

Արձանագրություն N _____ “ _____ ” _____ 20__թ.

Բժշկական գիտությունների թեկնածուի (դոկտոր, PhD) գիտական աստիճանի հայցման
ատենախոսության

Պ Լ Ա Ն - Ա Ն Ո Տ Ա Ց Ի Ա

Հայցորդ

ԵՊԲՀ ասպիրանտ (դոկտորանտ)

Համլետ Կարենի Թորոսյան,

Թեզի վերնագիրը

«Ինսուլինի Wnt/ β -կատենինային ազդանշանային ուղով
միջնորդավորված նեյրոպրոտեկտիվ ազդեցությունը
ամփոփ- β 1-42-ով մակաձված Ալցհեյմերի հիվանդության
կենդանական մոդելում»

Գիտական ղեկավար

Կ. Գ. Դ., պրոֆեսոր Կոնստանտին Բորիսի Ենկոյան,

ԵՊԲՀ գիտության գծով պրոռեկտոր,

ՈԻՀՀԳԿ գլխավոր գիտնական

Մասնագիտական դասիչը

ԺԴ.00.10. «Ախտաբանական և նորմալ ֆիզիոլոգիա»

2026 թ.

1. ԹԵՄԱՅԻ ԱՐԴԻԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆԸ

1.1. ՆԵՐԱԾՈՒԹՅՈՒՆ

Ալցհեյմերի հիվանդությունը (ԱՀ) հարաճող նեյրոդեգեներատիվ հիվանդություն է և դեմենցիայի ամենատարածված պատճառը: Այն ուղեկցվում է հիշողության, մտածողության և առօրյա գործունեության իրականացման կարողության աստիճանական խանգարումներով՝ էական ազդեցություն ունենալով հիվանդների, նրանց ընտանիքների և առողջապահական համակարգերի վրա: Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպության տվյալներով՝ 2021 թվականին աշխարհում դեմենցիայով ապրում էր շուրջ 57 միլիոն մարդ, իսկ տարեկան արձանագրվում է մոտ 10 միլիոն նոր դեպք: Ալցհեյմերի հիվանդությանը բաժին է ընկնում դեմենցիայի դեպքերի մոտ 60–70%-ը: Այս ցուցանիշները փաստում են հիվանդության մեխանիզմների պարզաբանման և արդյունավետ միջամտությունների մշակման շարունակական անհրաժեշտությունը (WHO, Dementia):

ԱՀ-ի բուժման ուղղությամբ արձանագրված առաջընթացը չի վերացնում նոր թերապևտիկ մոտեցումների անհրաժեշտությունը: Մասնավորապես, լեկանեմաբի՝ վաղ փուլերի ԱՀ-ով հիվանդների շրջանում իրականացված պատահականացված հետազոտությունում արձանագրվել են ամիլոիդային բեռնվածության նվազում և ճանաչողական ու գործառնության անկման դանդաղում՝ պլացեբոյի համեմատ: Միաժամանակ, բուժումը չի ապահովել հիվանդության լիարժեք դադարեցում և ուղեկցվել է անցանկալի երևույթներով, ներառյալ ամիլոիդի հետ կապված պատկերային շեղումները: Հետևաբար, հիվանդության արդիական հիմնավորումը պետք է կառուցել ոչ թե արդյունավետ միջամտությունների բացարձակ բացակայության, այլ դրանց սահմանափակ ազդեցության և նյարդային համակարգի պահպանման լրացուցիչ մեխանիզմների ուսումնասիրման անհրաժեշտության վրա (van Dyck et. al., 2023):

ԱՀ-ի փորձարարական ուսումնասիրություններում առանձնահատուկ տեղ է զբաղեցնում ամիլոիդ-β-ի՝ նեյրոնների և սինապսների վրա ազդեցության գնահատումը: Shankar-ը և համահեղինակները ցույց են տվել, որ ԱՀ-ով անձանց գլխուղեղից անջատված լուծելի Aβ դիմերները կարող են խանգարել հիպոկամպային երկարատև պոտենցիացիան, նվազեցնել դենդրիտային փշիկների խտությունը և խաթարել առնետների հիշողությունը: Այս աշխատանքը կարևոր փորձարարական կապ է հաստատում մարդու ախտաբանական նյութի և կենդանական համակարգերում դիտվող սինապսային ու վարքային փոփոխությունների միջև: Միաժամանակ, այն ընդգծում է, որ ամիլոիդի կենսաբանական ազդեցությունը գնահատելիս անհրաժեշտ է հաշվի առնել ոչ միայն նրա առկայությունը, այլև մոլեկուլային ձևն ու ագրեգացման վիճակը: (Shankar et. al., 2008)

Սույն հետազոտության մեջ նախատեսվող Aβ1–42-ով մակածված կենդանական մոդելը հնարավորություն է տալիս վերահսկվող պայմաններում ուսումնասիրել ամիլոիդային ազդեցությունից հետո զարգացող փոփոխությունները և դրանց հնարավոր շտկումը: Այս ընտրության կարևոր հիմքերից է Yenkovyan-ի և համահեղինակների աշխատանքը, որտեղ Aβ1–42-ի միանվազ ներփորոքային ներմուծումից 90 օր անց նկարագրվել են վարքային, մորֆոլոգիական, էլեկտրոֆիզիոլոգիական և նեյրոգեն նիշերի ցուցանիշների փոփոխություններ: Նշված արդյունքները հիմք են տալիս մոդելն օգտագործելու ամիլոիդով պայմանավորված նյարդային վնասման և հնարավոր պաշտպանական միջամտությունների ուսումնասիրման համար: (Yenkovyan et. al., 2022)

Այդուհանդերձ, փորձարարական մոդելի կիրառումը չի նշանակում մարդու ԱՀ-ի ամբողջական վերաբաշխում: Արտածին Aβ1–42-ի ներմուծմամբ պայմանավորված ազդեցությունը պետք է տարբերակել մարդու մոտ տարիների ընթացքում զարգացող բազմագործոն հիվանդությունից: Սույն աշխատանքի շրջանակում մոդելը դիտարկվում է որպես որոշակի ախտաբանական բաղադրիչների ուսումնասիրության գործիք: Հետևաբար, հետազոտության արդյունքների

մեկնաբանությունը վերաբերելու է նախնառաջ տվյալ մոդելում ինսուլինի ազդեցությանը և դրա հնարավոր մեխանիզմներին՝ առանց կենդանական արդյունքները մարդկանց բուժման հաստատված արդյունավետության հետ նույնացնելու:

Ամիլոիդային վնասման համատեքստում ուշադրության արժանի ուղղություններից է նեյրոնային ինսուլինային ազդանշանավորումը: Zhao-ի և համահեղինակների ուսումնասիրությունում Aβ օլիգոմերների ազդեցությունը հասուն հիպոկամպային նեյրոնների վրա ուղեկցվել է բջջային մակերեսի ինսուլինային ընկալիչների կորստով, դրանց վերաբաշխմամբ և ինսուլինով խթանվող ընկալիչային պատասխանների խանգարմամբ: Այս արդյունքները ցույց են տալիս, որ ամիլոիդի ազդեցությունը կարող է արտահայտվել ոչ միայն կառուցվածքային վնասմամբ, այլև նեյրոնի՝ կարգավորիչ ազդակներին արձագանքելու ունակության փոփոխությամբ: (Zhao et. al.,2008)

Ինսուլինի հնարավոր սինապսապաշտպան ազդեցության ուղղակի փորձարարական ապացույցներ ներկայացվել են De Felice-ի և համահեղինակների աշխատանքում: Հիպոկամպային նեյրոնների կուլտուրաներում ինսուլինը կանխել է Aβ օլիգոմերներով պայմանավորված մակերեսային ինսուլինային ընկալիչների նվազումը, օքսիդատիվ սթրեսը և դենդրիտային փշիկների կորուստը: Պաշտպանությունը կապված է եղել ինսուլինային ընկալիչի ազդանշանային ակտիվության և օլիգոմերների ախտաբանական կապման նվազման հետ: Այսպիսով, ինսուլինը տվյալ պայմաններում հանդես է եկել ոչ միայն որպես նյութափոխանակությունը կարգավորող գործոն, այլև որպես սինապսների խոցելիությունը փոփոխող միջամտություն: Սակայն բջջային կուլտուրայում ստացված արդյունքը դեռևս չի որոշում ամբողջական օրգանիզմում ազդեցության տևողությունը կամ կլինիկական կիրառելիությունը: (De Felice et. al.,2009)

Ինսուլինային ազդանշանավորման խանգարումները դիտարկվել են նաև մարդու հետմահու գլխուղեղային հյուսվածքում: Moloney-ի և համահեղինակների հետազոտությունում ԱՀ-ով անձանց քունքային կեղևում հայտնաբերվել են ինսուլինային ու IGF-1 ընկալիչների տեղակայման և IRS-1/IRS-2 սպիտակուցների փոփոխություններ: Կարևոր է, որ ինսուլինային ընկալիչի ընդհանուր քանակը խմբերի միջև կարող էր էապես չտարբերվել՝ միաժամանակ առկա լինելով նրա ներբջջային բաշխման շեղումներ: Այս դիտարկումը հիմնավորում է ազդանշանային համակարգերի գնահատումը ոչ միայն սպիտակուցների ընդհանուր պարունակությամբ, այլև դրանց ֆոսֆորիլացման և տեղակայման առանձնահատկություններով: (Moloney et. al.,2010)

Talbot-ի և համահեղինակների հետազոտությունում հաղորդվել է նաև ինսուլինով խթանման նկատմամբ պատասխանի նվազում ԱՀ-ով, բայց շաքարային դիաբետ չունեցող անձանց հիպոկամպային հյուսվածքում: Հեղինակները նկարագրել են IRS-1-ի կարգավորման խանգարումներ և դրանց կապը ճանաչողական ցուցանիշների հետ: Այս աշխատանքը հաճախ օգտագործվում է ուղեղային ինսուլինակայունության վարկածի հիմնավորման համար, սակայն դրա մեթոդաբանական և աղբյուրագիտական վերապահումները քննարկվում են ստորև: (Talbot et. al.,2012)

Ամիլոիդային ազդեցությունը և ինսուլինային ազդանշանավորման խանգարումները կապող լրացուցիչ մեխանիզմներ են ներկայացրել Bomfim-ը և համահեղինակները: Նրանց աշխատանքում Aβ օլիգոմերներն ակտիվացրել են TNF-α/JNK համակարգը և խանգարել IRS-1-ի ֆոսֆորիլացման բնականոն պատկերը: Հետազոտությունը ներառել է տարբեր փորձարարական համակարգեր, իսկ էքսենդին-4-ի կիրառումը որոշ պայմաններում նվազեցրել է ազդանշանային խանգարումները և բարելավել ճանաչողական վարքի ցուցանիշները: Այս արդյունքները նպաստում են ամիլոիդային, բորբոքային և ինսուլինային գործընթացների փոխկապակցվածության պատկերացմանը: Միաժամանակ, էքսենդին-4-ը ինսուլին չէ, ուստի դրա ազդեցությունը չի կարող ուղղակիորեն ներկայացվել որպես ինսուլինի արդյունավետության ապացույց: (Bomfim et. al.,2012)

Այս տվյալների համադրությունից բխում է սույն հետազոտության համար կարևոր հարցադրումը . արդյո՞ք ինսուլինային ազդանշանավորման փոփոխությունները տվյալ ամիլոիդային մոդելում ուղեկցվում են նեյրոնային և սինապսային վնասմամբ, և արդյո՞ք ինսուլինի կիրառումը կարող է

փոփոխել այդ գործընթացները: Ընդ որում, հնարավոր պաշտպանական ազդեցությունը պետք է գնահատել միաժամանակ մի քանի մակարդակներում: Միայն վարքային բարելավումը չի բացահայտում մոլեկուլային մեխանիզմը, իսկ միայն ազդանշանային սպիտակուցի փոփոխությունը բավարար չէ նյարդապաշտպան ազդեցության մասին եզրակացության համար:

Ինսուլինի նախակլինիկական ուսումնասիրություններում արձանագրվել են տարբեր դրական արդյունքներ: Mao-ի և համահեղինակների աշխատանքում երիտասարդ հասուն APPswe/PS1dE9 տրանսգենային մկների վեցշաբաթյա բուժումն ուղեկցվել է ճանաչողական ցուցանիշների բարելավմամբ, ամիլոիդային ախտաբանության նվազեցմամբ և ինսուլինային ազդանշանավորման փոփոխություններով: Հետազոտությունը ցույց է տալիս, որ միջամտությունը կարող է միաժամանակ առնչվել վարքային և հյուսվածքային գործընթացներին: Այնուամենայնիվ, տրանսգենային մոդելի առանձնահատկությունները պահանջում են արդյունքների առանձին ստուգում արտածին Aβ-ով մակածված համակարգերում: (Mao et. al., 2016)

Rajasekar-ի և համահեղինակների հետազոտությունում ինսուլինն ուսումնասիրվել է ներփորձային ստրեպտոզոտոցինով մակածված կենդանական մոդելում: Հեղինակները հաղորդել են հիշողության խանգարումների մեղմացում, ինսուլինային ազդանշանային ցուցանիշների բարելավում և բորբոքային, ամիլոիդոգեն ու հետսինապսային վնասման որոշ ցուցանիշների նվազում: Աշխատանքը կարևոր է ինսուլինի ազդեցության բազմամակարդակ գնահատման տեսանկյունից, սակայն ստրեպտոզոտոցինային մոդելում ստացված արդյունքները չեն փոխարինում Aβ1–42-ով մակածված մոդելում անմիջական փորձարկմանը: (Rajasekar et. al., 2017)

Սույն թեմային առավել մոտ նախադեպերից է Farokhi Larijani-ի և համահեղինակների՝ 2024 թվականին հրապարակված ուսումնասիրությունը: Ամիլոիդով մակածված կենդանական մոդելում հեղինակները հետազոտել են ինսուլինի և ֆիզիկական վարժությունների ազդեցությունները՝ ուշադրություն դարձնելով հիշողությանը և հիպոկամպային BDNF–TrkB համակարգին: Այս հրապարակման առկայությունը ցույց է տալիս, որ հետազոտության նորույթը չի կարելի հիմնավորել պարզապես ամիլոիդային կենդանական մոդելում ինսուլինի կիրառման փաստով: Անհրաժեշտ է առանձնացնել ուսումնասիրվող կոնկրետ մեխանիզմը և այն հարցերը, որոնց պատասխանները չեն բխում արդեն ներկայացված արդյունքներից: (Farokhi Larijani et. al., 2024)

Ինսուլինի հնարավոր նյարդապաշտպան ազդեցության մեխանիզմների ուսումնասիրության մեջ սույն աշխատանքի ուշադրության կենտրոնում է Wnt/β-կատենինային ազդանշանավորումը: Կանոնական Wnt ուղու կարևոր բաղադրիչ է β-կատենինի կայունացումը և նրա մասնակցությունը կորիզային տրանսկրիպցիոն կարգավորմանը: Այդուհանդերձ, β-կատենինի ընդհանուր պարունակությունը, կորիզային տեղակայումը և թիրախային գենների կարգավորումը փոխկապակցված, բայց ոչ նույնական գնահատումներ են: Հետևաբար, β-կատենինային ազդանշանավորման մասին եզրակացությունը պահանջում է դիտարկել ոչ միայն սպիտակուցի քանակը, այլև դրա գործառնության համատեքստը: (Ng et. al., 2009), (Emami et. al., 2004)

Wnt ազդանշանավորման և ամիլոիդով պայմանավորված սինապսային վնասման միջև կարևոր կապ են ներկայացրել Purro-ն և համահեղինակները: Հեղինակները ցույց են տվել, որ Wnt-ի արտազատվող հակազդիչ Dickkopf-1-ը՝ Dkk1-ը, մասնակցում է Aβ-ով պայմանավորված սինապսների կորստին: Dkk1-ի չեզոքացումը կանխել է ամիլոիդային ազդեցությամբ սինապսների կորուստը ուսումնասիրված հիպոկամպային կտրվածքներում: Այս տվյալները վկայում են, որ Wnt համակարգի խանգարումը որոշ փորձարարական պայմաններում կարող է լինել սինապսային վնասմանը մասնակցող օղակ, այլ ոչ միայն դրան ուղեկցող փոփոխություն: (Purro et. al., 2012)

Marzo-ի և համահեղինակների հետազոտությունն ընդլայնել է այս պատկերացումը՝ հասուն մկների հիպոկամպում Dkk1-ի ինդուցվող արտահայտման մոդելով: Wnt ազդանշանավորման խանգարումն ուղեկցվել է սինապսային կորստով, պլաստիկության փոփոխություններով և

հիշողության խանգարումներով: Dkk1-ի արտահայտման դադարեցումից հետո արձանագրվել է սինապսային ու գործառնության վերականգնում: Այս արդյունքները հիմնավորում են հասուն գլխուղեղում Wnt համակարգի նշանակությունը և դրա հնարավոր թերապևտիկ հետաքրքրությունը, սակայն չեն ապացուցում, որ ինսուլինի ազդեցությունն անպայման իրականացվում է նույն մեխանիզմով: (Marzo et. al.,2016)

β-կատենինային ազդանշանավորումը հետազոտվել է նաև նեյրոնային նախորդ բջիջների համատեքստում: He-ի և Shen-ի աշխատանքում ԱՀ-ի հետ կապված համակարգերում նկարագրվել են β-կատենինային ազդանշանավորման խանգարումներ և նախորդ բջիջների նեյրոնային տարբերակման նվազում: β-կատենինային համակարգին ուղղված միջամտությունները բարելավել են ուսումնասիրված բջջային ցուցանիշները: Այս տվյալները կարևոր են բջջային վերականգնողական գործընթացները քննարկելիս, բայց անհրաժեշտ է տարբերակել բջիջների բազմացումը, նեյրոնային տարբերակումը, հասունացումը և գործառնության ներգրավումը: Հետևաբար, սույն աշխատանքում պրոլիֆերացիոն ցուցանիշների հնարավոր բարձրացումը ինքնուրույն չի մեկնաբանվելու որպես լիարժեք նեյրոգենեզի ապացույց: (He and Shen, 2009)

Ինսուլինային և Wnt համակարգերի փոխազդեցության ավելի ուղղակի նեյրոնային ապացույցներ են ներկայացրել Tian-ը և համահեղինակները: Նրանց աշխատանքում Wnt3a-ն բարձրացրել է IRS-1-ի արտահայտումը և բարելավել ինսուլինային պատասխանները ինսուլինակայուն առնետերի նեյրոններում: Հեղինակները նկարագրել են IRS-1-ի տրանսկրիպցիոն կարգավորում β-կատենին/TCF4 համակարգով: Այս ուսումնասիրությունը կարևոր է սույն թեմայի համար, քանի որ ցույց է տալիս նեյրոններում երկու ազդանշանային համակարգերի գործառնության կապի հնարավորությունը: Միաժամանակ, Wnt-ի միջոցով ինսուլինային պատասխանի բարելավումը չի նույնանում ինսուլինի ազդեցության՝ Wnt-ով միջնորդավորված լինելու ապացույցի հետ: (Tian et. al.,2021)

Այս տարբերակումը հատկապես կարևոր է GSK-3β-ի արդյունքները մեկնաբանելիս: McManus-ի և համահեղինակների գենետիկական հետազոտությունում Wnt-ով պայմանավորված β-կատենինային պատասխանները պահպանվել են այն պայմաններում, երբ GSK3-ի՝ ինսուլինային ուղու համար կարևոր ֆոսֆորիլացման տեղամասերը փոփոխված էին: Հետևաբար, GSK-3β-ի Ser9 ֆոսֆորիլացման աճը չի կարող ինքնուրույն համարվել կանոնական Wnt ուղու ակտիվացման ուղղակի ապացույց: Սույն նախագծում այդ ցուցանիշը դիտարկվելու է β-կատենինի և մյուս գնահատումների համադրությամբ: (McManus et. al.,2005)

Նման զգուշավորություն է անհրաժեշտ նաև mTOR-ի գնահատման դեպքում: Spilman-ի և համահեղինակների աշխատանքում mTOR-ի ընկճումը ռապամիցինով ուղեկցվել է ամիլոիդային և ճանաչողական որոշ ցուցանիշների բարելավմամբ մկնային մոդելում: Այս արդյունքը չի նշանակում, որ mTOR-ի ընկճումը բոլոր պայմաններում օգտակար է, բայց ցույց է տալիս, որ դրա ակտիվության բարձրացումն էլ չի կարելի ինքնաբերաբար նույնացնել նյարդապաշտպան ազդեցության հետ: Սույն հետազոտությունում mTOR-ի փոփոխությունների նշանակությունը պետք է որոշվի վարքային և հյուսվածքային արդյունքների ընդհանուր համատեքստում: (Spilman et. al.,2010)

Ներկայացված գրականության հիման վրա սույն աշխատանքը նպատակաուղղված է Aβ1–42-ով մակաձված մոդելում ինսուլինի հնարավոր ազդեցության համակցված գնահատմանը՝ վարքային, սինապսային, նեյրոնային և ներբջջային ազդանշանային մակարդակներում: Հիպոկամպում և նախաճակատային կեղևում ինսուլինային ուղու ցուցանիշների, ակտիվ և կորիզային β-կատենինի, սինապսային սպիտակուցների ու բջջային վնասման գնահատումների համադրումը հնարավորություն կտա պարզելու՝ արդյոք հնարավոր վարքային բարելավումն ուղեկցվում է մոլեկուլային և կառուցվածքային համահունչ փոփոխություններով:

Վարքային գնահատումների իրականացումը մի քանի փուլերում նախատեսվում է ազդեցության ժամանակային ընթացքն ուսումնասիրելու համար: Այս մոտեցմամբ հնարավոր կլինի տարբերակել մոդելի ձևավորմամբ պայմանավորված փոփոխությունները բուժման ընթացքում դիտվող տեղաշարժերից: Միաժամանակ, արդյունքները մեկնաբանելիս հաշվի կառնվեն կրկնակի փորձարկումների և ընդհանուր շարժողական ակտիվության հնարավոր ազդեցությունները: Հետազոտության առանցքը կլինի ոչ թե հնարավորինս շատ դրական տարբերությունների հայտնաբերումը, այլ նախապես սահմանված հիմնական հարցի և դրա հետ կապված լրացուցիչ ցուցանիշների հետևողական գնահատումը:

Դրական նախնական *in vivo* արդյունքների դեպքում հնարավոր *ex vivo* փուլը կծառայի β -կատենինային տրանսկրիպցիոն համակարգի մասնակցության լրացուցիչ ուսումնասիրմանը: ICG-001-ի մեխանիզմի սկզբնական բնութագրումը ցույց է տվել β -կատենինի և CBP տրանսկրիպցիոն համակոորդացիոն փոխազդեցության խանգարում: Հետևաբար, այդ միջամտությամբ ինսուլինի ազդեցության փոփոխությունը կարող է աջակցել համապատասխան մեխանիզմի մասնակցության վարկածին, բայց ինքնուրույն չի հաստատի ամբողջ կանոնական Wnt ուղու կամ կենդանու վարքային պատասխանի պատճառական կախվածությունը դրանից: (Emami et. al., 2004)

Այսպիսով, թեմայի արդիականությունը պայմանավորված է ամիլոիդային վնասման պայմաններում ինսուլինի հնարավոր պաշտպանական ազդեցությունների և դրանց ազդանշանային հիմքերի հստակեցման անհրաժեշտությամբ: Հետազոտությունը հնարավորություն կտա գնահատելու ոչ միայն միջամտության հնարավոր օգտակարությունը, այլև այն սահմանները, որոնց շրջանակում ինսուլինային և β -կատենինային փոփոխությունները կարող են դիտարկվել որպես փոխկապակցված գործընթացներ: Ստացված արդյունքները կարող են հիմք ծառայել հետագա մեխանիստական ուսումնասիրությունների համար՝ անկախ նրանից, թե արդյոք աշխատանքային վարկածը կհաստատվի ամբողջությամբ, մասնակիորեն, թե չի հաստատվի:

1.2. ԺԱՄԱՆԱԿԱԿԻՑ ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՔՆՆԱԴԱՏԱԿԱՆ ՎԵՐԼՈՒԾՈՒԹՅՈՒՆԸ

Ինսուլինային ազդանշանավորման խանգարումները մարդու գլխուղեղում

Moloney, A. M., Griffin, R. J., Timmons, S., O'Connor, R., Ravid, R., & O'Neill, C. (2010). Defects in IGF-1 receptor, insulin receptor and IRS-1/2 in Alzheimer's disease indicate possible resistance to IGF-1 and insulin signalling. Neurobiology of Aging, 31(2), 224-243.

Moloney-ի և համահեղինակների աշխատանքը կարևոր է հատկապես հյուսվածքային ընդհանուր պարունակության և նեյրոնային տեղակայման տարբերակման տեսանկյունից: Ընդհանուր հյուսվածքում ընկալիչի մակարդակը կարող է չարտացոլել առանձին բջիջներում նրա գործառության հասանելիությունը: Միաժամանակ, հետմահու հյուսվածքի ուսումնասիրությունն ինքնուրույն չի որոշում փոփոխությունների առաջացման հերթականությունը կամ այն, թե դրանցից որոնք են պատճառ, հետևանք կամ փոխհատուցող պատասխան: Ինսուլինի և IGF-1-ի վերաբերյալ արդյունքները նույնպես պետք է տարբերակվեն՝ չնայած որոշ ընդհանուր ներբջջային օղակների առկայությանը:

Talbot-ի և համահեղինակների ուսումնասիրության առանձնահատկությունը եղել է ինսուլինով խթանման նկատմամբ հյուսվածքային պատասխանի գնահատումը: Սա տեղեկատվական առումով տարբերվում է մեկ ժամանակակետում սպիտակուցների բազալ պարունակությունը չափելուց: Սակայն նույնիսկ այդ մոտեցումը չի հաստատում, որ ինսուլինի հավելյալ ներմուծումը կարող է վերականգնել հիվանդության ընթացքում կորցրած գործառությունները: Սույն նախագծի համար կարևոր հետևությունն այն է, որ ֆոսֆորիլացման փոփոխությունը և ինսուլինային զգայունության գործառության վերականգնումը նույն եզրակացությունը չեն: (Talbot et. al., 2012)

Talbot, K., Wang, H.-Y., Kazi, H., Han, L.-Y., Bakshi, K. P., Stucky, A., Fuino, R. L., Kawaguchi, K. R., Samoyedny, A. J., Wilson, R. S., Arvanitakis, Z., Schneider, J. A., Wolf, B. A., Bennett, D. A., Trojanowski, J. Q., & Arnold, S. E. (2012). Demonstrated brain insulin resistance in Alzheimer's disease patients is associated with IGF-1 resistance, IRS-1 dysregulation, and cognitive decline. *Journal of Clinical Investigation*, 122(4), 1316–1338. <https://doi.org/10.1172/JCI59903>

Աղբյուրի գնահատման առումով անհրաժեշտ է նշել նաև, որ Talbot-ի հոդվածի պատկերային տվյալների վերաբերյալ հրապարակային առարկություններին անդրադարձել է JCI-ի խմբագրությունը: Այդ խմբագրականը հետևանքաբար որոշում չէ և ինքնուրույն չի հաստատում տվյալների կեղծման փաստը: Այնուամենայնիվ, տվյալ աշխատանքի շուրջ եղած քննարկումը լրացուցիչ հիմք է ուղորտի եզրակացությունները մի քանի անկախ աղբյուրների համադրությամբ կառուցելու համար: (McNally, 2022)

McNally, E. M. (2022). *Conflicting interests: When whistleblowers profit from allegations of scientific misconduct*. *Journal of Clinical Investigation*, 132(21), Article e166176. <https://doi.org/10.1172/JCI166176>

Ամփոփողային վնասման և ինսուլինային համակարգի կապը

Zhao, W.-Q., De Felice, F. G., Fernandez, S., Chen, H., Lambert, M. P., Quon, M. J., Krafft, G. A., & Klein, W. L. (2008). Amyloid beta oligomers induce impairment of neuronal insulin receptors. *The FASEB Journal*, 22(1), 246–260. <https://doi.org/10.1096/fj.06-7703com>

De Felice, F. G., Vieira, M. N. N., Bomfim, T. R., Decker, H., Velasco, P. T., Lambert, M. P., Viola, K. L., Zhao, W.-Q., Ferreira, S. T., & Klein, W. L. (2009). Protection of synapses against Alzheimer's-linked toxins: Insulin signaling prevents the pathogenic binding of A β oligomers. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(6), 1971–1976. <https://doi.org/10.1073/pnas.0809158106>

Zhao-ի և De Felice-ի աշխատանքների համադրությունը ցույց է տալիս երկկողմանի փոքրաբարակ պատկեր. A β օլիգոմերները խանգարում են ինսուլինային ընկալիչային համակարգը, իսկ ինսուլինային ազդանշանավորման պահպանումը որոշ պայմաններում նվազեցնում է օլիգոմերների սինապսային ազդեցությունները: Այս մոտեցման ուժեղ կողմը բջջային մակարդակում միջամտության և պատասխանի անմիջական կապի ուսումնասիրությունն է: Սահմանափակումը վերաբերում է կուլտուրային համակարգից դեպի ամբողջական օրգանիզմ անցմանը, որտեղ փոխվում են նյութի հասանելիությունը, բջիջների փոխազդեցությունները և ազդեցության ժամանակային ընթացքը: (Zhao et. al.,2008), (De Felice et. al.,2009)

Bomfim, T. R., Forny-Germano, L., Sathler, L. B., Brito-Moreira, J., Houzel, J.-C., Decker, H., Silverman, M. A., Kazi, H., Melo, H. M., McClean, P. L., Holscher, C., Arnold, S. E., Talbot, K., Klein, W. L., Munoz, D. P., Ferreira, S. T., & De Felice, F. G. (2012). An anti-diabetes agent protects the mouse brain from defective insulin signaling caused by Alzheimer's disease-associated A β oligomers. *Journal of Clinical Investigation*, 122(4), 1339–1353. <https://doi.org/10.1172/JCI57256>

Bomfim-ի և համահեղինակների աշխատանքն առավել ընդգծում է IRS-1-ի կարգավորումը և բորբոքային ազդանշանների մասնակցությունը: Այն կարևոր մեխանիստական աջակցություն է ընդհանուր ուղղության համար: Հետևաբար, տվյալ ուսումնասիրությունը սույն նախագծում դիտարկվում է որպես ինսուլինային համակարգի խանգարման կենսաբանական հիմնավորում, այլ ոչ որպես նախատեսվող բուժական միջամտության փոխարինող ապացույց: (Bomfim et. al.,2012)

Wnt ազդանշանավորման մասնակցությունը սինապսային փոփոխություններին

Purro, S. A., Dickins, E. M., & Salinas, P. C. (2012). The secreted Wnt antagonist Dickkopf-1 is required for amyloid β -mediated synaptic loss. *The Journal of Neuroscience*, 32(10), 3492–3498. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4562-11.2012>

Purro-ի և համահեղինակների հետազոտության ուժեղ կողմը Dkk1-ի չեզոքացմամբ ամփոփողային սինապսային վնասման կանխումն է, որը հնարավորություն է տալիս քննարկել մեխանիզմի մասնակցությունը: Marzo-ի աշխատանքում ինդուցվող խանգարումն ու դրա դադարեցումը լրացուցիչ կապ են ստեղծում Wnt համակարգի, սինապսների և հիշողության միջև: Սակայն առաջին մոտեցումն անմիջականորեն կապված է ամփոփողային ազդեցության հետ, իսկ երկրորդը կառուցված է Wnt ազդանշանավորման փորձարարական խանգարման վրա: Դրանք փոխլրացնող, բայց ոչ նույնական մոդելներ են: (Purro et. al.,2012),(Marzo et. al.,2016)

Marzo, A., Galli, S., Lopes, D., McLeod, F., Podpolny, M., Segovia-Roldan, M., Ciani, L., Purro, S., Cacucci, F., Gibb, A., & Salinas, P. C. (2016). Reversal of synapse degeneration by restoring Wnt signaling in the adult hippocampus. *Current Biology*, 26(19), 2551–2561. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2016.07.024>

He, P., & Shen, Y. (2009). Interruption of β -catenin signaling reduces neurogenesis in Alzheimer's disease. *The Journal of Neuroscience*, 29(20), 6545–6557. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0421-09.2009>

Այս աշխատանքները հիմք են β -կատենինային համակարգն ուսումնասիրելու համար, բայց չեն պատասխանում սույն նախագծի հիմնական հարցին՝ արդյոք ինսուլինի հնարավոր ազդեցությունը տվյալ ամփոփողային մոդելում կապված է այդ համակարգի փոփոխության հետ: Նույն կերպ, նախորդ բջիջների տարբերակման վերաբերյալ He-ի և Shen-ի արդյունքները չեն կարող փոխարինել սինապսային կամ վարքային գնահատումներին: Վերականգնողական և պաշտպանական տարբեր գործընթացների ցուցանիշները պետք է դիտարկվեն փոխկապակցված, սակայն չնույնացվեն: (He and Shen, 2009)

Ինսուլին–Wnt փոխազդեցության ուղղությունն ու մեխանիստական սահմանները

Tian, S., Tan, S., Jia, W., Zhao, J., & Sun, X. (2021). Activation of Wnt/ β -catenin signaling restores insulin sensitivity in insulin resistant neurons through transcriptional regulation of IRS-1. *Journal of Neurochemistry*, 157(3), 467–478. <https://doi.org/10.1111/jnc.15277>

Tian-ի և համահեղինակների աշխատանքը սույն թեմայի կարևոր լրացուցիչ սկզբնաղբյուր է: Նեյրոններում Wnt համակարգի ակտիվացումը բարելավել է ինսուլինային պատասխանը՝ IRS-1-ի տրանսկրիպցիոն կարգավորմամբ: Սակայն կիրառված ինսուլինակայունության մոդելը հիմնված է եղել երկարատև բարձր ինսուլինային ազդեցության վրա, ոչ թե A β 1–42-ի ներմուծման: Ավելին, հետազոտված ուղղությունը հիմնականում եղել է Wnt-ից դեպի ինսուլինային համակարգ: Սույն նախագծում քննարկվող հակառակ ուղղությունը՝ ինսուլինի ազդեցության և β -կատենինային պատասխանի կապը, պահանջում է առանձին ստուգում: (Tian et. al.,2021)

McManus, E. J., Sakamoto, K., Armit, L. J., Ronaldson, L., Shpiro, N., Marquez, R., & Alessi, D. R. (2005). Role that phosphorylation of GSK3 plays in insulin and Wnt signalling defined by knockin analysis. *The EMBO Journal*, 24(8), 1571–1583. <https://doi.org/10.1038/sj.emboj.7600633>

McManus-ի և Ng-ի աշխատանքները սահմանում են այդ ստուգման կարևոր մեկնաբանական սահմանները: Ընդհանուր GSK3 օդակի առկայությունը չի նշանակում երկու ուղիների նույնական կարգավորում: Ng-ի ուսումնասիրությունում առանձնացվել է Axin-ի հետ կապված GSK3-ի գործառնության առանձնացումը, և PI3K/Akt ազդանշանավորումը ուսումնասիրված համակարգերում բավարար չի եղել Wnt տրանսկրիպցիոն պատասխանի ակտիվացման համար:

Այս արդյունքները չեն բացառում նեյրոններում փոխազդեցությունը, բայց թույլ չեն տալիս այն կանխավ համարել հաստատված: (McManus et. al., 2005), (Ng et. al., 2009)

Ng, S. S., Mahmoudi, T., Danenberg, E., Bejaoui, I., de Lau, W., Korswagen, H. C., Schutte, M., & Clevers, H. (2009). Phosphatidylinositol 3-kinase signaling does not activate the Wnt cascade. *Journal of Biological Chemistry*, 284(51), 35308–35313. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.078261>

Ինսուլինի նախակլինիկական արդյունքների կիրառելիությունը

Mao, Y.-F., Guo, Z., Zheng, T., Jiang, Y., Yan, Y., Yin, X., Chen, Y., & Zhang, B. (2016). Intranasal insulin alleviates cognitive deficits and amyloid pathology in young adult APPswe/PS1dE9 mice. *Aging Cell*, 15(5), 893–902. <https://doi.org/10.1111/acer.12498>

Mao-ի և Rajasekar-ի ուսումնասիրություններն ընդգրկում են տարբեր ախտաբանական ելակետեր՝ տրանսգենային ամիլոիդային համակարգ և ստրեպտոգոնոցինով մակածված խանգարում: Դրանցում համակցված վարքային ու կենսաքիմիական գնահատումները արժեքավոր են հետազոտության կառուցվածքի համար: Սակայն մոդելների տարբերությունը նշանակում է, որ նույն ուղղությամբ արդյունքների առկայությունն անգամ չի երաշխավորում նույն մեխանիզմը կամ ազդեցության նույն մեծությունը Aβ1–42-ով մակածված կենդանական մոդելում: (Mao et. al., 2016, Rajasekar et. al., 2017)

Farokhi Larijani, S., Hassanzadeh, G., Zahmatkesh, M., Radfar, F., & Farahmandfar, M. (2024). Intranasal insulin intake and exercise improve memory function in amyloid-β induced Alzheimer's-like disease in rats: Involvement of hippocampal BDNF-TrkB receptor. *Behavioural Brain Research*, 460, Article 114814. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2023.114814>

Farokhi Larijani-ի և համահեղինակների աշխատանքը հատկապես կարևոր է թեմայի տարբերակիչ հարցադրումը սահմանելու համար: Այստեղ արդեն ուսումնասիրվել են ամիլոիդային կենդանական մոդելը և ինսուլինը՝ BDNF–TrkB համակարգի համատեքստում: Հետևաբար, սույն աշխատանքի հիմնավորումը կենտրոնանում է β-կատենինային և ինսուլինային ցուցանիշների համադրման, ազդեցության բազմափուլ վարքային գնահատման և սինապսային ու նեյրոնային փոփոխությունների հետ դրանց հարաբերության վրա: Նախորդ աշխատանքի դրական արդյունքները հիմք են նոր հարցի համար, ոչ թե նոր նախագծի ակնկալվող արդյունքների երաշխիք: (Farokhi Larijani et. al., 2024)

Գրականության համադրությամբ սույն աշխատանքի կենտրոնական հարցը ձևակերպվում է հետևյալ կերպ. արդյո՞ք Aβ1–42-ով մակածված կենդանական մոդելում ինսուլինի կիրառումը բարելավում է վարքային և նեյրոնային-սինապսային ցուցանիշները, և արդյո՞ք այդ փոփոխություններն ուղեկցվում են ինսուլինային ու β-կատենինային ազդանշանավորման համահունչ պատասխաններով: Դրական նախնական արդյունքների պարագայում հնարավոր մեխանիստական շարունակությունը կնպաստի կապի բնույթի ավելի հստակ գնահատմանը:

1.3. ԳԻՏԱԿԱՆ ԹԵՄԱՅԻ ՆՈՐՈՒՅԹԸ

Հետազոտության գիտական նորույթը պայմանավորված է Aβ1–42-ով մակածված նեյրոդեգեներացիայի կենդանական մոդելում ինսուլինի նեյրոպաշտպանական ազդեցության համալիր ուսումնասիրությամբ:

- Ի տարբերություն հիմնականում ինսուլինային ազդանշանը, ամիլոիդային ախտաբանությունը կամ Wnt/β-կատենինային ուղին առանձին ուսումնասիրող աշխատանքների՝ այս հետազոտությունում միևնույն փորձարարական դիզայնի շրջանակում կհամադրվեն բազմափուլ վարքագծային, մոլեկուլային և

հյուսվածաբանական տվյալները: Դա հնարավորություն կտա գնահատել ոչ միայն ինսուլինի հնարավոր ազդեցությունը հիշողության տարբեր տեսակների վրա, այլև դրա կապը նեյրոնային ու սինապտիկ պահպանման, ապոպտոզի և բջջային պրոլիֆերացիայի փոփոխությունների հետ:

- Նորոյթ է նաև ինսուլինի հնարավոր նեյրոպաշտպանական ազդեցության ուսումնասիրությունը PI3K/Akt–GSK-3β–կատենին ազդանշանային համակարգի համատեքստում: Նախատեսվում է համակցված գնահատել PI3K p85α-ը, Akt-ի և GSK-3β-ի ֆոսֆորիլացումը, ակտիվ և միջուկային β-կատենինը, ինչպես նաև mTOR ազդանշանը: Այս մոտեցումը թույլ կտա պարզել՝ արդյոք վարքագծային և հյուսվածքային բարելավումներն ուղեկցվում են նշված ազդանշանային համակարգի վերականգնմամբ:

2. ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ՏԵՍԱԿԸ

փորձարարական, հիմնարար

3. ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ՆՊԱՏԱԿՆ ՈՒ ԽՆԴԻՐՆԵՐԸ

Հետազոտության նպատակն է Aβ1–42-ով մակածված նեյրոդեգեներացիայի կենդանական մոդելում գնահատել ինսուլինի նեյրոպաշտպանական ազդեցությունը և պարզել դրա կապը PI3K/Akt–GSK-3β–կատենին ազդանշանային համակարգի փոփոխությունների հետ:

Աշխատանքային վարկածի համաձայն՝ Aβ1–42-ով մակածված նեյրոդեգեներացիայի ձևավորումից հետո կիրառվող ինսուլինը կարող է մեղմել հիշողության խանգարումները, նվազեցնել ապոպտոտիկ վնասումը և նպաստել նեյրոնային ու սինապտիկ կառուցվածքների պահպանմանը: Ենթադրվում է, որ նշված ազդեցությունները կարող են ուղեկցվել Akt-ի ակտիվացման, GSK-3β-ի արգելակող ֆոսֆորիլացման և ակտիվ ու միջուկային β-կատենինի մակարդակների փոփոխություններով:

Հետազոտության նպատակին հասնելու համար առաջադրվել են հետևյալ խնդիրները .

1. Բազմափուլ վարքագծային գնահատումների միջոցով ուսումնասիրել նեյրոդեգեներատիվ փոփոխությունների զարգացումը և ինսուլինի ազդեցությունը կենդանիների ճանաչողական գործառույթների վրա:
2. Y-լաբիրինթոսի միջոցով գնահատել աշխատանքային հիշողությունը, Բարնի լաբիրինթոսի միջոցով՝ տարածական ուսուցումն ու հիշողությունը, իսկ նոր օբյեկտի ճանաչման թեստով՝ ճանաչման հիշողությունը:
3. Գնահատել կենդանիների շարժողական ակտիվությունը՝ վարքագծային թեստերի արդյունքների վրա շարժողական փոփոխությունների հնարավոր ազդեցությունը վերահսկելու նպատակով:
4. Հիպոկամպում և պրեֆրոնտալ կեղևում գնահատել Wnt-ի, PI3K p85α-ի մակարդակը, p-Akt (Ser473)/Akt, p-GSK-3β (Ser9)/GSK-3β և p-mTOR/mTOR հարաբերակցությունները, ինչպես նաև ակտիվ, ընդհանուր և միջուկային β-կատենինի մակարդակները:
5. Synaptophysin և PSD-95 ցուցիչների միջոցով գնահատել սինապտիկ պահպանումը, իսկ NeuN և MAP2 ցուցիչների միջոցով՝ նեյրոնային կառուցվածքների պահպանումը:
6. TUNEL մեթոդի և կասպազ-3-ի ակտիվության որոշման միջոցով գնահատել ապոպտոտիկ բջջային վնասումը:
7. BrdU-դրական բջիջների հայտնաբերման և քանակական գնահատման միջոցով ուսումնասիրել բջջային պրոլիֆերացիայի փոփոխությունները:
8. Համադրել վարքագծային, մոլեկուլային և հյուսվածաբանական արդյունքները՝ պարզելու համար, թե ինսուլինի հնարավոր նեյրոպաշտպանական ազդեցությունն ինչպիսի կապ

ունի PI3K/Akt–GSK-3β–կատենին ազդանշանային փոփոխությունների, սինապտիկ պահպանման և ապոպտոզի հետ:

4. ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ՆՅՈՒԹԸ ԵՎ ՄԵԹՈԴՆԵՐԸ

Նախատեսվում է իրականացնել հիմնական in vivo փուլ և դրական նախնական արդյունքների ստացման դեպքում՝ լրացուցիչ ex vivo ուսումնասիրություն:

Հետազոտության in vivo հատվածում կօգտագործվեն սեռահասուն արու Sprague–Dawley առնետներ: Կենդանիները կբաժանվեն չորս խմբի՝ յուրաքանչյուրում նախնական հաշվարկով 20–25 կենդանի: Ընտրանքի վերջնական չափը կորոշվի վիճակագրական հզորության հաշվարկով՝ հաշվի առնելով բազմափուլ վարքագծային գնահատումները, հնարավոր վիրահատական և տեխնիկական կորուստները, ինչպես նաև հյուսվածքային նմուշառման վերջնական ժամանակացույցը:

Կձևավորվեն հետևյալ խմբերը.

1. Կեղծ վիրահատական միջամտություն և կրիչ-լուծույթ ստացած ստուգիչ խումբ:
2. Aβ1–42-ի ներփորոքային ներարկում և կրիչ-լուծույթ ստացած խումբ:
3. Կեղծ վիրահատական միջամտություն և ինսուլին ստացած խումբ:
4. Aβ1–42-ի ներփորոքային ներարկում և ինսուլին ստացած խումբ:

Aβ1–42-ով մակածված նեյրոդեգեներացիայի մոդելը կստեղծվի պեպտիդի մեկանգամյա երկկողմանի ներփորոքային ներարկմամբ՝ հետազոտական խմբի կողմից նախկինում կիրառված և հրապարակված մեթոդաբանության հիման վրա (Yenkoyan et al., 2022): Մոդելի ձևավորման հաստատումից հետո կսկսվի ինսուլինի կամ համապատասխան կրիչ-լուծույթի կիրառումը՝ բոլոր խմբերի համար նախապես սահմանված միասնական ժամանակացույցով:

Կենդանիների բաշխումը խմբերի միջև կիրականացվի համակարգչային պատահականացմամբ: Վարքագծային թեստավորումը, նմուշների կողավորումը, պատկերների ընտրությունը և արդյունքների քանակական վերլուծությունը կիրականացվեն կուրացված եղանակով: Նախապես կսահմանվեն կենդանիների ներառման և բացառման չափանիշները, տեխնիկական ձախողումների գնահատման կարգը և փորձից դուրսբերման պայմանները:

ԿԵՆԴԱՆԻՆԵՐԻ ԲԱՐԵԿԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ԵՎ ԷԹԻԿԱԿԱՆ ՄԿՁԲՈՒՆՔՆԵՐԸ

Կենդանիների մասնակցությամբ բոլոր աշխատանքները կսկսվեն միայն Երևանի Մխիթար Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարանի համապատասխան էթիկայի հանձնաժողովի թույլտվությունն ստանալուց հետո: Հետազոտության պլանավորումը, իրականացումը, արդյունքների վերլուծությունը և ներկայացումը կիրականացվեն կենդանիների օգտագործումը կարգավորող հաստատության պահանջների, 3R սկզբունքների և ARRIVE 2.0 ուղեցույցի համաձայն (Percie du Sert et al., 2020):

- Կենդանիներին կտրվի բավարար ադապտացման ժամանակահատված: Կապահովվեն տեսակին համապատասխան պահման պայմաններ, սոցիալական պահում՝ դրա համար հակացուցումների բացակայության դեպքում, սննդի և ջրի ազատ հասանելիություն, վերահսկվող լուսային ու ջերմաստիճանային ռեժիմ և միջավայրի հարստացում:
- Նախքան միջամտությունները և վարքագծային թեստերը կենդանիները աստիճանաբար կվարժեցվեն հետազոտողի ներկայությանը, ձեռքային պահմանը, կիրառվող սարքավորումներին և փորձարարական միջավայրին:

- Ստերեոտիպիկ վիրահատությունը և ցավ կամ էական անհանգստություն առաջացնելու հավանականություն ունեցող բոլոր միջամտությունները կիրականացվեն համապատասխան անզգայացման պայմաններում: Վիրահատության ընթացքում կվերահսկվեն անզգայացման խորությունը և կենդանու ֆիզիոլոգիական վիճակը, կպահպանվեն ասեպտիկ պայմանները և մարմնի ջերմաստիճանը:
- Կկիրառվի կանխարգելիչ, ներվիրահատական և հետվիրահատական ցավազրկում՝ հաստատված անասնաբուժական և էթիկական արձանագրության համաձայն: Ցավազրկող միջոցի տեսակը, դեղաչափը, կիրառման ուղին, հաճախականությունը և տևողությունը կհաստատվեն մինչև փորձերի մեկնարկը՝ հաշվի առնելով միջամտության ծանրությունը, կենդանիների վիճակը և ուսումնասիրվող կենսաբանական ցուցանիշների վրա հնարավոր ազդեցությունը:
- Հետվիրահատական շրջանում կենդանիները կտեղափոխվեն մաքուր և տաք միջավայր ու կվերահսկվեն մինչև անզգայացումից լիարժեք վերականգնումը: Անհրաժեշտության դեպքում կտրամադրվեն հեղուկներ, հեշտ հասանելի սնունդ և օժանդակ խնամք: Վիրահատությունից հետո կենդանիների վիճակը կգնահատվի ավելի հաճախ, իսկ հետագա ժամանակահատվածում՝ նախապես հաստատված մշտադիտարկման ժամանակացույցով:
- Կենդանիների բարեկեցությունը կգնահատվի ստանդարտացված դիտարկման թերթիկով: Կվերահսկվեն մարմնի քաշը, սննդի և ջրի ընդունումը, արտաքին տեսքը, կեցվածքը, շարժունակությունը, խնամվածությունը, սոցիալական վարքը, վիրահատական վերքի վիճակը, ցավի վարքագծային նշանները և հնարավոր նյարդաբանական խանգարումները: Բոլոր սպասվող և չնախատեսված անբարենպաստ երևույթները կարձանագրվեն:
- Փորձից դուրսբերման կամ մարդասիրական էվթանազիայի հիմք կհամարվեն ցավազրկմանը չարձագանքող շարունակական ցավը կամ արտահայտված անհանգստությունը, սնունդ կամ ջուր ընդունելու անկարողությունը, զգալի կամ շարունակական քաշի կորուստը, ծանր նյարդաբանական խանգարումները, վիրահատական վերքի լուրջ բարդությունները, վարակը, ինքնուրույն շարժվելու անկարողությունը կամ ընդհանուր վիճակի զգալի վատթարացումը: Վերջնական չափանիշները և դրանց գնահատման հաճախականությունը կհաստատվեն էթիկական արձանագրությամբ:
- Հյուսվածքների վերջնական հավաքումը կիրականացվի խոր անզգայացման պայմաններում:

Վարքագծային գնահատումները կիրականացվեն մի քանի փուլով՝ նախավիրահատական, հետվիրահատական 60-րդ և 90-րդ օրերին: Թեստերի հերթականությունը և միջթեստային ընդմիջումները կորոշվեն՝ հաշվի առնելով կրկնակի թեստավորման, նախորդ փորձի և ուսուցման հնարավոր ազդեցությունը հետագա արդյունքների վրա: Թեստերի ընթացքում կսահմանափակվեն բարձր աղմուկը, կտրուկ լուսավորությունը, երկարատև մեկուսացումը, անհարկի ձեռքային միջամտությունները և սթրես առաջացնող այլ գործոնները: Յուրաքանչյուր թեստից հետո կենդանիներին կտրվի բավարար վերականգնման ժամանակ:

Վարքագծային թեստերից նախատեսվում է իրականացնել .

- Y-լաբիրինթոսի թեստ՝ աշխատանքային հիշողության գնահատման համար,
- Բարնի լաբիրինթոսի թեստ՝ տարածական ուսուցման և հիշողության գնահատման համար,
- Նոր օբյեկտի ճանաչման թեստ՝ ճանաչման հիշողության գնահատման համար:

Կգնահատվի նաև կենդանիների շարժողական ակտիվությունը՝ ճանաչողական թեստերի արդյունքների վրա շարժողական փոփոխությունների հնարավոր ազդեցությունը վերահսկելու նպատակով: Հիմնական գործառնության ցուցանիշը կլինի Y-լաբիրինթոսում ինքնաբուխ հերթագայման տոկոսը՝ բուժման ավարտից հետո նախապես սահմանված ժամանակակետում: Մյուս ժամանակակետերում կատարված գնահատումները կօգտագործվեն վարքագծային փոփոխությունների զարգացման ընթացքն ուսումնասիրելու համար:

Հաստատված նմուշառման ժամանակացույցին համապատասխան կհավաքվեն հիպոկամպի և պրեֆրոնտալ կեղևի նմուշներ: Կուսումնասիրվեն PI3K/Akt–GSK-3β–կատենին և mTOR ազդանշանային փոփոխությունները, նեյրոնային ու սինապտիկ պահպանումը, ապոպտոզը և բջջային պրոլիֆերացիան:

Նշված նպատակների համար կկիրառվեն հետևյալ մեթոդները.

- **Վեսթերն բլոթ**՝ Wnt-ի, PI3K p85α-ի մակարդակի, p-Akt (Ser473)/Akt, p-GSK-3β (Ser9)/GSK-3β, p-mTOR/mTOR և ակտիվ/ընդհանուր β-կատենինի հարաբերակցությունների գնահատման համար: Միջուկային և ցիտոպլազմային ֆրակցիաների առանձին ուսումնասիրությամբ կգնահատվի նաև β-կատենինի ներբջջային տեղակայումը:
- **Իմունոաֆյուորեսցենտային և հյուսվածաբանական հետազոտություններ**՝ NeuN և MAP2 ցուցիչներով նեյրոնային պահպանման գնահատման համար: Սինապտիկ պահպանումը կգնահատվի Synaptophysin և PSD-95 ցուցիչներով:
- **TUNEL մեթոդ և կասպազ-3-ի ակտիվության որոշում**՝ ապոպտոտիկ վնասման գնահատման համար:
- **BrdU-դրական բջիջների հայտնաբերում և քանակական գնահատում**՝ բջջային պրոլիֆերացիայի ուսումնասիրության համար:

Ex vivo փուլ

In vivo փուլում ինսուլինի ազդեցության վերաբերյալ դրական նախնական արդյունքների ստացման դեպքում կիրականացվի լրացուցիչ ex vivo ուսումնասիրություն՝ թարմ հիպոկամպային կտրվածքներում: Կհամեմատվեն կրիչ-լուծույթի, ինսուլինի, ICG-001-ի և ինսուլին + ICG-001-ի պայմանները՝ ինսուլինի մոլեկուլային պատասխանում β-կատենին/CBP ազդանշանի հնարավոր մասնակցությունը գնահատելու նպատակով:

ՎԻՃԱԿԱԳՐԱԿԱՆ ՎԵՐԼՈՒԾՈՒԹՅՈՒՆ

Ընտրանքի անհրաժեշտ չափը կորոշվի նախնական վիճակագրական հզորության հաշվարկով՝ հիմք ընդունելով Y-լաբիրինթոսի ինքնաբուխ հերթագայման առաջնային ցուցանիշը և նախատեսված փորձարարական դիզայնը:

Տվյալների բաշխմանը համապատասխան կհաշվվեն միջին արժեքը և ստանդարտ շեղումը կամ մեդիանն ու միջքառորդային միջակայքը: Առանձին ժամանակակետում հիմնական խմբերի համեմատության համար կկիրառվի երկգործոն դիսպերսիոն վերլուծություն՝ գնահատելով Aβ1–42-ի, ինսուլինի և դրանց փոխազդեցության ազդեցությունները:

Նույն կենդանիների բազմափուլ վարքագծային գնահատումների համար կկիրառվեն խառը վիճակագրական մոդելներ՝ հաշվի առնելով ժամանակը, փորձարարական գործոնները և դրանց փոխազդեցությունները: Անհրաժեշտության դեպքում կընտրվեն տվյալների բաշխմանը համապատասխան պարամետրիկ կամ ոչ պարամետրիկ մեթոդներ:

Մոլեկուլային, հյուսվածաբանական և վարքագծային ցուցանիշների միջև կապերը կգնահատվեն համապատասխան կորելյացիոն վերլուծությամբ: Երկրորդային ցուցանիշների բազմակի համեմատությունների համար կկիրառվի համապատասխան ճշգրտում: Արդյունքները կներկայացվեն ազդեցության չափերով և 95% վստահության միջակայքերով:

Փորձարարական միավորը կլինի կենդանին: Նույն կենդանուց ստացված տարբեր կտրվածքների կամ պատկերադաշտերի տվյալները նախ կամփոփվեն կենդանու մակարդակում:

5. ՀԵՏԱԶՈՏԱԿԱՆ ՆՅՈՒԹԻ ՀԱՄԱՐ ԱՆՀՐԱԺԵՇՏ ՖԻՆԱՆՍԱԿԱՆ ԾԱԽՍԵՐԻ ԾԱՎԱԼԸ և ԿԱԶՄԸ.

Բոլոր հետազոտությունները կատարվելու են Երևանի Մխիթար Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարանի ՔՈԲՐԵՅՆ ուղեղի հիմնարար հետազոտությունների գիտակրթական կենտրոնում: Նյութերի և ռեագենտների ձեռք բերման նպատակով դիմել եմ «Դոկտորական հետազոտությունների աջակցության ծրագիր» մրցույթին, որով մասամբ կծածկվեն ներքոնշյալ ծախսերը:

Մոտավոր արժեքներ

Փորձարարական մոդելի ստեղծում և ինսուլինային միջամտություն

- Ամիլոդ-β1-42 պեպտիդ (Aβ1-42) — 1500\$
- Ռեկոմբինանտ մարդկային ինսուլին — 700\$

Western Blotting

- Wnt-ի նկատմամբ առաջնային հակամարմին — 1400\$
- PI3K p85α-ի նկատմամբ առաջնային հակամարմին — 700\$
- Ընդհանուր Akt-ի նկատմամբ առաջնային հակամարմին — 800\$
- Ֆոսֆորիլացված Akt-ի՝ p-Akt (Ser473), նկատմամբ առաջնային հակամարմին — 700\$
- Ընդհանուր GSK-3β-ի նկատմամբ առաջնային հակամարմին — 1200\$
- Ֆոսֆորիլացված GSK-3β-ի՝ p-GSK-3β (Ser9), նկատմամբ առաջնային հակամարմին — 1500\$
- Ընդհանուր β-կատենինի նկատմամբ առաջնային հակամարմին — 1200\$
- Ակտիվ β-կատենինի նկատմամբ առաջնային հակամարմին — 1100\$
- Ընդհանուր mTOR-ի նկատմամբ առաջնային հակամարմին — 1400\$
- Ֆոսֆորիլացված mTOR-ի նկատմամբ առաջնային հակամարմին — 1400\$
- Synaptophysin-ի նկատմամբ առաջնային հակամարմին — 800\$
- PSD-95-ի նկատմամբ առաջնային հակամարմին — 900\$
- Համապատասխան HRP-կոնյուգացված երկրորդային հակամարմիններ — 400\$
- Պրոտեազների և ֆոսֆատազների արգելակիչներ — 350\$

Ապոպտոզի գնահատում

- Կասպազ-3-ի ակտիվության որոշման հավաքածու — 1100\$
- TUNEL հավաքածու — 1000\$

Իմունաֆլյուորեսցենտային և հյուսվածաբանական հետազոտություններ

- BrdU՝ բջջային պրոլիֆերացիայի գնահատման համար — 400\$
- BrdU-ի նկատմամբ առաջնային հակամարմին — 700\$
- NeuN-ի նկատմամբ առաջնային հակամարմին — 800\$
- MAP2-ի նկատմամբ առաջնային հակամարմին — 800\$
- Համապատասխան ֆլյուորոֆոր-կոնյուգացված երկրորդային հակամարմիններ — 400\$

Հաշվի է առնված դեպի ՀՀ տեղափոխման և ներմուծման ծախսերը:

6. ԿՐԹԱԿԱՆ ԾՐԱԳՐԵՐԻ ԺԱՄԱՆԱԿԱՑՈՒՅՑ

Կրեդիտային համակարգով դասընթացներ, քննություններ		Քանակ	Ժամանակահատված Աշուն/գարուն
1.	Ընդհանուր կրթական դասընթացներ	20 կրեդիտ	2026 աշուն
2.	Մասնագիտական դասընթացներ	20 կրեդիտ	2027 գարուն
3.	Որակավորման քննություններ		2026, 2028

7. Հետազոտության ժամանակացույց

№	Ուսումնառության ժամանակաշրջանում անհրաժեշտ գործառույթներ	Ժամանակաշրջան
1.	Սկզբնաղբյուրների վերլուծություն	2026–2029
2.	Հետազոտության մեթոդների տիրապետում	2026–2027
3.	Ընթացիկ ատեստավորում (1)	2027
4.	Հետազոտությունների նյութերի հավաքում	2027–2029
5.	Ընթացիկ ատեստավորում (2)	2028
6.	Մեփական հետազոտությունների արդյունքների հիման վրա գիտական հոդվածի ներկայացում միջազգային գրախոսվող և ինդեքսավորվող ամսագրին	2028–2029
7.	Աշխատանքի ձևակերպում	2028–2029
8.	Ամփոփիչ ատեստավորում	2029 ապրիլ
9.	Զեկույցների ներկայացում	2027–2029
10.	Գործուղումներ	Ըստ անհրաժեշտության և ֆինանսավորման
11.	Աշխատանքի նախնական փորձաքննություն	2029 հունիս
12.	Ատենախոսության պաշտպանություն	2029 սեպտեմբեր

8. ԹԵՄԱՅԻ ՇՐՋԱՆԱԿՆԵՐՈՒՄ ԱՌԿԱ ՀՐԱՏԱՐԱԿՈՒՄՆԵՐ, ԳԻՏԱԿԱՆ ԶԵԿՈՒՑՈՒՄՆԵՐ

- Yenkovyan, K., Davtyan, T., Torosyan, H., Galstian, S., & Chavushyan, V. (2026). Bone marrow remodeling and brain-bone marrow crosstalk in Alzheimer's disease-like neurodegeneration. *Brain, behavior, and immunity*, 139, 106968. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2026.106968>
- Sitdikova, K., Tsoy, A., Chaprov, K. D., de Munter, J., Svirin, E., Torosyan, H., Yenkovyan, K., Askarova, S., Steinbusch, H. W., Anthony, D. C., & Strekalova, T. (2026). Large amyloid plaques associate with early behavioral alterations in 6-month-old APP^{swe}/PS1^{dE9} mice. *Journal of neuropathology and experimental neurology*, nlag078. Advance online publication. <https://doi.org/10.1093/jnen/nlag078>
- de Munter, J. P. J. M., Tsoy, A., Sitdikova, K., Wolters, E. C., Chaprov, K., Yenkovyan, K. B., Torosyan, H., Askarova, S., Anthony, D. C., & Strekalova, T. (2025). Therapeutic Effects of Neuro-Cells on Amyloid Pathology, BDNF Levels, and Insulin Signalling in APP^{swe}/PS1^{dE9} Mice. *Cells*, 14(16), 1293. <https://doi.org/10.3390/cells14161293>

9. ՕԳՏԱԳՈՐԾՎԱԾ ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ

1. Barone, E., & Butterfield, D. A. (2025). Insulin signaling in microglia: A metabolic switch controlling neuroinflammation and amyloid pathology in Alzheimer's disease. *Cell Metabolism*, 37(8), 1630–1632. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2025.06.005>

2. Bomfim, T. R., Forny-Germano, L., Sathler, L. B., Brito-Moreira, J., Houzel, J.-C., Decker, H., Silverman, M. A., Kazi, H., Melo, H. M., McClean, P. L., Holscher, C., Arnold, S. E., Talbot, K., Klein, W. L., Munoz, D. P., Ferreira, S. T., & De Felice, F. G. (2012). An anti-diabetes agent protects the mouse brain from defective insulin signaling caused by Alzheimer's disease-associated A β oligomers. *Journal of Clinical Investigation*, 122(4), 1339–1353. <https://doi.org/10.1172/JCI57256>
3. Carro, E., Trejo, J. L., Gomez-Isla, T., LeRoith, D., & Torres-Aleman, I. (2002). Serum insulin-like growth factor I regulates brain amyloid- β levels. *Nature Medicine*, 8(12), 1390–1397. <https://doi.org/10.1038/nm1202-793>
4. Craft, S., Baker, L. D., Montine, T. J., Minoshima, S., Watson, G. S., Claxton, A., Arbuckle, M., Callaghan, M., Tsai, E., Plymate, S. R., Green, P. S., Leverenz, J., Cross, D., & Gerton, B. (2012). Intranasal insulin therapy for Alzheimer disease and amnesic mild cognitive impairment: A pilot clinical trial. *Archives of Neurology*, 69(1), 29–38. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2011.233>
5. Craft, S., Raman, R., Chow, T. W., Rafii, M. S., Sun, C.-K., Rissman, R. A., Donohue, M. C., Brewer, J. B., Jenkins, C., Harless, K., Gessert, D., & Aisen, P. S. (2020). Safety, efficacy, and feasibility of intranasal insulin for the treatment of mild cognitive impairment and Alzheimer disease dementia: A randomized clinical trial. *JAMA Neurology*, 77(9), 1099–1109. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1840>
6. De Felice, F. G., Vieira, M. N. N., Bomfim, T. R., Decker, H., Velasco, P. T., Lambert, M. P., Viola, K. L., Zhao, W.-Q., Ferreira, S. T., & Klein, W. L. (2009). Protection of synapses against Alzheimer's-linked toxins: Insulin signaling prevents the pathogenic binding of A β oligomers. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(6), 1971–1976. <https://doi.org/10.1073/pnas.0809158106>
7. de Munter, J. P. J. M., Tsoy, A., Sitdikova, K., Wolters, E. C., Chaprov, K., Yenkovyan, K. B., Torosyan, H., Askarova, S., Anthony, D. C., & Strekalova, T. (2025). Therapeutic effects of Neuro-Cells on amyloid pathology, BDNF levels, and insulin signalling in APPswe/PSd1E9 mice. *Cells*, 14(16), Article 1293. <https://doi.org/10.3390/cells14161293>
8. Doré, S., Kar, S., & Quirion, R. (1997). Insulin-like growth factor I protects and rescues hippocampal neurons against β -amyloid- and human amylin-induced toxicity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 94(9), 4772–4777. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.9.4772>
9. Emami, K. H., Nguyen, C., Ma, H., Kim, D. H., Jeong, K. W., Eguchi, M., Moon, R. T., Teo, J.-L., Kim, H. Y., Moon, S. H., Ha, J. R., & Kahn, M. (2004). A small molecule inhibitor of β -catenin/CREB-binding protein transcription. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(34), 12682–12687. <https://doi.org/10.1073/pnas.0404875101>
10. Erichsen, J. M., Register, T. C., Sutphen, C., Ma, D., Gaussoin, S. A., Rudolph, M., Rundle, M., Bateman, J. T., Lockhart, S. N., Sai, K. K. S., Whitlow, C., & Craft, S. (2025). A phase 2A/B randomized trial of metabolic modulators intranasal insulin and empagliflozin for MCI and early AD. *Alzheimer's & Dementia*, 21(10), Article e70704. <https://doi.org/10.1002/alz.70704>
11. Farokhi Larijani, S., Hassanzadeh, G., Zahmatkesh, M., Radfar, F., & Farahmandfar, M. (2024). Intranasal insulin intake and exercise improve memory function in amyloid- β induced Alzheimer's-like disease in rats: Involvement of hippocampal BDNF-TrkB receptor. *Behavioural Brain Research*, 460, Article 114814. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2023.114814>
12. He, P., & Shen, Y. (2009). Interruption of β -catenin signaling reduces neurogenesis in Alzheimer's disease. *The Journal of Neuroscience*, 29(20), 6545–6557. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0421-09.2009>
13. Hölscher, C. (2014). Insulin, incretins and other growth factors as potential novel treatments for Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Biochemical Society Transactions*, 42(2), 593–599. <https://doi.org/10.1042/BST20140016>
14. Jia, L., Piña-Crespo, J., & Li, Y. (2019). Restoring Wnt/ β -catenin signaling is a promising therapeutic strategy for Alzheimer's disease. *Molecular Brain*, 12(1), Article 104. <https://doi.org/10.1186/s13041-019-0525-5>
15. Joodi, S. A., Ibrahim, W. W., & Khattab, M. M. (2025). Drugs repurposing in the experimental models of Alzheimer's disease. *Inflammopharmacology*, 33(1), 195–214. <https://doi.org/10.1007/s10787-024-01608-7>
16. Kellar, D., & Craft, S. (2020). Brain insulin resistance in Alzheimer's disease and related disorders: Mechanisms and therapeutic approaches. *The Lancet Neurology*, 19(9), 758–766. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30231-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30231-3)
17. Long, J. M., & Holtzman, D. M. (2019). Alzheimer disease: An update on pathobiology and treatment strategies. *Cell*, 179(2), 312–339. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.09.001>

18. Mao, Y.-F., Guo, Z., Zheng, T., Jiang, Y., Yan, Y., Yin, X., Chen, Y., & Zhang, B. (2016). Intranasal insulin alleviates cognitive deficits and amyloid pathology in young adult APPswe/PS1dE9 mice. *Aging Cell*, 15(5), 893–902. <https://doi.org/10.1111/accel.12498>
19. Marzo, A., Galli, S., Lopes, D., McLeod, F., Podpolny, M., Segovia-Roldan, M., Ciani, L., Purro, S., Cacucci, F., Gibb, A., & Salinas, P. C. (2016). Reversal of synapse degeneration by restoring Wnt signaling in the adult hippocampus. *Current Biology*, 26(19), 2551–2561. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2016.07.024>
20. McManus, E. J., Sakamoto, K., Armit, L. J., Ronaldson, L., Shpiro, N., Marquez, R., & Alessi, D. R. (2005). Role that phosphorylation of GSK3 plays in insulin and Wnt signalling defined by knockin analysis. *The EMBO Journal*, 24(8), 1571–1583. <https://doi.org/10.1038/sj.emboj.7600633>
21. McNally, E. M. (2022). Conflicting interests: When whistleblowers profit from allegations of scientific misconduct. *Journal of Clinical Investigation*, 132(21), Article e166176. <https://doi.org/10.1172/JCI166176>
22. Miao, J., Zhang, Y., Su, C., Zheng, Q., & Guo, J. (2025). Insulin-like growth factor signaling in Alzheimer's disease: Pathophysiology and therapeutic strategies. *Molecular Neurobiology*, 62(3), 3195–3225. <https://doi.org/10.1007/s12035-024-04457-1>
23. Moloney, A. M., Griffin, R. J., Timmons, S., O'Connor, R., Ravid, R., & O'Neill, C. (2010). Defects in IGF-1 receptor, insulin receptor and IRS-1/2 in Alzheimer's disease indicate possible resistance to IGF-1 and insulin signalling. *Neurobiology of Aging*, 31(2), 224–243. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2008.04.002>
24. Ng, S. S., Mahmoudi, T., Danenberg, E., Bejaoui, I., de Lau, W., Korswagen, H. C., Schutte, M., & Clevers, H. (2009). Phosphatidylinositol 3-kinase signaling does not activate the Wnt cascade. *Journal of Biological Chemistry*, 284(51), 35308–35313. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.078261>
25. Nowell, J., Blunt, E., & Edison, P. (2023). Incretin and insulin signaling as novel therapeutic targets for Alzheimer's and Parkinson's disease. *Molecular Psychiatry*, 28(1), 217–229. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01792-4>
26. Numakawa, T., & Kajihara, R. (2023). Neurotrophins and other growth factors in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Life*, 13(3), Article 647. <https://doi.org/10.3390/life13030647>
27. Percie du Sert, N., Hurst, V., Ahluwalia, A., Alam, S., Avey, M. T., Baker, M., Browne, W. J., Clark, A., Cuthill, I. C., Dirnagl, U., Emerson, M., Garner, P., Holgate, S. T., Howells, D. W., Karp, N. A., Lazic, S. E., Lidster, K., MacCallum, C. J., Macleod, M., . . . Würbel, H. (2020). The ARRIVE guidelines 2.0: Updated guidelines for reporting animal research. *PLOS Biology*, 18(7), Article e3000410. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000410>
28. Purro, S. A., Dickins, E. M., & Salinas, P. C. (2012). The secreted Wnt antagonist Dickkopf-1 is required for amyloid β -mediated synaptic loss. *The Journal of Neuroscience*, 32(10), 3492–3498. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4562-11.2012>
29. Rajasekar, N., Nath, C., Hanif, K., & Shukla, R. (2017). Intranasal insulin administration ameliorates streptozotocin (ICV)-induced insulin receptor dysfunction, neuroinflammation, amyloidogenesis, and memory impairment in rats. *Molecular Neurobiology*, 54(8), 6507–6522. <https://doi.org/10.1007/s12035-016-0169-8>
30. Sai, K. K. S., Erichsen, J. M., Gollapelli, K. K., Krizan, I., Miller, M., Damuka, N., Register, T. C., Sutphen, C., & Craft, S. (2025). First-in-human positron emission tomography study of intranasal insulin in aging and MCI. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, 11(3), Article e70123. <https://doi.org/10.1002/trc2.70123>
31. Shankar, G. M., Li, S., Mehta, T. H., Garcia-Munoz, A., Shepardson, N. E., Smith, I., Brett, F. M., Farrell, M. A., Rowan, M. J., Lemere, C. A., Regan, C. M., Walsh, D. M., Sabatini, B. L., & Selkoe, D. J. (2008). Amyloid- β protein dimers isolated directly from Alzheimer's brains impair synaptic plasticity and memory. *Nature Medicine*, 14(8), 837–842. <https://doi.org/10.1038/nm1782>
32. Sharma, S., Verma, S., Kapoor, M., Saini, A., & Nehru, B. (2016). Alzheimer's disease like pathology induced six weeks after aggregated amyloid-beta injection in rats: Increased oxidative stress and impaired long-term memory with anxiety-like behavior. *Neurological Research*, 38(9), 838–850. <https://doi.org/10.1080/01616412.2016.1209337>
33. Sitdikova, K., Tsoy, A., Chaprov, K. D., de Munter, J., Svirin, E., Torosyan, H., Yenkovyan, K., Askarova, S., Steinbusch, H. W., Anthony, D. C., & Strekalova, T. (2026). Large amyloid plaques associate with early behavioral alterations in 6-month-old APPswe/PS1dE9 mice. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1093/jnen/nlag078>
34. Spilman, P., Podlutska, N., Hart, M. J., Debnath, J., Gorostiza, O., Bredesen, D., Richardson, A., Strong, R., & Galvan, V. (2010). Inhibition of mTOR by rapamycin abolishes cognitive deficits and reduces

- amyloid- β levels in a mouse model of Alzheimer's disease. *PLOS ONE*, 5(4), Article e9979. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009979>
35. Talbot, K., Wang, H.-Y., Kazi, H., Han, L.-Y., Bakshi, K. P., Stucky, A., Fuino, R. L., Kawaguchi, K. R., Samoyedny, A. J., Wilson, R. S., Arvanitakis, Z., Schneider, J. A., Wolf, B. A., Bennett, D. A., Trojanowski, J. Q., & Arnold, S. E. (2012). Demonstrated brain insulin resistance in Alzheimer's disease patients is associated with IGF-1 resistance, IRS-1 dysregulation, and cognitive decline. *Journal of Clinical Investigation*, 122(4), 1316–1338. <https://doi.org/10.1172/JCI59903>
 36. Tian, S., Tan, S., Jia, W., Zhao, J., & Sun, X. (2021). Activation of Wnt/ β -catenin signaling restores insulin sensitivity in insulin resistant neurons through transcriptional regulation of IRS-1. *Journal of Neurochemistry*, 157(3), 467–478. <https://doi.org/10.1111/jnc.15277>
 37. van Dyck, C. H., Swanson, C. J., Aisen, P., Bateman, R. J., Chen, C., Gee, M., Kanekiyo, M., Li, D., Reyderman, L., Cohen, S., Froelich, L., Katayama, S., Sabbagh, M., Vellas, B., Watson, D., Dhadda, S., Irizarry, M., Kramer, L. D., & Iwatsubo, T. (2023). Lecanemab in early Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine*, 388(1), 9–21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2212948>
 38. World Health Organization. (2026, July 3). *Dementia*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
 39. Ye, P., Hu, Q., Liu, H., Yan, Y., & D'ercole, A. J. (2010). β -catenin mediates insulin-like growth factor-I actions to promote cyclin D1 mRNA expression, cell proliferation and survival in oligodendroglial cultures. *Glia*, 58(9), 1031–1041. <https://doi.org/10.1002/glia.20984>
 40. Yenkyan, K., Davtyan, T., Torosyan, H., Galstian, S., & Chavushyan, V. (2026). Bone marrow remodeling and brain–bone marrow crosstalk in Alzheimer's disease-like neurodegeneration. *Brain, Behavior, and Immunity*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2026.106968>
 41. Yenkyan, K., Margaryan, T., Matinyan, S., Chavushyan, V., Danielyan, M., Davtyan, T., & Aghajanyan, M. (2022). Effects of β -amyloid (1–42) administration on the main neurogenic niches of the adult brain: Amyloid-induced neurodegeneration influences neurogenesis. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(23), Article 15444. <https://doi.org/10.3390/ijms232315444>
 42. Yenkyan, K. B., Kotova, M. M., Apukhtin, K. V., Galstyan, D. S., Amstislavskaya, T. G., Strekalova, T., de Abreu, M. S., Chavushyan, V. A., Lim, L. W., Yang, L., Rosemberg, D. D., & Kalueff, A. V. (2025). Experimental modeling of Alzheimer's disease: Translational lessons from cross-taxon analyses. *Alzheimer's & Dementia*, 21(5), Article e70273. <https://doi.org/10.1002/alz.70273>
 43. Zhang, J., Zhang, Y., Wang, J., Xia, Y., Zhang, J., & Chen, L. (2024). Recent advances in Alzheimer's disease: Mechanisms, clinical trials and new drug development strategies. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 9(1), Article 211. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01911-3>
 44. Zhao, D., Qin, X.-P., Chen, S.-F., Liao, X.-Y., Cheng, J., Liu, R., Lei, Y., Zhang, Z.-F., & Wan, Q. (2019). PTEN inhibition protects against experimental intracerebral hemorrhage-induced brain injury through PTEN/E2F1/ β -catenin pathway. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 12, Article 281. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2019.00281>
 45. Zhao, W.-Q., De Felice, F. G., Fernandez, S., Chen, H., Lambert, M. P., Quon, M. J., Krafft, G. A., & Klein, W. L. (2008). Amyloid beta oligomers induce impairment of neuronal insulin receptors. *The FASEB Journal*, 22(1), 246–260. <https://doi.org/10.1096/fj.06-7703com>

Գիտական ղեկավար՝

ստորագրություն

Ասպիրանտ (դոկտորանտ)՝

ստորագրություն

Բջջ. +37491462400

e-mail: hamlettorosyan1@gmail.com