

ԿԱՐԾԻՔ

Պաշտոնական ընդդիմախոս՝ ք.գ. դ. Սլավիկ Արշակի Դադայանի

Լուսինե Յուրիկի Սահակյանի «α-Ամինակարագաթթվի հետերոցիկլիկ ոչ սպիտակուցային նմանակների կենսամիմետիկ սինթեզը, հակաօքսիդանտային և թաղանթապաշտպանիչ հատկությունների ուսումնասիրությունը» թեմայով ատենախոսության վերաբերյալ՝ ներկայացված ԺԵ.00.01 «Դեղագիտություն» մասնագիտությամբ դեղագործական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի հայցման համար:

Աշխատանքի արդիականությունը: Լուսինե Յուրիկի Սահակյանի թեկնածուական ատենախոսական աշխատանքը կատարված է ԵՊՀ-ի Ֆարմացիայի ինստիտուտի « Ասիմետրիկ սինթեզի » բազային լաբորատորիայում և ՀՀ ԳԱԱ Հ. Բունիայանի անվան կենսաքիմիայի ինստիտուտի «Ակտիվ թթվածնի նյութափոխանակության» լաբորատորիայում՝ վերջին 6 տարում:

Այն նվիրված է ժամանակակից բժշկության, դեղագործության հարաճուն կիրառություն ունեցող, կենսաբանորեն և դեղաբանորեն ակտիվ, էնատիոմերապես մաքուր α-ամինակարագաթթվի (միջնորդանյութ են հանդիսացել՝ *Լևեթիրացետամ, Բրիվարեցետամ, Էթամբուրոլ* և այլն դեղերի սինթեզի ստացման ժամանակ) նոր ածանցյալների սինթեզին և դրանց կենսաբանական հատկությունների նախնական սքրինինգին:

α-Ամինակարագաթթվի ածանցյալները դիտարկվում են նաև որպես ԿՆՀ-ի արգելակիչ միջնորդանյութ հանդիսացող γ-ամինակարագաթթվի ածանցյալների նմանակներ (ֆենիբուտ, լիորեսալ, բակլոֆեն և այլն), որոնց հարաճուն կիրառումը բժշկական պրակտիկայում, մեծացրել է հետաքրքրությունը ամինակարագաթթվի տարաբնույթ տեղակալված, նոր նմանակների սինթեզի և դրանց բժշկակենսաբանական հատկությունների ուսումնասիրման հանդեպ:

Անառարկելի ճշմարտություն է այն պնդումը, որ դեղերի բաղադրության մեջ կիրառելու, դրանց թերապևտիկ անվտանգության և բարձր արդյունավետության ապահովման համար, չափազանց կարևոր է այդ միացությունների օպտիկական մաքրության աստիճանը: Այդպիսի բարձր օպտիկական մաքրությամբ օժտված

միացությունների սինթեզի համար դեռևս արդիական են մնում բուռն զարգացող քիրալային տեխնոլոգիաները, մասնավորապես, ասիմետրիկ բիոմիմետիկ սինթեզի ուղղությունը՝ քիրալային օժանդակ ռեագենտների և դրանց ամինաթթվային կոմպլեքսների կիրառմամբ:

Անհրաժեշտ է ընդգծել նաև, որ ամինակարագաթթվի նմանակների մեջ, վերջին տասնամյակների ընթացքում, պոտենցիալ մեծ պահանջարկ ունեցող միացություններից են ամինակարագաթթվի հետերոցիկլիկ տեղակալված, օպտիկապես ակտիվ նմանակները, որոնց տեսականին խիստ սահմանափակ է: Այդ միացությունները ներկայումս որպես հակաօքսիդանտային նմանակներ, լայնորեն օգտագործվում են որպես կենսաթաղանթների և այլ կենսահամակարգերի կայունացման գործոններ:

Հիմք ընդունելով վերոհիշյալը, Լուսինե Յուրիկի Սահակյանի կողմից կողմնային շղթայում տրիագոլային, թիադիագոլային, իմիդագոլային և այլն հետերոցիկլեր պարունակող α -ամինակարագաթթվի օպտիկապես բարձրակտիվ նոր նմանակների սինթեզն ու դրանց հակաօքսիդանտային և թաղանթակայունացնող հատկությունների ուսումնասիրությունը համարում եմ բարձրարժեք և արդիական աշխատանք:

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

Իր առջև դրված նպատակների իրականացման համար, հայցորդը նախ հայտնի մեթոդով, սինթեզելով (*S*)-BPB քիրալային օժանդակ ռեագենտի և դեհիդրոամինակարագաթթվի հետ Ni^{II} իոնի (E)- ու (Z) կոմպլեքսներն և դրանք որպես ելային քիրալային սինտոններ օգտագործելով տարաբնույթ նուկլեոֆիլների հետ $C=C$ կապի նուկլեոֆիլ միացման ռեակցիաներում՝ մշակել է α -ամինակարագաթթվի ասիմետրիկ սինթեզի ընդհանուր մեթոդ: Ստացվել և ֆիզիկոքիմիական անալիզի ժամանակակից մեթոդներով (ՄՄՌ՝ 1H , պոլյարիմետրիկ՝ $[\alpha]_D^{20}$, էլեմենտային անալիզ և այլն մեթոդներ) հետազոտվել են α -ամինակարագաթթվի նոր ոչ սպիտակուցային նմանակների կառուցվածքը, բացարձակ կոնֆիգուրացիան, քիմիական և օպտիկական մաքրության

աստիճանը:

Խնդրի հստակ դրվածքից, ատենախոսության ձևակերպած դրույթներից, արված եզրակացություններից, դրանց հիման վրա հրատարակված հոդվածներից կարելի է եզրահանգել, որ աշխատանքը նյութի ընդգրկման ամբողջականությամբ համապատասխանում է ատենախոսության նպատակներին և խնդիրներին:

Աշխատանքի գիտական նորություն ու գիտագործնական նշանակությունը: Հայտնի մեթոդաբանությամբ, հայցորդի կողմից առաջին անգամ սինթեզվել են գրականության մեջ չնկարագրված α -ամինակարագաթթվի սինթետիկ չորս նոր նմանակներ: Բացահայտվել է, որ դրանցից NSAA-5c և NSAA-6c ամինաթթուները ցուցաբերում են հակաօքսիդանտային ակտիվություն՝ շնորհիվ ՍՕԴ միմետիկ ակտիվության:

Իրականվել է α -ամինակարագաթթվի սինթետիկ նոր նմանակների ուսումնասիրությունը տարբեր հյուսվածքներից առանձնացված ցիտոպլազմատիկ, ներբջջային և էրիթրոցիտար թաղանթներից NADH օքսիդազի իզոմերների ռիլիզինգի պրոցեսի վրա, օպտիկական սպեկտրալ ցուցանիշների և O_2 առաջացնող ակտիվության վրա: Հետազոտվել է նաև նոր միացությունների թաղանթակայունացնող ազդեցության մեխանիզմները օքսիդատիվ-նիտրոզատիվ սթրեսի պայմաններում և ստացված արդյունքների հիման վրա տրվել նախնական եզրակացություն, մասնավորապես, որ NSAA-6c ամինաթթուն կարելի է դիտարկել որպես նոր հեռանկարային նյարդապաշտպանիչ միջոց: Սինթեզված միացությունները կարող են կիրառվել նաև ֆիզիոլոգիապես ակտիվ պեպտիդների և այլ դեղապատրաստուկների ստեղծման գործընթացներում:

Գրական ակնարկ բաժնում ատենախոսի կողմից բերվում են ինչպես հայրենական, այնպես էլ՝ արտասահմանյան հայտնի հանդեսներում տպագրված և հետազոտության բնագավառին ու խնդրի դրվածքին մոտ հոդվածների վերլուծություն, որի հիման վրա էլ կազմվել է օրիգինալ խնդրի դրվածք:

Վերլուծված գրականությունը հիմնականում վերաբերում է օպտիկապես ակտիվ ամինաթթուների ստացման եղանակներին և ստացվող միացությունների բացարձակ կառուցվածքի պարզաբանման խնդիրներին և դրանց հնարավոր կիրառման բնագավառներին: Գրական ակնարկի մի մասն էլ նվիրված է ինդիվիդուալ և քիմիապես ու օպտիկապես ակտիվ միացությունների ինչպես հակաօքսիդանտային

ակտիվության գնահատման մեթոդներին, դրանց վալիդացվածության աստիճանին և փորձարկման արդյունքներին: Այն ներառում է նաև NADPH օքսիդազի իզոմերի NADPH կախյալ սուպերօքսիդ գոյացնող, ակտիվությունը և ամինաթթուների թաղանթապաշտպանիչ հատկությունները գնահատող աշխատանքների վերլուծությունը:

Հետազոտության արդյունքները և դրանց քնարկումը: Այդ բաժնում, հայցորդն անդրադառնում է իր կողմից առաջին անգամ սինթեզված տարաբնույթ հետերոցիկլեր պարունակող α -ամինակարագաթթվի նոր նմանակների սինթեզի օրինաչափությունների պարզաբանմանը, դրանց բացարձակ կառուցվածքի և օպտիկական մաքրության աստիճանը բնութագրող արդյունքների վերլուծությանը, ինչպես նաև դրանց հակաօքսիդանտային ակտիվության և բջջային, և ներբջջային թաղանթներից NADPH օքսիդազի իզոմերի արտագատման գործընթացի վրա ցուցաբերած ազդեցության գնահատմանը: Բերվում է նաև α -ամինակարագաթթվի նոր սինթեզված ածանցյալի թաղանթապաշտպանիչ ազդեցության մեխանիզմների վերլուծություն:

Ցույց է տրվել, որ փորձարարական կենդանիների մոտ ՕՆՍ-ի մոդելի պայմաններում նոր սինթեզված NSAA-6c ամինաթթվի թաղանթապաշտպանիչ ազդեցությունը ներդրում է բջջաթաղանթների, կորիզային և միտոքոնդրիալ թաղանթների նկատմամբ պայմանավորված է դրա հակաօքսիդանտային ակտիվությամբ, որի հիման վրա էլ այն դիտարկվում է որպես նոր հեռանկարային նյարդապաշտպանիչ միջոց:

Հաշվի առնելով, Լ. Սահակյանի կողմից նոր դասի ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների ստացման մշակված մեթոդների ունիվերսալությունն ու սինթեզված ամինաթթուների էնանտիոմերային մաքրության ($ee >98\%$), դրանք կարելի է ներդնել «Հայկենսատեխնոլոգիա» ԳԱԿ-ի փորձարտադրական կայանում ստեղծված փոքրածավալ արտադրության մեջ՝ կողմնային շղթայի ռադիկալում տարբեր հետերոցիկլեր պարունակող նոր հակաօքսիդանտային սինթետիկ նմանակների պրեպարատիվ քանակներով արտադրության կազմակերպման և արդյունքների ապրանքայնացման համար:

Ատենախոսության մեջ և սեղմագրում ձևակերպված դրույթները, եզրակացությունները և դրանց հիման վրա հրապարակված հոդվածները, նյութի ընդգրկման

ամբողջականությամբ համապատասխանում են ատենախոսության նպատակներին և խնդիրներին: Հետազոտության արդյունքների հավաստիությունն ապացուցված է ֆիզիկաքիմիական անալիզի ժամանակակից մեթոդների (^1H -ՄՄՌ, ^{13}C ՄՄՌ, ԲԱՀՔ, $[\alpha]_D^{25}$, էլեմենտային անալիզ և այլն) կիրառմամբ:

Ատենախոսական աշխատանքը կատարվել է բարձր գիտական և տեխնիկական մակարդակով, պարունակում է նոր՝ հավաստի արդյունքներ:

Ատենախոսությունը ներկայացված է 141 էջով, պարունակում է 32 նկար, 11 աղյուսակ և 9 սխեմա, 205 օգտագործված հղում: Ատենախոսության արդյունքները ամբողջությամբ արտացոլված են 10 հրապարակումներում՝ 7 հոդված և 3 թեզիս, որից երկու հոդվածն՝ առանց համահեղինակների:

Լ. Սահակյանի աշխատանքի վերաբերյալ այնուամենայնիվ կան որոշ դիտողություններ, որոնք սակայն չեն նսեմացնում ատենախոսության կարևոր գիտագործնական արժեքը:

Դրանք են.

1. Ձեր սինթեզված ամինաթթուներից և ոչ մեկը նույնիսկ ջրային միջավայրում (ըստ ձեր տվյալների ջրալուծ են) չունի այսպես կոչված ակտիվ ջրածնի ատոմ (ֆենոլային, սպիրտային $-\text{OH}$ կամ $-\text{SH}$ խմբեր), որոնք հեշտորեն կարող են կապել օրգանիզմում առաջացած ազատ ռադիկալները՝ ցուցաբերելով հակաօքսիդանտային ակտիվություն:

Ինչպե՞ս կարող եք բացատրել օրգանիզմում դրանց հետ կատարվող փոփոխությունները, որոնց շնորհիվ դրանք դառնում են հակաօքսիդանտներ:

2. Ի՞նչն էր խանգարում, որ ձեր կողմից սինթեզված տարաբնույթ հետերոցիկլիկ տեղակալիչներ պարունակող ամենակտիվ ամինաթթուների (NSAA-5c կամ NSAA-6c) հակաօքսիդանտային ակտիվությունը հետազոտվեր նաև *in vivo* պայմաններում, ուռուցքային որևէ շտամով (սարկոմա 180, Էռլիխի սուցիտային կարցինոմա, կամ այլ) վարակված կենդանիների (սպիտակ մկներ, կամ առնետներ) օգտագործմամբ:

3. Փորձարկված առավել ակտիվ ամինաթթուներից, որի՞ ժամանակ է արձանագրվել առավել մեծ ինհիբացիոն ժամանակահատված:

Եզրակացություն:

Համարում եմ, որ Լ. Յ. Սահակյանի ատենախոսական աշխատանքն ավարտուն

գիտական ուսումնասիրություն է, իր արդիականությամբ, գիտական նորույթով, տեսական և գործնական նշանակությամբ միանգամայն համապատասխանում է ՀՀ ԲՈԿ-ի կողմից “ՀՀ գիտական աստիճանաշնորհման կանոնակարգի” 7-րդ կետի՝ թեկնածուական ատենախոսություններին ներկայացվող պահանջներին, իսկ ատենախոսն արժանի է դեղագործական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի շնորհմանը ԺԵ. 00.01 - «Դեղագիտություն» մասնագիտությամբ:

ՀՀ ԳԱԱ “Հայկենսատեխնոլոգիա” ԳԱԿ-ի

Հալենային և նոր հալենային դեղապատրաստուկների

լար-ի վարիչ, ք.գ.դ., դոցենտ

Ս. Ա. Դադայան



Հաստատում եմ՝

պաշտոնական բնոդիմախոս, ք.գ.դ. Ս. Ա. Դադայանի ստորագրությունը՝

ՀՀ ԳԱԱ “Հայկենսատեխնոլոգիա” ԳԱԿ-ի գիտական քարտուղար, կ.գ.թ.

Քոլոյան Հ. Օ.

