

ՀԱՍՏԱՏՎԱԾ Է
ԵՊԲՀ ԳԻՏԱԿՈՐԴԻՆԱՑԻՈՆ
ԽՈՐՀՐԴԻ ՆԻՍՏՈՒՄ
ՆԱԽԱԳԱՀ՝ Կ.Գ.Դ., ՊՐՈՖԵՍՈՐ
Կ.Բ. ԵՆԿՈՑԱՆ

Արձանագրություն № _____ « _____ » _____ 20 թ.

Դեղագործական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի հայցման
ատենախոսության

ՊԼԱՆ - ԱՆՈՏԱՑԻԱ

Հայցորդ	Նաիրա Հայկի Ադամյան Ֆարմակոլոգիայի ամբիոնի ասիստենտ
Թեզի վերնագիրը	«Նեյրոպաթիկ ցավի կառավարումը ԳԱԿԹ - պիրոգլուտամատային պեպտիդներով»
Գիտական ղեկավար	Ֆարմակոլոգիայի ամբիոնի վարիչ դ.գ.դ., պրոֆեսոր Մարինե Գառնիկի Բալասանյան
Մասնագիտական դասիչը	ԺԴ.00.14 «Դեղաբանություն»

2019 թ.

1. ԹԵՄԱՅԻ ԱՐԴԻԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆԸ

1.1. ՆԵՐԱԾՈՒԹՅՈՒՆ

Ցավի արդյունավետ կառավարումը, ինչպես նաև ցավազրկող ազդեցությամբ նոր դեղերի ստեղծումը առաջնային խնդիրներից է ժամանակակից բժշկագիտության ոլորտում: Հանդիսանալով մի շարք հիվանդությունների և ախտաբանական վիճակների ուղեկցող կարևոր ախտանիշը՝ ցավը էապես փոխում է կյանքի որակը: Ամբողջ աշխարհում տարբեր ծագման քրոնիկ ցավերից տառապում են 3,9%–48% մեծահասակներ, ինչը ավելին է, քան դիաբետով, սրտանոթային հիվանդություններով և քաղցկեղով հիվանդների թիվը միասին վերցրած: Քրոնիկ ցավերը նաև երկարատև հաշմանդամության գլխավոր պատճառներից են (Mahdian Dehkordi F. et al. 2019, Labuz D. et al. 2016, Onasanwo SA, Rotu RA 2016, American Academy of Pain Medicine 2017, National Institutes of Health 2017, National Academy of Sciences 2017, Global Industry Analysts, Inc. 2017):

ԱՀԿ-ի կողմից մշակվող Հիվանդությունների Միջազգային Դասակարգման (ICD) 11-րդ վերանայման մեջ առանձին ուշադրություն է դարձվել քրոնիկ ցավերով ուղեկցվող հիվանդություններին, շեշտադրվել են կենտրոնական և պերիֆերիկ նեյրոպաթիաների առավել տարածված վիճակները (տրիգեմինալ ներալգիա, պոստհերպետիկ ներալգիա, հետինսուլտային ցավեր և այլն), ինչն էլ մատնանշում է դրանց նկատմամբ առկա յուրահատուկ ուշադրությունը: Ընդ որում նեյրոպաթիկ ցավերը, լինելով սոմատոսենսոր համակարգի ախտահարումների հետևանք՝ ներառում են ն՝ կենտրոնական, ն՝ պերիֆերիկ նեյրոնները, ինչը հիմնավորում է կիրառվող բուժման համակողմանի մոտեցումները: Սակայն ցավազրկման համար առաջարկվող ընտրության միջոցները ապահովում են բուժման արդյունավետություն 50%-ից էլ քիչ դեպքերում և ունեն բազմաթիվ սահմանափակումներ ու կողմնակի ազդեցություններ, իսկ նեյրոպաթիկ ցավեր ունեցող հիվանդների մեծամասնությունը, որոնք ամբողջ աշխարհում կազմում են բնակչության ավելի քան 10%-ը, բավարարված չեն առկա բուժման հնարավորություններից (Smith B.H. et al., 2019, Scholz, J. et al. 2019, Finnerup NB et al. 2015):

Այս ախտահարման բազմաձագումնաբանությունը թելադրել է բուժման համար կիրառվող դեղերի բազմազանությունը, որոնցից են եռացիկլ հակադեպրեսանտները, սերոտոնինի և նորադրենալինի հետզավթումը ընկճողները, ԳԱԿԹ նմանակները՝ իբրև նախասինապսային կալցիումական անցուղիների ռեցեպտորների պաշարողներ, կապսաիցինի, լիդոկաինի, սպեղանինները, տրամադոլը, օպիոիդները, բոտուլոտոքսին Ա-ն և այլն (Bates D et al. 2019, Colloca L et al 2017):

Առաջարկվող դեղերի շարքում առանձնահատուկ տեղ են զբաղեցնում ԳԱԿԹ նմանակները, որոնց ազդեցությունը կարող է միջնորդավորված լինել ինչպես ԳԱԿԹ-երգիկ համակարգով, այնպես էլ այլ թիրախներով: Կլինիկական և նախակլինիկական մի շարք փորձարկումների արդյունքները վկայում են, որ ԳԱԿԹ-երգիկ գրգռափոխանցումը ակտիվացնող միջոցները ունեն

հականոցիցեպտիվ ակտիվություն, և քանի որ ԳԱԿԹ-ը ազդում է նաև այլ նեյրոմիջնորդանյութերի և նեյրոմոդուլյատոր համակարգերի վրա, ապա ԳԱԿԹ ազոնիստների կիրառումը ավելի էֆեկտիվ է դառնում այլ միացությունների հետ գուգակցումների ձևով (Enna, S. J., & McCarson, K. E. 2006., Goldberg JS. 2010):

Հանդիսանալով ԿՆՀ-ի գլխավոր արգելակիչ միջնորդանյութը ԳԱԿԹ-ը հավասարակշռության մեջ է գտնվում ԿՆՀ-ի գլխավոր դրդիչ միջնորդանյութի՝ գլուտամատի հետ և հաճախ գործում է նույն կենսաբանական ուղիներում, և այդ «ալոստերիկ մեխանիզմը» միտված է օրգանիզմի հոմեոստազը պահպանելուն: Ընդ որում այդ հավասարակշռության խանգարումների պատճառ կարող են հանդիսանալ ինչպես ԳԱԿԹ-ի ու գլուտամատի, այնպես էլ դրանց էնդոգեն մետաբոլիտների քանակական փոփոխությունները (Xia & Shen 2014, Shen X et al. 2014, Almeida C et al. 2015, Wang F et al. 2016): Այդ էնդոգեն մետաբոլիտներից է պիրոգլուտամատը՝ գլուտամատի ցիկլիկ ածանցյալը: Այն բջիջներում հանդես է գալիս և՛ իբրև միջանկյալ մետաբոլիտ, և՛ իբրև N-եզրային ամինաթթու մի շարք նեյրոկարգավորիչ պեպտիդներում: N-եզրային պիրոգլուտամատի առկայությունը բարձրացնում է պեպտիդի կայունությունը պրոտեազների նկատմամբ և մեծացնում է լիպոֆիլությունն ու թաղանթներ հաղթահարելու ընդունակությունը (Kumar A. & Bachhawat A. 2011): Ընդ որում նշված որոշ նեյրոպեպտիդներ, օրինակ՝ նեյրոտենզինը, թիրեոտրոպին-ռիլիզինգ հորմոնը ԿՆՀ-ում ակտիվացնում են թիրախ-սպիտակուցների, որոնք մասնակցում են հուզական վարքագծի, ուսուցման, ցավի նկատմամբ պատասխանի ձևավորման և մետաբոլիկ գործընթացներին: Այդ պատճառով էլ պիրոգլուտամատ պարունակող որոշ էկզոգեն դի- և տրիպեպտիդներ սկսել են ուսումնասիրվել՝ նյարդային համակարգի վրա դրանց հնարավոր ազդեցությունները բացահայտելու համար: Պեպտիդների հանդեպ մեծ ուշադրությունը՝ հաշվի առնելով դրանց տարբեր կենսաբանական ակտիվությունները (հորմոնալ, էնզիմատիկ, հակամարմինային, բիոկարգավորիչ և այլն) և մի շարք առավելությունները՝ ներառյալ լավ թափանցելիությունը ԱՌԻՊ-ով, մետաբոլիկ փոխակերպումների մեջ մտնելու լայն հնարավորությունները, թույլ են տալիս դիտարկել վերջիններիս որպես պահեստային աղբյուր մի շարք նյարդամիջնորդանյութերի համար (Gazme B. Et al. 2019, Tesauro D. et al. 2019, S. Hirai et al. 2014): Հայտնի փոխկերպումային շղթաներից է գլուտամատի ցիկլացումը պիրոգլուտամատի, որը 5-օքսոպրովինազով նորից դառնում է գլուտամատ, որը գլուտամիլ-ցիստեին-լիզազով դառնում է գլուտաթիոն, վերջինս էլ՝ գլուտամիլ-տրանսֆերազով նորից վերածվում է գլուտամատի ցիկլիկ մոլեկուլի: Ուսումնասիրված են նաև α -կետոգլուտատառ-գլուտամատ գլուտամին-ԳԱԿԹ փոխազդեցությունները և այլ ցիկլեր և՛ u, որոնք ընդհանուր առմամբ ուղղված են նյարդային համակարգում մետաբոլիկ պլաստիկությունը պահպանելուն (Sedlak TW et al. 2019, Hertz L 2013):

Նոոտրոպ ազդեցությամբ դի- և տրիպեպտիդների դիզայնը հետաքրքիր արդյունքներ է գրանցել պիրոգլուտամատ պարունակող որոշ միացությունների տեսանկյունից և դրանց համար արված են հեռանկարային կանխատեսումներ

(Gudasheva TA, Skoldinov AP 2003): Սակայն բերված աղբյուրներում բացակայում են տվյալները դրանց հականոցիցեպտիվ և ցավազրկող ակտիվությունների մասին: Նշված փաստը, օրգանիզմում ցավի ձևավորման գործընթացներում ԳԱԿԹ-ի և գլուտամատի կարևոր դերի հետ մեկտեղ՝ հիմք հանդիսացան ուսումնասիրել պիրոգլուտամիլԳԱԿԹ, պիրոգլուտամիլԳԱԿԹ էթիլ էթեր և պիրոգլուտամիլ դիԳԱԿԹ միացությունների ազդեցությունը նեյրոպաթիկ ցավի պայմաններում: Գիտական նորույթը. Աշխատանքում ծրագրվող բոլոր փորձերի արդյունքները իրենց մեջ պարունակելու են գիտական նորույթ, քանի որ միացությունները հետազոտվում են առաջին անգամ՝ ՈՒԱՇ-ն խանգարումների և ցավային մոդելներում:

1.2.ԺԱՄԱՆԱԿԱԿԻՑ ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՔՆՆԱԴՍՏԱԿԱՆ ՎԵՐԼՈՒԾՈՒԹՅՈՒՆԸ ա)

1. **Molecular mechanisms of pidolate magnesium action and its neurotropic affects.**

Gromova OA, Torshin IY, Kalacheva AG, Fedotova LE, Rudakov KV. Zh Nevrol Psikhiatr Im S.S.Korsakova. 2016; 116(12):96-103. doi: 10.17116/jnevro201611612196-103.

Հոդվածում ուսումնասիրվել են պիրոգլուտամինաթթվի մագնեզիումական աղի ֆարմակոլոգիական ազդեցությունները: Դիտարկումները կատարվել են ինչպես պիրոգլուտամատ-անիոնի, այնպես էլ մագնեզիումի իոնների ազդեցության տեսանկյունից:

Կիրառվել են քեմոինֆորմացիոն և բիոինֆորմացիոն անալիզի արդյունքները:

Հեղինակները նշում են, որ նյարդաբանական մի շարք հիվանդությունների և ախտաբանական վիճակների դեպքում (էպիլեպսիա, ADHD, իշեմիկ ինսուլտ և այլն) կարևորվում է մագնեզիումի կիրառումը՝ հատկապես պիրոգլուտամատի հետ օրգանական աղի ձևով: Այն բավական արդյունավետ է ցնցումային նոպաների կանխման, ցավային զգացողությունների նվազեցման, անոթների ֆունկցիայի (տոնուս, էնդոթելի վիճակ և այլն) և լիպիդային պրոֆիլի բարելավման համար: Ընդ որում այս ազդեցությունները պայմանավորված են և՛ մագնեզիումով, և՛ պիրոգլուտամատ անիոնով, և վերջինիս, բացի մագնեզիումի համար ուղեղային հյուսվածքի «փոխադրիչ» հանդիսանալը, ունի նաև հնարավոր այլ ազդեցություններ:

Քեմոինֆորմացիոն անալիզով բացահայտվել է պիրոգլուտամատին քիմիական կառուցվածքային նմանությամբ ավելի քան 200 մոլեկուլներ մարդու մետաբոլոմից՝ HMDB (Human Metabolom Database) տվյալներից: Ի շնորհիվ այդ նմանության կարելի է կանխատեսել պիրոգլուտամատի հնարավոր մասնակցությունը այնպիսի գործընթացների, ինչպիսիք են տոքսիկ ազոտապարունակող միացությունների վնասազերծումը (նմանություն N-ացետիլգլուտամինին, N-ացետիլգլուտամատին, գլուտամինին), NMDA-ընկալիչների պաշարումը (նմանություն 5-

գլուտամինոգլիցինին, L-թեանինին, 2-պիրրոլիդինոնին), անոթների տոնուսի կարգավորումը (նմանություն կապտոպրիլին): Ենթադրվում է, որ պիրոգլուտամատը կարող է ակտիվացնել նեյրոպրոտեկցիայի խալիներգիկ մեխանիզմները (պիրրոլիդինոնի, պիրացետամի մոլեկուլներին նմանության հաշվին), մասնավորապես՝ նիկոտինային ընկալիչների միջոցով (կոտանինին նմանության հաշվին), կարող է մեծացնել ԳԱԿԹ-ի մակարդակը (նմանություն 2-պիրրոլիդինոնին), և, ընդհանուր առմամբ ցուցաբերել նոտորոպ և հակադեպրեսանտային հատկություններ (նմանություն L-թեանինին, պիրացետամին):

Հոդվածում բերված բիոինֆորմացիոն և քեմոինֆորմացիոն անալիզների արդյունքները փաստորեն մատնանշում են, որ պիրոգլուտամատի մագնեզիումական ադի ֆարմակոկինետիկ և ֆարմակոդինամիկ ազդեցությունների առանձնահատկությունները պայմանավորված են ոչ միայն մագնեզիումի, այլ նաև պիրոգլուտամատի յուրահատուկ փոխազդեցություններով՝ բջջի սպիտակուցային կառուցվածքների հետ:

Սակայն բերված տվյալներից ակնհայտ է դառնում, որ կատարված բիո- և քեմոինֆորմացիոն անալիզներից ստացված արդյունքները և արված եզրակացությունները հաստատելու համար անհրաժեշտ է պիրոգլուտամինաթթվի և նրա պեպտիդների կենսաբանական ակտիվությունը հաստատել փորձարարական ուսումնասիրություններով:

2. GABA pharmacology: the search for analgesics.

McCarson KE, Enna SJ.

Neurochem Res. 2014 Oct;39(10):1948-63. doi: 10.1007/s11064-014-1254-x.

Հոդվածում ներկայացված է ԳԱԿԹ-երգիկ գրգռափոխանցման դերը ցավազգացողության պրոցեսներում՝ ելնելով տասնամյակներ շարունակ կատարվող հետազոտությունների տվյալներից: Հիմնականում մշակվել են Povl Krosggaard-Larsen-ի առաջարկած որոշ սինթետիկ ԳԱԿԹ անալոզների ուսումնասիրությունների արդյունքները, մասնավորապես՝ ԳԱԿԹ-Ա ընկալիչների լրիվ օրթոստերիկ ազոնիստներ Isoguvacine-ի, THIP-ի, մասնակի ազոնիստներ HZ-166, TPA-023, L-838417, NS-11394-ի, նաև՝ ԳԱԿԹ-Ա ընկալիչների պոզիտիվ ալլոստերիկ մոդուլատոր Allopregnanolone-ի:

Բերված են «ԳԱԿԹ-նոցիցեպցիա-ցավ» փոխհարաբերությունների համակողմանի և ամբողջական վերլուծություններ՝ շեշտադրելով նեյրոնների անատոմիական տեղակայումը, նաև՝ ԳԱԿԹ ընկալիչների մոլեկուլային և ֆարմակոլոգիական առանձնահատկությունները, ԳԱԿԹ ընկալիչային համակարգերի պլաստիկությունը, ԳԱԿԹ-երգիկ գրգռափոխանցման փոփոխությունները՝ կախված ԳԱԿԹ անալոզների կիրառումից կամ ցավային ազդակի տևողությունից և ինտենսիվությունից :

Առաջարկվել է ընտրողական պոզիտիվ ալլոստերիկ կարգավորողների կիրառումը և դրանց դիտարկումը իբրև անալգետիկ ազդեցությամբ օժտված դեղերի նոր խումբ: Կարևորվում է այս գրգռափոխանցման համակարգում ընկալիչների ենթատեսակների և ընկալիչային առանձին ենթամիավորների ուսումնասիրությունները այն հույսով, որ կգտնվեն կոնկրետ թիրախների վրա ազդող առավել բարձր էֆեկտիվությամբ և հնարավորինս քիչ կողմնակի ազդեցություններով նոր անալգետիկներ:

Հոդվածում կատարված է վերլուծություն կենդանիների ցավային որոշ մոդելներում ԳԱԿԹ-Ա և ԳԱԿԹ-Բ ընկալիչների հայտնի և սինթեզված ագոնիստների և անտագոնիստների ազդեցությունների վերաբերյալ (բիկուկուլին, պիկրոտոքսին, բակլոֆեն, CGP 35348-ի, CGP 55845, CGP 35024, CGP 44532, CGP 7930, COR 627, COR 628, ֆակլոֆեն, բենզոդիազեպիններ, պրոպոֆոլ, բարբիտուրատներ), առաջարկվել են տեսակետներ ԳԱԿԹերգիկ տոնուսի իջեցման պայմաններում կենտրոնական սենսիտիզացիայի, ալլոդինիայի և հիպերալգեզիայի առաջացման հնարավոր մեխանիզմների վերաբերյալ: Կարևորվել է նաև ԳԱԿԹերգիկ անալգետիկների մշակման մեջ ԿՆՀ-ի համապատասխան բաժիններում ընկալիչների ենթատեսակային ընտրողական ազդեցությամբ օժտված միացությունների որոնումը և բացահայտումը:

Որպես դեղաբանական ազդեցության թիրախ առաջարկվել են նաև ԳԱԿԹ-ի հետներծծման և նյութափոխանակության պրոցեսները, ԳԱԿԹ-տրանսամինազ և գլուտամատ-դեկարբօքսիլազ ֆերմենտները:

Հեղինակները որպես ապագայի ուղղություններ առաջարկում են ԳԱԿԹ-երգիկ գրգռափոխանցման մեջ որոնել նոր թիրախներ, սինթեզել նոր առավել ընտրողական ազդեցությամբ միացություններ, բացահայտել ազդման նոր մեխանիզմներ, կիրառել նոր զուգակցումներ այլ ընկալիչային համակարգերի վրա ազդող դեղերի հետ և այլն: Բարձրացված հարցերին համահունչ և որոշ չափով նաև համապատասխան են մեր կողմից հետազոտվող նյութերի ուսումնասիրությունները նեյրոպաթիկ և նոցիցեպտիվ ցավային մոդելներում:

3. Pharmacological treatments of neuropathic pain: The latest recommendations.

Attal, N. Revue Neurologique (2018). doi:10.1016/j.neurol.2018.08.005

Հոդվածում ներկայացված են նեյրոպաթիկ ցավի ֆարմակոլոգիական համուղղման համար առաջարկվող նորագույն մոտեցումները՝ հաշվի առնելով գիտականորեն ապացուցված տվյալները: Այս առաջարկները մշակվել են Ցավի ուսումնասիրման միջազգային ասոցիացիայի (IASP - International Association for the Study of Pain) աշխատանքային խմբերի (NeuPSIG - The Neuropathic Pain Special Interest group) կատարած հետազոտությունների և հրապարակումների հիման վրա, որոնք ներառում են ներկայացված դեղերի ազդեցության ուսումնասիրման ռանդոմիզացված, պլացեբո-հսկվող, կրկնակի-կույր հետազոտությունների արդյունքները:

Ներկայացված դեղերի բազմության մեջ որպես առաջին ընտրության դեղեր ներդրաբաթիկ ցավերի դեպքում առաջարկվում են եռացիկլ հակադեպրեսանտները (ամիտրիպտիլին, կլոմիպրամին, իմիպրամին, նորտրիպտիլին, դեզիպրամին), սերոտոնինի և նորադրենալինի հետզավթումը ընկճողները (դուլոքսետին, վենլաֆաքսին), գաբապենտինոիդներ պրեգաբալինը և գաբապենտինը, քանի որ դրանց անվտանգության և արդյունավետության մասին տվյալները առավել հաստատված են և համարվում են առավել ապացուցված՝ ըստ Առաջարկությունների գնահատման, մշակման և վերլուծության դասակարգման համակարգի (GRADE - Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation): Հասկանալի է, որ պահանջ է դրվում պերսոնալիզացված ֆարմակոթերապիայի, այսինքն՝ ցավի կառավարումը իրականացնել ինդիվիդուալ յուրաքանչյուր հիվանդի համար:

Սակայն անկախ այն բանից, որ ներդրաբաթիկ ցավը բուժելու համար կան ընտրության մի քանի գծի դեղեր, այնուամենայնիվ կա անհրաժեշտություն նոր թիրախների վրա և նոր ազդեցության մեխանիզմներով դեղերի ստեղծման համար: Այս ոլորտում հաջողություն են գրանցում նատրիումական անցուղիների պաշարողները՝ Nav1.7 անտագոնիստները, EMA 401-ը՝ անգիոտենզին II-ի 2-րդ տիպի ընկալիչների անտագոնիստը, TPRV1 անտագոնիստները և նյարդային աճի գործոնի (NGF) անտագոնիստները: Ակնհայտ է, որ գաբապենտինոիդների և ԳՄԿԹ անալոգների կիրառումը հեղինակները համարում են բավականին արդարացված և այս խմբի նոր միացությունների ուսումնասիրումը կարող է հեռանկարային լինել:

4. Novel Technologies for Dipeptide Drugs Design and their Implantation

Gudasheva TA, Ostrovskaya RU, Seredenin SB.. *Curr Pharm Des.* 2018;24(26):3020–3027. doi:10.2174/1381612824666181008105641

Հոդվածում ներկայացված է փոքր պեպտիդների դիզայնի ուղղություններն ու առանձնահատկությունները: Հասկանալի է, որ փոքր պեպտիդների առավելություններից են դրանց ավելի բարձր կայունությունը ներքին ընդունման ժամանակ, ավելի լավ ներթափանցելու և պատնեշներ հաղթահարելու հնարավորությունները՝ շնորհիվ ԱԵՖ-կախյալ փոխադրիչային համակարգերի առկայությանը էնտերոցիտներում և ԱՌԻՊ-ում: Քննարկվում են դիզայնի երկու հնարավոր ուղղություն, որոնցից մեկը ոչ պեպտիդային դեղի տրանսֆորմացիան է դիպեպտիդային տոպոլոգիական անալոգի, իսկ մյուսում՝ կարգավորող սպիտակուցների կամ պեպտիդների տրիպեպտոիդ միմետիկների դիզայնն է: Կատարվել է հայտնի պրեպարատներ պիրացետամի և սուլպիրիդի մոլեկուլների հիման վրա, որի նպատակը եղել է ոչ տոքսիկ, ներքին ընդունման հնարավորությամբ և բարձր արդյունավետությամբ դեղերի դիզայնը: Դրանցից են պիրացետամի դիպեպտիդային անալոգ՝ նոտրոպ նոպեպտը, ներյոտենզինի տրիպեպտոիդ անալոգ՝ հակափսիխոտիկ դիլեպտը, CCK-4-ի տրիպեպտոիդ

անալոգ՝ սելեկտիվ անքսիոլիտիկ GB-115-ը, NGF-ի հոմոդիմեր դիպեպտիդային անալոգ՝ պոտենցիալ նեյրոպրոտեկտոր GK-2-ը: Հոդվածում ներկայացված են այս դեղերի դիզայնի փուլերը, դրանց կողմից ցուցաբերած ֆարմակոլոգիական ակտիվության առանձնահատկությունները:

Արդյունքում ստացվել են.

Նոոպեպտը, որը կիրառվում է իբրև ուղեղանոթային կամ հետվնասվածքային ծագման կոգնիտիվ խանգարումների բուժման միջոց,

Դիլեպտը, որը պրեկոգնիտիվ հնարավորություններով հակափսիխոտիկ միջոց է, որը գուրկ է արտաբրգային խանգարումներ առաջացնելու կողմնակի ազդեցությունից (հաղթահարել է կլինիկական փորձարկումների II փուլը),

GB-115, որը սելեկտիվ անքսիոլիտիկ է (կլինիկական փորձարկումների III փուլում է), GK-2, որը հնարավոր նեյրոպրոտեկտիվ միջոց է ուղեղի իշեմիայի համար, Պարկինսոնի և Ալցհեյմերի հիվանդությունների կանխարգելման համար (նախակլինիկական փորձարկումները ավարտված են):

Հոդվածում բերված տվյալները ցույց են տալիս, որ դիպեպտիդները բավական հեռանկարային են նոր, ավելի արդյունավետ և թիրախային ազդեցությամբ դեղերի ստացման գործընթացներում, և բացահայտում են դեղերի ազդեցության նախկինում անհայտ նոր մեխանիզմներ: Սակայն հոդվածում բացակայում են դիպեպտիդների՝ նեյրոպաթիկ ցավի դեպքում հնարավոր կիրառման ուսումնասիրությունները:

բ) Բերված վերլուծությունները վկայում են, որ կա անհրաժեշտություն նոր, ավելի արդյունավետ և թիրախային ազդեցությամբ հակացավային միջոցների ստեղծման համար, և համաձայն դոկինգ-անալիզի տվյալների՝ այս ոլորտում բավական հեռանկարային են ԳԱԿԹ և պիրոգլուտամատ պարունակող դի- և տրիպեպտիդները:

2. ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ՆՊԱՏԱԿՆ ՈՒ ԽՆԴԻՐՆԵՐԸ

Հետազոտության նպատակն է հանդիսանում ԳԱԿԹ և պիրոգլուտամատ պարունակող նոր փոքր պեպտիդների հակացավային և ուղեղանոթային հնարավոր ազդեցությունների բացահայտումը:

Նշված նպատակի իրագործման համար ծրագրվում է հետևյալ խնդիրների լուծումը՝

1. ուսումնասիրել հետազոտվող նյութերի կառույց-ակտիվություն կապը դոկինգ-վերլուծության օգնությամբ՝ նյութերի հնարավոր դեղաբանական ազդեցության թիրախների բացահայտման նպատակով,
2. ուսումնասիրել պիրոգլուտամիլԳԱԿԹ, պիրոգլուտամիլԳԱԿԹ էթիլ էթեր, պիրոգլուտամիլ դիԳԱԿԹ միացությունների ուղեղանոթային և կենտրոնական ազդեցությունները

3. հետազոտել պիրոզլուտամիլԳԱԿԹ, պիրոզլուտամիլԳԱԿԹ էթիլ էթեր, պիրոզլուտամիլ դիԳԱԿԹ միացությունների հականոցիցեպտիվ ազդեցությունները «tail flick» թեստի օգնությամբ
4. նեյրոպաթիկ ցավի մոդելավորումը և պիրոզլուտամիլԳԱԿԹ, պիրոզլուտամիլԳԱԿԹ էթիլ էթեր, պիրոզլուտամիլ դիԳԱԿԹ միացությունների հակացավային ակտիվության ուսումնասիրումը նեյրոպաթիկ ցավի մշակված մոդելում՝ «hot plate» թեստի օգնությամբ
5. պիրոզլուտամիլԳԱԿԹ, պիրոզլուտամիլԳԱԿԹ էթիլ էթեր, պիրոզլուտամիլ դիԳԱԿԹ միացությունների հականոցիցեպտիվ և հակացավային ազդեցությունների համեմատական վերլուծությունը՝ հայտնի ազդեցության մեխանիզմով և ակտիվությամբ պրեգաբալինի հետ,
6. նեյրոպաթիկ ցավի մոդելում զարգացող կառուցվածքային փոփոխությունների ուսումնասիրումը և դրանց շտկումը հետազոտվող միացություններով:

3. ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ՏԵՍԱԿԸ

Հիմնարար, փորձարարական հետազոտություն

4. ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ՆՅՈՒԹԸ ԵՎ ՄԵԹՈԴՆԵՐԸ

Հետազոտության նյութը - պիրոզլուտամիլԳԱԿԹ, պիրոզլուտամիլ դիԳԱԿԹ և պիրոզլուտամիլԳԱԿԹ-ի էթիլ էթեր

Հետազոտության օբյեկտը – առնետներ, մոտ 200 հատ

Անհրաժեշտ նյութատեխնիկական բազաներն են ԵՊԲՀ Ֆարմակոլոգիայի, Ֆարմացիայի, Դեղերի տեխնոլոգիայի, Պաթ.անատոմիայի ամբիոնները, AZAD PHARMACEUTICALS ընկերության քիմիական սինթեզի լաբորատորիան:

Հետազոտական նյութի համար անհրաժեշտ ֆինանսավորումը նախատեսված է իրականացնել ԵՊԲՀ Ֆարմակոլոգիայի ամբիոնի բազային ֆինանսավորման հաշվին:

Կիրառվող մեթոդները.

- Դոկինգ վերլուծություն՝ նյութերի կառույց-ակտիվություն կապը բացահայտելու համար:
- Ոչ ինվազիվ լազեր-դոպլեր հոսքաչափության մեթոդ՝ ուղեղի տեղային արյան շրջանառության հետազոտման համար - Ուղեղի տեղային արյան շրջանառության (ՌԻՏԱՇ) հետազոտումն իրականացվում է ոչ ինվազիվ լազեր-դոպլերային հոսքաչափության վալիդացված մեթոդով: ՌԻՏԱՇ-ն գրանցումը իրականացվում է BLF-21 (Transonic System Inc., ԱՄՆ) լազեր-դոպլերային հոսքաչափի N տեսակի ասեղաձև գրանցիչով, ինչը հնարավորություն է տալիս գրանցել հյուսվածքի մազանոթային արյունահոսքը: Մեթոդի էությունը կայանում է նրանում, որ այս հոսքաչափում ներդրված լազերային դիոդից անջատված ցածր լարվածության միագույն կարմիր լույսը անցնելով առաձգական լուսատարով՝ ասեղնաձև գլխիկով լուսավորում է հետազոտվող հյուսվածքը, իսկ անդրադարձող լույսի մի մասը կլանվում է հոսքաչափի

ընդունող լուսատարով և հասնում է ֆոտոդիոդային ընդունիչին: Հանաձայն Դոպլերի օրենքի, միայն շարժման մեջ գտնվող մասնիկներից, մասնավորապես էրիթրոցիտներից անդրադարձած լույսը կունենա փոփոխված հաճախականություն և կգրանցվի շեղում սկզբնական հաճախականության համեմատ: Հենց այս փոփոխության գրանցումն է հանդիսանում լազեր-դոպլերային հոսքաչափի աշխատանքի սկզբունքը: Ընկած և անդրադարձված լույսի հաճախականությունների տարբերությունը, որը կախված է էրիթրոցիտների խտությունից և շարժման արագությունից, արտացոլում է տեղային արյան շրջանառությունը և արտածվում պայմանական միավորներով (perfusion units, PU): Դեպի ուղեղային հյուսվածք լույսի ներթափանցման խորությունը կազմում է 0,6-1,5 մմ, ինչը հնարավորություն է տալիս գնահատել կենդանիների գլխուղեղի կեղևային շերտի միկրոշրջանառությունը գրեթե ամբողջ խորությամբ: Այս մեթոդի առավելությունը կայանում է նրանում, որ այն հնարավորություն է տալիս երկարատև և անընդհատ գրանցել ՌԻՏԱՇ-ը մի քանի ժամվա ընթացքում: ՌԻՏԱՇ-ը դիտարկվում է աջ ԸՔԶ-ի կապումով մակաձված ուղեղի արյան շրջանառության խանգարումների պայմաններում:

- Առնետների պոչի հետձգման փորձարարական մոդել /Tail flick թեստ/ նոցիցեպցիայի գնահատման համար - Հականոցիցեպտիվ ակտիվության գնահատումն իրականացվում է «Tail-flick» թեստի օգնությամբ, Analgesy-meter LE 7106 (Panlab) սարքով՝ ըստ պոչի հետձգման լատենտ ժամանակի փոփոխության: Թեստում զգայության շեմը գնահատելու նպատակով լույսի ճառագայթն ուղղվում է առնետների պոչի վերին մակերեսին՝ գրանցելով այն ժամանակը, որից հետո կենդանին հետ է ձգում պոչը: Պոչի հյուսվածքի վնասվածքներից (այրվածքից) խուսափելու նպատակով լույսի ազդեցության տևողությունը սահմանափակվում է մինչև 20 վայրկյանը: Գրանցվում է պոչի հետձգման ժամանակը մինչև փորձարկվող նյութերի ներարկումը և ներարկումից 30, 60, 90 և 120 րոպե հետո:
- Նեյրոպաթիկ ցավի փորձարարական մոդել /Chronic constriction injuri – CCI մոդել/ նեյրոպաթիկ ցավի հետևանքով առաջացած ջերմային և մեխանիկական զգացողության փոփոխությունները հետազոտելու համար - Նստանյարդի քրոնիկ սեղմման միջոցով ձևավորվող պերիֆերիկ մոնոնեյրոպաթիայի մոդել է՝ առնետների վրա, որը ՆՊՑ-ի տարածված մոդելներից է: Անզգայացման պայմաններում մոտ 3 սմ երկարությամբ կտրվածք է արվում մաշկի վրա, բացելով նստատեղի և ազդրի երկգլուխ մկանների միջև գտնվող նստաներվը: Նյարդի մոտ 7 մմ-ը ազատում են հարակից հյուսվածքներից, պրոքսիմալ՝ նստաներվի տրիֆուրկացիայից, և իրարից 1 մմ հեռավորության վրա դրվում է 4 թույլ կապ 4-0 մետաքսե կարաթելով (4/0 chromic silk, Ethicon) այնպես, որ պահպանվի էպինևրալ շրջանառությունը: Այս սեղմման արդյունքում ձևավորվում է ինտրանևրալ այտուց, ֆոկալ իշեմիա, և Ուոլերյան դեգեներացիա: Գրանցվում են նաև սպոնտան ցավի վարքագծային փոփոխություններ՝ տարբեր աստիճանի աուտոտոմիա, պաշտպանական վարք

(թաթը պահելը), ինտենսիվ լիզում, կադրություն իպսիլատերալ վերջույթում և քաշի ուղղորդում դեպի անվնաս թաթը: Այնպիսի վարքային փոփոխություններ, ինչպիսիք են մեխանիկական և ջերմային հիպերալգեզիան, քիմիական հիպերոեակտիվականությունը և սառը ազդակների նկատմամբ ալոդինիան, ինչպես նաև ցավի մաքսիմալ դրսևորումը առաջանում են 1 շաբաթվա ընթացքում, իսկ պոստուրալ ասիմետրիան՝ վիրահատությունից հետո երկրորդ շաբաթում: ՆՊՑ-ի այս դրսևորումները պահպանվում են վիրահատությունից հետո 7 շաբաթվա ընթացքում: CCI մոդելը թույլ է տալիս առաջացնել միակողմանի մոնոնեյրոպաթիա և առաջացնել կաուզալգիայի և ռեզիոնալ ցավային համախտանիշի կոմպլեքսը առնետների մոտ, որոնք համանման են պացիենտների պրոբլեմին: Մոդելը լայնորեն կիրառվում է սպոնտան ցավի և զգայությունների խանգարման, հետվիրահատական ներալգիաների ուսումնասիրման համար:

- Մորֆոլոգիական ուսումնասիրություն՝ նյարդի վնասման հետևանքով ձևավորված նեյրոպաթիայի հաստատման և այդ պայմաններում կիրառվող դեղերի ազդեցության գնահատման համար: Պատրաստվում են հյուսվածաբանական պատրաստուկներ պարաֆինային բլոկներից: Ուղեղային հյուսվածքի նյարդային և գլխալ բջիջների կառույցների հայտնաբերման համար հյուսվածաբանական պատրաստուկները ներկվում են հեմատոքսիլին-էոզին ունիվերսալ և ալդեհիդ-ֆուքսին մեթոդներով:

Լաբորատորիաների գտնվելու վայրը – ԵՊԲՀ Ֆարմակոլոգիայի և Ֆարմացիայի ամբիոնների համատեղ գիտա-հետազոտական լաբորատորիա:

Մեթոդները ներդրված են ֆարմակոլոգիայի ամբիոնի կողմից, որոնք հայտնի և լայն կիրառություն ունեցող վալիդացված մեթոդներ են:

Հեղինակը տիրապետում է կիրառման համար ծրագրված որոշ մոդելների, նեյրոպաթիկ ցավի մոդելը մշակվելու է Դեղերի տեխնոլոգիայի ամբիոնի հետ համատեղ: Հավաքագրված տվյալների վիճակագրական վերլուծության համար կիրառվող SPSS ծրագրին հայցորդը հիմնականում տիրապետում է, ավելի մանրամասն այդ ծրագիրը կուսումնասիրի համալսարանի կողմից նախատեսված կրթական ծրագրի սահմաններում:

Հետազոտական մեթոդները ապահովող անհրաժեշտ սարքավորումներն են՝

Tail flick analgesia meter, Laser Doppler flowmeter, Dynamic Plantar aesthesiometer, Von Frey Filaments, Cold/Hot plate analgesia meter:

5. ԱՇԽԱՏԱՆՔԻ ՀԱՄԱՊԱՏԱՍԽԱՆՈՒԹՅՈՒՆԸ ՀԱՍՏԱՏՎԱԾ ԹԵՄԱՅԻՆ

Աշխատանքը կատարվել է Ֆարմակոլոգիայի ամբիոնի «Ուղեղի արյան շրջանառության կարգավորումը էնդոգեն և այլ կենսաբանական ակտիվ միացություններով» և «Հակաբորբոքային և հականոցիցեպտիվ ակտիվությամբ օժտված միացությունների փնտրտուքը» գիտական թեմաների շրջանակներում:

6. ԿՐԹԱԿԱՆ ԾՐԱԳՐԵՐԻ ԺԱՄԱՆԱԿԱՑՈՒՅՑ

	Կրեդիտային համակարգով դասընթացներ, քննություններ	Քանակ	Ժամանակահատված Աշուն/գարուն
1.	Ընդհանուր կրթական դասընթացներ	20 կրեդիտ	2020 գարուն
2.	Մասնագիտական դասընթացներ	20 կրեդիտ	2021 գարուն
3.	Որակավորման քննություններ		2022 գարուն

7. ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ԺԱՄԱՆԱԿԱՑՈՒՅՑ

	Ուսումնառության ժամանակաշրջանում անհրաժեշտ գործառույթներ	Ժամանակաշրջան
1.	Սկզբնաղբյուրների վերլուծություն	2020 – 2024
2.	Հետազոտության մեթոդների տիրապետում	2020 - 2022
3.	Ընթացիք ատեստավորում (1)	2021 դեկտեմբեր
4.	Հետազոտությունների նյութերի հավաքում	2020 - 2023
5.	Ընթացիք ատեստավորում (2)	2022 դեկտեմբեր
6.	Գիտական հոդվածների հրատարակում	2019 - 2024
7.	Ընթացիք ատեստավորում (3)	2023 դեկտեմբեր
8.	Սեփական հետազոտությունների արդյունքների հիման վրա Web of Science շտեմարանի Thomson Reuters կազմակերպության ազդեցության գործակից ունեցող ամսագրում գիտական հոդված	2023 - 2024
9.	Աշխատանքի ձևակերպում	2023
10.	Ամփոփիչ ատեստավորում	2024 մայիս
11.	Զեկույցների ներկայացում	2020 – 2024
12.	Գործուղումներ	2021, 2022, 2023
13.	Աշխատանքի նախնական փորձաքննություն	2024 մայիս
14.	Ատենախոսության պաշտպանություն	2024 նոյեմբեր

8. ԹԵՄԱՅԻ ՇՐՋԱՆԱԿՆԵՐՈՒՄ ԱՌԿԱ ՀՐԱՏԱՐԱԿՈՒՄՆԵՐ, ԳԻՏԱԿԱՆ ՋԵԿՈՒՑՈՒՄՆԵՐ

- Աղամյան Ն.Հ., Բալասանյան Մ.Գ., Սեկոյան Է.Ս., Գրիգորյան Ս.Հ., Եղոյան Կ.Վ. ԳԱԿԹ-ի և պիրոգլուտամինաթթվի ածանցյալների հականցիցիցեպտիվ ակտիվության ուսումնասիրությունը. Հայաստանի բժշկագիտություն, Երևան, 2019, (3): 62-71
- Adamyan N.H., Egoyan K.V., Karamyan S.T., Amroyan E.A., Sekoyan E.S. Pharmacological pain management by GABA and pyroglutamic acid derivatives. Medicine Science Education, 2019.

9. ՕԳՏԱԳՈՐԾՎԱԾ ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ

1. Almeida C, DeMaman A, Kusuda R, Cadetti F, Ravanelli MI, Queiroz AL, Sousa TA, Zanon S, Silveira LR, Lucas G. Exercise therapy normalizes BDNF upregulation and glial hyperactivity in a mouse model of neuropathic pain. *Pain* 2015; 156:504-513.
2. American Academy of Pain Medicine (2017) AAPM Facts and Figures on Pain. [Online] Available from: http://www.painmed.org/patientcenter/facts_on_pain.aspx [Accessed 30 May 2017].
3. Bates D, Schultheis BC, Hanes MC, et al. A Comprehensive Algorithm for Management of Neuropathic Pain. *Pain Med.* 2019;20(Supplement_1):S2–S12. doi:10.1093/pm/pnz075
4. Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, et al. Neuropathic pain. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17002. Published 2017 Feb 16. doi:10.1038/nrdp.2017.2
5. Dehkordi F, Kaboutari J, Zendehdel M, Javdani M. The antinociceptive effect of artemisinin on the inflammatory pain and role of GABAergic and opioidergic systems. *Korean J Pain.* 2019 Jul 1;32(3):160-167. doi: 10.3344/kjp.2019.32.3.160.
6. Enna, S. J., & McCarson, K. E. (2006). The Role of GABA in the Mediation and Perception of Pain. *Advances in Pharmacology*, 1–27. doi:10.1016/s1054-3589(06)54001-3
7. Finnerup NB, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2015;14:162–173. This systematic review updates the recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain, emphasizing that modest efficacy, considerable placebo responses, heterogeneous diagnostic criteria and poor phenotypic profiling account for moderate trial outcomes and unmet needs of the patients.
8. Gazme B., Boachie R.T., Tsopmo A, & Udenigwe C.C. (2019). Occurrence, properties and biological significance of pyroglutamyl peptides derived from different food sources. *Food Science and Human Wellness.* doi:10.1016/j.fshw.2019.05.002
9. Global Industry Analysts, Inc. (2011) Global Pain Management Market to Reach US\$60 Billion by 2015, According to a New Report by Global Industry Analysts, Inc. [Online] Available from: <http://www.prweb.com/pdfdownload/8052240.pdf> [Accessed 30 May 2017].
10. Goldberg JS. Selected Gamma Aminobutyric Acid (GABA) Esters may Provide Analgesia for Some Central Pain Conditions. *Perspect Medicin Chem.* 2010;4:23–31. Published 2010 Aug 3.
11. Gudasheva TA, Skoldinov AP. Design of the novel dipeptide neuropsychotropic drug preparations. *Eksp Klin Farmakol* 2003; 66(2): 15-9.

12. Hertz L (2013) The glutamate–glutamine (GABA) cycle: importance of late postnatal development and potential reciprocal interactions between biosynthesis and degradation. *Front. Endocrinol.* **4**:59. doi: 10.3389/fendo.2013.00059
13. Hirai, S. et al. Anti-inflammatory effect of pyroglutamyl-leucine on lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 macrophages. *Life Sci.* 2014;**117**:1–6.
14. Kumar, Akhilesh & Bachhawat, Anand. (2011). Pyroglutamic acid: Throwing light on a lightly studied metabolite. *Curr. Sci.*. 102.
15. Labuz D, Celik MÖ, Zimmer A, Machelska H. Distinct roles of exogenous opioid agonists and endogenous opioid peptides in the peripheral control of neuropathy-triggered heat pain. *Sci Rep* 2016; 6: 32799.
16. National Academy of Sciences (2011) Relieving PAIN in America. [Online] Available from: <https://www.nap.edu/read/13172/chapter/2> [Accessed 30 May 2017]. :
17. National Institutes of Health (2011) Pain Management. [Online] Available from: <https://report.nih.gov/nihfactsheets/ViewFactSheet.aspx?csid=57> [Accessed 30 May 2017].
18. Onasanwo SA, Rotu RA. Antinociceptive and anti-inflammatory potentials of kolaviron: mechanisms of action. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 2016; **27**: 363-70.
19. Scholz, J., Finnerup, N. B., Attal, N., Aziz, Q., Baron, R., Bennett, M. I., ... Treede, R.-D. (2019). The IASP classification of chronic pain for ICD-11. *PAIN*, 160(1), 53–59. doi:10.1097/j.pain.0000000000001365
20. Sedlak TW, Paul BD, Parker GM, et al. The glutathione cycle shapes synaptic glutamate activity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019;**116**(7):2701–2706. doi:10.1073/pnas.1817885116
21. Shen X, Liu Y, Xu S, Zhao Q, Wu H, Guo X, Shen R, Wang F. Menin regulates spinal glutamate-GABA balance through GAD65 contributing to neuropathic pain. *Pharmacol Rep* 2014; **66**:49-55.
22. Smith B.H., Fors E.A., Korwisi B. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: applicability in primary care. *Pain.* 2019;**160**:83–87.
23. Tesouro D, Accardo A, Diaferia C, et al. Peptide-Based Drug-Delivery Systems in Biotechnological Applications: Recent Advances and Perspectives. *Molecules.* 2019;**24**(2):351. Published 2019 Jan 19. doi:10.3390/molecules24020351
24. Wang F, Xiang H, Fischer G, Liu Z, Dupont MJ, Hogan QH, Yu H. HMG-CoA synthase isoenzymes 1 and 2 localize to satellite glial cells in dorsal root ganglia and are differentially regulated by peripheral nerve injury. *Brain Res* 2016; **1652**:62-70.
25. Xia & Shen. GABA and Neuroplasticity in Pain. *Sci Insigt.* 2018; 2018:e000033. doi:10.15354/si.18.re003

Գիտական ղեկավար՝ Մ. Գ. Բալասանյան

ստորագրություն

Հայցորդ՝ Ն.Հ. Ադամյան

ստորագրություն

հեռախոս բջջ. (+374) 94 082535

e-mail: adamyanhovsepyan@mail.ru