ISSN 0301-472X, <https://doi.org/10.1016/j.exphem.2016.01.010>.

Գիտական ղեկավար՝

ստորագրություն

Հայցորդ՝

ստորագրություն

քջջ. +37491472972

e-mail: galstiansona@gmail.com