



ԿԱՐԾԻՔ

Առաջատար կազմակերպության

ԵՊՀ Ֆարմացիայի ինստիտուտի հայցորդ Լուսինե Յուրիկի Սահակյանի « α -Ամինակարագաթթվի հետերոցիկլիկ ոչ սպիտակուցային նմանակների կենսամիմետիկ սինթեզը, հակաօքսիդանտային և թաղանթապաշտպանիչ հատկությունների ուսումնասիրությունը» թեմայով, ԺԵ.00.01-«Դեղագիտություն» մասնագիտությամբ թեկնածուական ատենախոսության վերաբերյալ:

Հաշվի առնելով այն փաստը, որ դեղագործական շուկայում գնալով աճում է էնանտիոմերապես մաքուր կենսաբանորեն և դեղաբանորեն ակտիվ ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների պահանջարկը, ներկայումս կանխորոշված կառուցվածքով ամինաթթուների ասիմետրիկ սինթեզի և կենսաբանական հատկությունների նախնական սքրինինգի նկատմամբ հետաքրքրությունը մեծ է՝ ապահովելով օպտիկապես մաքուր կառուցվածքային բազմաթիվ ածանցյալների ստացումը, և դրանց կիրառումը կենսաբանական բազմակողմանի հետազոտություններում: Այս տեսանկյունից, գիտագործնական հետաքրքրություն է ներկայացնում Լուսինե Յուրիկի Սահակյանի ատենախոսական աշխատանքը՝ նվիրված α -ամինակարագաթթվի հետերոցիկլիկ ոչ սպիտակուցային նմանակների կենսամիմետիկ սինթեզին, վերջիններիս հակաօքսիդանտային և թաղանթապաշտպանիչ հատկությունների ուսումնասիրությանը, դառնում է ժամանակակից բժշկության և դեղագործության հիմնական պրոբլեմներից մեկը:

Ատենախոսությունը գրված է գրագետ հայերենով, շարադրված նյութի ծավալը ներկայացված է 141 տպագրական էջում՝ համապատասխան ՀՀ ԲՈԿ-ի կողմից թեկնածուական ատենախոսությանը ներկայացվող պահանջներին: Այն բաղկացած է հետևյալ բաժիններից՝ ներածություն, գրական ակնարկ - 10 ենթագլուխ, խնդրի դրվածքը և հետազոտման օբյեկտի ընտրությունը, հետազոտության նյութը և մեթոդները - 18 ենթագլուխ, հետազոտության արդյունքները և դրանց քննարկումը - 9 ենթագլուխ, ամփոփում, եզրակացություններ, օգտագործված գրականության ցանկ, որը ներառում է 205 աղբյուր: Ստացված արդյունքները լուսաբանված են 32 նկարների, 11 աղյուսակների և 9 սխեմաների միջոցով:

Ատենախոսը ամենայն մանրամասնությամբ ուսումնասիրել է անհրաժեշտ քանակությամբ համաշխարհային գրականություն և կատարել դրանց համեմատական վերլուծություն:

Վերլուծելով ուսումնասիրվող հիմնախնդրի վերաբերյալ կենսաբժշկագիտության, բժշկական քիմիայի և ինովացիոն բիոտեխնոլոգիայի վերջին ձեռքբերումներն ու արժեքավոր աշխատանքները հեղինակը տրամաբանորեն անցում է կատարել սեփական հետազոտությունների իրականացմանը, հիմնավորելով աշխատանքի արդիականությունը և կարևորությունը ժամանակակից դեղագործության ոլորտում:

Աշխատանքի արդիականությունը: Դեղագործական արդյունաբերության առաջընթացը բնութագրվում է նոր քիմիական մոլեկուլների շարունակական որոնմամբ և ստեղծմամբ, որոնք օժտված կլինեն ավելի էֆեկտիվ և կատարյալ բիոդինամիկական հատկություններով: Դեղի և կենսաբանական թիրախների միջև էնանտիոսպեցիֆիկ փոխազդեցության հաստատումից հետո կտրուկ մեծացել է հետաքրքրությունը քիրալային միացությունների նկատմամբ: Բնական մետաբոլիտների սինթետիկ քիրալային նմանակները, այդ թվում α -ամինակարագաթթվի հետերոցիկլիկ տեղակալված ածանցյալները կարող են հանդիսանալ պոտենցիալ դեղաբանորեն ակտիվ արժեքավոր նյութեր, ինչպես անհատապես, այնպես էլ պեպտիդների կամ այլ պատրաստուկների կազմում: Նրանց կենսամիմետիկ ասիմետրիկ սինթեզի արդյունավետ մեթոդների մշակումը եղել և մնում է ժամանակակից դեղագործական քիմիայի արդիական խնդիր, իսկ նրանց կենսաբանական հատկությունների նախնական սքրինինգը հեռանկարային կդարձնի հետագա ուսումնասիրումը դեղերի դիզայնի փուլերում:

Հարկ է նշել, որ չնայած բարձր պահանջարկին, ամինակարագաթթվի հետերոցիկլիկ տեղակալված օպտիկապես ակտիվ հայտնի ածանցյալների տեսականին խիստ սահմանափակ է:

Սրա հետ մեկտեղ α -ամինակարագաթթուն համարվում է առանցքային քիրալային միջնորդանյութ մի շարք դեղերի սինթեզի համար (լևեթիրացետամ, բրիվարացետամ, էթամբուրոլ), որոնց օպտիկական մաքրությունը կրիտիկական ցուցանիշ է թերապևտիկ անվտանգության և էֆեկտիվության համար: α -ամինակարագաթթվի ածանցյալները կարելի է դիտարկել որպես ԿՆՀ-ի արգելակիչ նյարդամիջնորդանյութ γ -ամինակարագաթթվի (ԳԱԿԹ) կառուցվածքային նմանակներ: Բժշկական պրակտիկայում ԳԱԿԹ-ի (զամալոն, ամինալոն) և նրա ածանցյալների (ֆենիբուտ, լիորեսալ, բակլոֆեն, գաբապենտին, նոտորոպիլ, պիրացետամ) լայն կիրառումը մեծացրել է ամինակարագաթթվի տարաբնույթ տեղակալված նմանակների սինթեզի և բժշկակենսաբանական հատկությունների ուսումնասիրության հանդեպ հետաքրքրությունը, ինչը կարևոր է մի շարք ախտաբանական վիճակների շտկման համար:

Վերջին տարիներին համոզիչ ապացույցներ են ձեռք բերվել այն մասին, որ թթվածնի ակտիվ ձևերով լիպիդների գերօքսիդացման պայմաններում մեծանում է կենսաթաղանթների հոսունությունը և բարձրանում է արտաերիթրոցիտար հեմոգլոբինի ներթափանցումը դեպի թաղանթներ, որտեղ հեմոգլոբինը ընտրողական, սակայն ոչ կայուն կոմպլեքս է առաջացնում NADPH օքսիդազի (Nox) իզոմերների հետ: Հաշվի առնելով, որ Nox-ի իզոմերները հանդիսանում են

կարևոր թաղանթային բաղադրամասեր, որոնք մասնակցում են բջջի մի շարք կարգավորիչ մեխա-նիզմներում պետք է ենթադրել, որ լիպիդների գերօքսիդացումը ճնշող հակաօքսիդանտային ակտիվությամբ օժտված կենսաակտիվ միացությունների որոնումը կարելի է դիտարկել որպես կենսաբժշկագիտության և դեղագիտության հեռանկարային ուղղություններից մեկը:

Հետազոտությունների նյութեր և մեթոդներ գլխում բերված տվյալները ընթերցողին թույլ են տալիս միանգամից պատկերացում կազմել աշխատանքի ծավալի և օգտագործած մեթոդական հնարքների մասին: Հեղինակի կողմից բերված

հետազոտական մեթոդները ժամանակակից են, համապատասխանում են առաջադրված խնդիրներին:

Հետազոտության նպատակի և խնդիրների իրականացման համար հեղինակի կողմից կիրառվել է ժամանակակից մեթոդների կոմպլեքս, որը ներառում է ամինաթթուների կենսամիմետիկ սինթեզի, մաքրման և կառուցվածքի պարզաբանման մեթոդներ և սինթեզված միացությունների կենսաբանական ակտիվության ուսումնասիրման մեթոդներ: Նշված մեթոդների համակցումը հնարավորություն է ընձեռել ատենախոսին համալիր մոտեցում ցուցաբերել առաջադրված խնդիրների բազմակողմանի վերլուծության համար: Հետազոտության ընթացքում կիրառվել են հայտնի ֆիրմաների արտադրության բարձր մաքրության ռեակտիվներ, լուծիչներ և այլ նյութեր:

Հետազոտության արդյունքների մշակումը և վիճակագրական վերլուծությունը իրականացվել է Chem Draw, IBM STATISTICA 6 և GraphPad Prism 4 համակարգչային ծրագրերով: Հետազոտվող ցուցանիշների միջև տարբերությունների վիճակագրական նշանակալիության գնահատումը իրականացվել է *Ստյուդենտի t*-չափանիշի միջոցով:

Հեղինակի կողմից հիմնավորվել է կատարված աշխատանքի արդիականությունը, հստակ ձևակերպվել է արդյունքների գիտական նորույթը, գործնական նշանակությունը: Եզրակացությունները ձևակերպված են հնարավորինս հակիրճ և հստակ:

Հետազոտության նպատակն ու խնդիրները: Ատենախոսական աշխատանքի նպատակն է սինթեզել կողմնային շղթայում տարաբնույթ հետերոցիկլիկ խմբեր պարունակող α -ամինակարագաթթվի նոր ոչ սպիտակուցային նմանակներ, հետազոտել դրանց հակաօքսիդանտային և թաղանթապաշտպանիչ հատկությունները:

Նպատակի իրագործման համար նախատեսվում է լուծել հետևյալ խնդիրները.

1. Սինթեզել (*E*)- և (*Z*)-դեհիդրոամինակարագաթթվի և (*S*)-BPB քիրալային օժանդակ ռեագենտի Շիֆի հիմքի հարթ-քառակուսային Ni(II) կոմպլեքսները՝ որպես ֆերմենտների արդյունավետ մոդելային համակարգեր և հետազոտել դրանց C=C կապին տարաբնույթ նուկլեոֆիլ հետերոցիկլների (1,2,4-տրիազոլներ, թիոդիազոլներ, իմիդազոլներ, պիրիմիդիններ, պիպերիդիններ) ասիմետրիկ միացման ռեակցիաները: Դրական արդյունքների հիման վրա մշակել α -ամինակարագաթթվի հետերոցիկլիկ տեղակալված նմանակների ասիմետրիկ սինթեզի

ընդհանուր մեթոդ, ստանալ նմուշները, հետազոտել ու բացահայտել դրանց կառուցվածքը, բացարձակ կոնֆիգուրացիան, քիմիական և օպտիկական մաքրության աստիճանը:

2. Ուսումնասիրել α -ամինակարազաթթվի նոր սինթետիկ նմանակների հակաօքսիդանտային ակտիվությունը, դրանց ազդեցությունը տարբեր հյուսվածքներից առանձնացված ցիտոպլազմատիկ, ներբջջային (կորիզային, միտոքոնդրիալ) և էրիթրոցիտար թաղանթներից NADPH օքսիդազի իզոմերների ռիլիզինգի գործընթացի վրա, օպտիկական սպեկտրալ ցուցանիշների և O_2^- առաջացնող ակտիվության վրա, հետազոտել դրանց թաղանթակայունացնող ազդեցության մեխանիզմները օքսիդատիվ-նիտրոզատիվ սթրեսի պայմաններում և այլն: Արձանագրված արդյունքների հիման վրա տալ համեմատական բնութագիր դեղագործության ոլորտում ամինակարազաթթվի նոր սինթետիկ նմանակների կիրառման հեռանկարների վերաբերյալ:

Լ. Յու. Սահակյանը կատարել է ծավալուն հետազոտական աշխատանք, որի արդյունքում սինթեզվել են 4 նոր, օպտիկապես ակտիվ հետերոցիկլիկ տեղակալված ոչ սպիտակուցային ամինաթթուներ՝ (S)- α -ամինակարազաթթվի նմանակներ, պարզաբանվել է դրանց կառուցվածքն ու բացարձակ կոնֆիգուրացիան, մշակվել է դրանց կենսամիմետիկ ասիմետրիկ սինթեզի ընդհանուր մեթոդ:

Հաջորդ փուլում հեղինակի կողմից հետազոտվել է նոր սինթեզված NSAA-5c և NSAA-6 ամինաթթուների կենսաակտիվությունը, բացահայտվել է, որ դրանք ցուցաբերում են հակաօքսիդանտային ակտիվություն՝ շնորհիվ ՍՕԴ-միմետիկ ակտիվության, ցուցաբերում են թաղանթակայունացնող ազդեցություն՝ շնորհիվ թաղանթային կառուցվածքների կարևոր բաղադրիչ հանդիսացող NADPH օքսիդազների իզոմերների հեմոգլոբինով հարուցված արտազատման (ռիլիզինգի) ընկճման, իրենց տեսակարար հակաօքսիդանտային ակտիվության մակարդակով մոտ են տաուրինին և գրեթե եռակի անգամ գերազանցում են (S)-արգինինին, ինչպես նաև օքսիդատիվ-նիտրոզատիվ սթրեսի մոդելավորման պայմաններում NSAA-6 ամինաթթվի ազդեցությամբ նկատվում է հեպատոցիտների և նեյրոնների թաղանթներից (պլազմատիկ, կորիզային, միտոքոնդրիալ) NADPH օքսիդազի իզոմերների գումարային ֆրակցիայի արտազատման ընկճում, որն իրականանում է շնորհիվ նրա հակաօքսիդանտային ակտիվության:

Աշխատանքի գիտական նորույթը:

1. Օգտագործելով նախկինում մշակված մեթոդաբանությունը, սինթեզվել են գրականության մեջ չնկարագրված α -ամինակարազաթթվի օպտիկապես մաքուր չորս նոր հետերոցիկլիկ տեղակալված նմանակներ՝
 - (2S,3S)- β -[3-(թիոֆեն-2-իլ)-4-պրոպիլ-5-թիոբու-1,2,4-տրիազոլ-1-իլ]- α -ամինակարազաթթու (NSAA-5a),
 - (2S,3S)- β -[3-բուրիլ-4-(ֆուրան-2-իլմեթիլ)-5-թիոբու-1,2,4-տրիազոլ-1-իլ]- α -ամինակարազաթթու (NSAA-5b),
 - (2S,3S)- β -[3-բուրիլ-4-պրոպիլ-5-թիոբու-1,2,4-տրիազոլ-1-իլ]- α -ամինակարազաթթու (NSAA-5c),
 - (2S,3S)-3-[2-թիոբու-2,3-դիհիդրոբենզիմիդազոլ-1-իլ]- α -ամինակարազաթթու (NSAA-6):

Պարզաբանվել է վերջիններին կառուցվածքն ու բացարձակ կոնֆիգուրացիան, մշակվել է դրանց կենսամիմետիկ ասիմետրիկ սինթեզի ընդհանուր մեթոդ:

2. Հետազոտվել է NSAA-5c և NSAA-6 ամինաթթուների կենսաակտիվությունը, բացահայտվել է, որ դրանք

- ցուցաբերում են խտություն կախյալ հակաօքսիդանտային ակտիվություն՝ շնորհիվ ՍՕԴ-միմետիկ ակտիվության,
- ցուցաբերում են թաղանթակայունացնող ազդեցություն՝ շնորհիվ թաղանթային կառուցվածքների կարևոր բաղադրիչ հանդիսացող NADPH օքսիդազի իզոմերների հեմոգլոբինով հարուցված ռիլզինզի ընկճման, որը կրում է խտություն-կախյալ բնույթ,
- իրենց տեսակարար հակաօքսիդանտային ակտիվության մակարդակով մոտ են տաուրինին և գրեթե եռակի անգամ գերազանցում են (S)-արգինինին,
- օքսիդատիվ-նիտրոզատիվ սթրեսի մոդելավորման պայմաններում NSAA-6 ամինաթթվի ազդեցությամբ դիտարկվում է NADPH օքսիդազի իզոմերների գումարային ֆրակցիայի արտազատման ընկճում ինչպես հեպատոցիտների թաղանթներից, այնպես էլ նեյրոնալ թաղանթներից (պլազմատիկ, կորիզային, միտոքոնդրիալ), ինչն իրականանում է շնորհիվ նրա հակաօքսիդանտային ակտիվության, և ինչը ռեզիստենտ է ջրածնի պերօքսիդի, սուպերօքսիդային և հիդրօքսիլային ռադիկալների հանդեպ: Դա հիմք է տալիս NSAA-6-ը դիտարկելու որպես նոր հեռանկարային նյարդապաշտպանիչ միջոց:

Աշխատանքի կիրառական նշանակությունը: Ատենախոսական աշխատանքը գիտական տեսանկյունից արժեքավոր ձեռքբերում է, քանի որ գրականության մեջ չնկարագրված α -ամինակարազաթթվի հետերոցիկլիկ տեղակալված չորս նոր նմանակները, որպես պոտենցիալ դեղաբանորեն ակտիվ միացություններ, կարող են հանդիսանալ արժեքավոր միացություններ, ինչպես անհատապես, այնպես էլ կիրառվել կենսաբանորեն ակտիվ պեպտիդների կամ այլ կենսամոլեկուլների կազմում, իսկ նրանց կենսաբանական հատկությունների նախնական սքրինինգը ճանապարհ կբացի դեղերի դիզայնի հետագա փուլերում դրանց ավելի խորը ուսումնասիրման համար:

Աշխատանքն իրականացվել է ԵՊՀ Ֆարմացիայի ինստիտուտում և ՀՀ ԳԱԱ Հ. Բունիաթյանի անվան կենսաքիմիայի ինստիտուտի «Ակտիվ թթվածնի նյութափոխանակության» լաբորատորիայում:

Ատենախոսության հիմնական դրույթներն ամփոփված և լիովին ներկայացված են գիտական պարբերականներում հեղինակի կողմից հրատարակված 10 գիտական աշխատանքներում՝ 7 հոդված և 3 թեզիս, որոնք ներկայացվել են ինչպես տեղական, այնպես էլ արտասահմանյան գիտաժողովներում:

Ընդհանուր առմամբ դրական գնահատելով Լ. Յու. Սահակյանի կողմից իրականացված աշխատանքը, կարևորությունը և նշանակությունը, այնուհանդերձ հարկ ենք համարում ատենախոսի ուշադրությունը հրավիրել հետևյալ հարցերին.

1. Ինչո՞վ է պայմանավորված հետազոտության ժամանակ օգտագործված հետերոցիկլերի ընտրությունը:

2. Ինչով է պայմանավորված այն հանգամանքը, որ սինթեզված չորս նոր միացություններից միայն երկուսի համար է իրականացվել հակաօքսիդանտային և թաղանթապաշտպանիչ հատկությունների ուսումնասիրությունը:
3. Ճիշտ կլինե՞ր առաջադրված խնդիրները ձևակերպել առավել կարճ ու հակիրճ:
4. Բջջապաշտպանիչ և թաղանթապաշտպանիչ հատկությունները ամբողջովին հաստատելու համար ճիշտ կլինե՞ր նրանք հիմնավորել մի շարք հիստոպաթոլոգիական և հիստոքիմիական մեթոդներով:
5. Նկատվում են առանձին անհաջող արտահայտություններ, որոշ խմբագրական թերություններ և այլն:

Բերված թերությունները և նկատողությունները կրում են խմբագրական բնույթ և ոչ մի կերպ չեն կարող ազդել աշխատանքի դրական գնահատականի վրա:

Լուսինե Յուրիկի Սահակյանի «Ամինակարագաթթվի հետերոցիկլիկ ոչ սպիտակուցային նմանակների կենսամիմետիկ սինթեզը, հակաօքսիդանտային և թաղանթապաշտպանիչ հատկությունների ուսումնասիրությունը» թեմայով դեղագործական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի հայցման ատենախոսությունը հանդիսանում է ավարտուն, ինքնատիպ գիտական աշխատանք, և իհարկե արդիական է:

Սեղմագրում ներկայացված նյութը լիովին համապատասխանում է ատենախոսությունում ներկայացված հետազոտության բովանդակությանը և նյութին:

Ատենախոսությունն ըստ իր արդիականության, մեթոդական մակարդակի, ստացված արդյունքների նորարարությամբ և գիտագործնական նշանակությամբ համապատասխանում է ՀՀ ԲՈԿ-ի կողմից թեկնածուական ատենախոսությանը ներկայացվող չափանիշներին, իսկ հեղինակը արժանի է ԺԵ.00.01 «Դեղագիտություն» մասնագիտությամբ դեղագործական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի շնորհմանը:

Կարծիքը քննարկված է ՀՀ ԳԱԱ Օրգանական և դեղագործական քիմիայի գիտատեխնոլոգիական կենտրոնի գիտատեխնիկական խորհրդի թ. 7 նիստում առ 03.հունիսի.2021 թ. :

Քննարկամանը մասնակցել են կ.գ.թ. Ռ.Մուրադյանը, կ.գ.թ. Հ.Գասպարյանը, ՀՀ ԳԱԱ թղթ.անդամ, ք.գ.դ. Վ.Թովուզյանը, ք.գ.դ. Ա.Գյուլնազարյանը:

ՀՀ ԳԱԱ ՕՐԹ ԳՏԿ «Դեղաբանության և պարոնիստոլոգիայի»

լաբորատորիայի վարիչ՝ կ.գ.թ.

ՀՀ ԳԱԱ թղթ.անդամ, ք.գ.դ. պրոֆ.

ՀՀ ԳԱԱ ՕՐԹ ԳՏԿ գիտքարտուղար, ք.գ.դ.



Հ. Վ. Գասպարյան

Վ.Օ.Թովուզյան

Ա.Գյուլնազարյան