

«Հ Ա Ս Տ Ա Տ ՈՒ Մ ԵՄ»

ՀԱՅ-ՌՈՒՍԱԿԱՆ (ՍԼԱՎՈՆԱԿԱՆ)

ՀԱՄԱԼՍԱՐԱՆԻ ԳԻՏԱԿԱՆ ԳԾՈՎ

ՊՐՈՌԵԿՏՈՐ



Պ. Ս. ԱՎԵՏՍԻՅԱՆ

2024 թ.

### ԱՌԱՋԱՏԱՐ ԿԱԶՄԱԿԵՐՊՈՒԹՅԱՆ ԿԱՐԾԻՔ

Վարդգես Ռուբիկի Ֆրանգյանի «4,5-երկտեղակալված-4H-1,2,4-տրիազոլ-3-թիոլների նոր փոխարկումները» թեմայով ատենախոսական աշխատանքի վերաբերյալ, ներկայացված Բ.00.03 – «Օրգանական քիմիա» մասնագիտությամբ քիմիական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի հայցման համար

Վարդգես Ռուբիկի Ֆրանգյանի ատենախոսական աշխատանքը նվիրված է 4,5-երկտեղակալված-4H-1,2,4-տրիազոլ-3-թիոլների որոշ փոխարկումների հետազոտմանը, այդ շարքի նոր ածանցյալների սինթեզի պայմանների մշակմանը, ինչպես նաև սինթեզված միացությունների շարքում կենսաբանական ակտիվություն ունեցող նոր նյութերի բացահայտմանը: Ընտրված թեման անշուշտ արդիական է, քանի որ հայտնի է, որ ժամանակակից բժշկության մեջ լայնորեն օգտագործվում են 1,2,4-տրիազոլային օղակ պարունակող մի շարք դեղամիջոցներ:

Ի սկզբանե նշենք, որ Վարդգես Ֆրանգյանի ատենախոսական աշխատանքը համապատասխանում է թեկնածուական թեզերին ներկայացվող պահանջներին. այն արդիական է, ընդգրկում է մի շարք գիտական նորույթներ և ձեռքբերումներ, կատարվել է մեթոդական բարձր մակարդակով, իսկ ստացված արդյունքների հավաստիությունը ապացուցված է ժամանակակից ֆիզիկաքիմիական, այդ թվում սպեկտրալ /ՄՄՌ, ԻԿ և մասս-/, ռենտգեն-կառուցվածքային, տարրական անալիզի և մի շարք այլ եղանակներով: *In silico* և *in vivo* մեթոդների կիրառմամբ հեղինակը ապացուցել է, որ սինթեզված 1,2,4-տրիազոլային օղակ պարունակող որոշ

պեպտիդներ օժտված են ցավազրկող, նեմատոդային և հակասնկային հատկություններով:

Վ. Ֆրանգյանի ատենախոսական աշխատանքը գրված է հայերեն լեզվով, շարադրված է համակարգչային շարվածքով 133 էջի վրա և կազմված է ներածությունից (3 էջ), գրական ակնարկից (23 էջ), արդյունքների քննարկումից (29 էջ), փորձնական մասից (56 էջ), եզրակացություններից (1 էջ) և 159 հղում պարունակող գրականության ցանկից: Այն շարադրված է գրագետ և իր ծավալով ու կառուցվածքով լիովին համապատասխանում է թեկնածուական թեզերին ներկայացվող պահանջներին: Ատենախոսության սեղմագիրը և հրատարակված աշխատանքները լիովին ընդգրկում են ատենախոսության հիմնական բովանդակությունը:

Աշխատանքների իրականացման արդյունքում հեղինակին հաջողվել է ապացուցել, որ 1,2,4-տրիազոլ-3-թիոնների ածանցյալները, կախված էլեկտրաֆիլ ազդակի կառուցվածքից, առաջացնում են N- կամ S-տեղակալված ածանցյալներ: Այսպես, ուղղորդված զուգորդում ունեցող C=C կապ պարունակող էլեկտրաֆիլների հետ դրանք տալիս են միայն N-տեղակալված ածանցյալներ, իսկ հալոգեն պարունակող էլեկտրաֆիլների հետ՝ S-տեղակալված ածանցյալներ:

Ատենախոսը արձանագրել է մի շարք հետաքրքիր երևույթներ: Այսպես նա նկատել է, որ ալիլային խումբ պարունակող 1,2,4-տրիազոլիլպրոպանաթթվի էսթերները օդի առկայությամբ հիդրազինոլիզի ենթարկելիս տեղի է ունենում նաև ալիլային խմբի վերականգնում՝ մինչև համապատասխան պրոպիլ ածանցյալները, մինչդեռ թթվածնի բացակայության դեպքում ռեակցիան ընթանում է միայն հիդրազինոլիզի ուղղությամբ:

Վարդգես Ֆրանգյանը հետազոտելով սինթեզված 1,2,4-տրիազոլիլպրոպիոնիլ հիդրազիդների փոխազդեցությունը ացետիլացետոնի հետ պարզել է, որ այն ընթանում է համեմատաբար ոչ բարձր ելքերով, ինչը ըստ հեղինակի պայմանավորված է նրանով, որ ռեակցիայի արդյունքում առաջացող պիրազոլային համակարգի կարբոնիլ խմբին միացված ազոտի և կարբոնիլային խմբի միջև զուգորդումը գրեթե բացակայում է, որի պատճառով համակարգում առկա էթանոլը

հարձակվում է 1,2,4-տրիազոլոպիրազոլի կարբոնիլ խմբի վրա՝ բերելով համապատասխան էթիլէթերի առաջացման և պիրազոլային օղակի հեռացման:

Աշխատանքի գործնական նշանակություն ունեցող գիտական նորույթ պետք է համարել այն, որ Վ. Ֆրանգյանի սինթեզված 1,2,4-տրիազոլային օղակ պարունակող կարբոնաթթուների ածանցյալները հանդիսանում են լավ ելանյութեր՝ տրիազոլոտրիազոլների, տրիազոլոօքսադիազոլների, տրիազոլոպիրազոլների և տրիազոլային օղակ պարունակող պեպտիդների սինթեզի համար: Ունենալով տրիազոլային օղակին միացած N- և S-էթերներ, հեղինակը սինթեզել է երկհետերոցիկլային չհամակցված համակարգեր, որոնցում տրիազոլային օղակը էթիլենային կամ թիումէթիլենային կամրջակներով կապված է 1,2,4-տրիազոլային, 1,3,4-օքսադիազոլային և պիրազոլային համակարգերին: Անշուշտ նման հիբրիդային համակարգերը կարող են մեծ հետաքրքրություն ներկայացնել իրենց կենսաբանական և դեղաբանական հատկությունների հետազոտման տեսանկյունից:

Հիշատակման է արժանի նաև այն, որ ալիլային խումբ պարունակող 1,2,4-տրիազոլիլպրոպանաթթվի և համապատասխան ածանցյալների բրոմացման արդյունքում տեղի է ունենում ցիկլացում՝ համակցված թիազոլային օղակի առաջացմամբ:

Վ. Ֆրանգյանի աշխատանքում առանձին հետաքրքրություն է ներկայացնում տրիազոլային հատված պարունակող դիպեպտիդների սինթեզին և հետազոտմանը նվիրված բաժինը: Կարևոր ենք համարում նաև այն, որ սինթետիկ բաժինը գրախոսվող աշխատանքում լրացվում է կենսաբանական հետազոտություններով, որոնք իրականացվել են ԵՊԲՀ ֆարմացիայի և Գերմանիայի դաշնության Զաարլանդի համալսարանի կենսաքիմիայի ամբիոններում: ԵՊԲՀ-ում իրականացված՝ ինչպես *in silico*, այնպես էլ *in vivo* փորձարկումների արդյունքում բացահայտվել են որոշ սինթեզված դիպեպտիդների ցավազրկող հատկությունները:

Զաարլանդում կենսաբանական ուսումնասիրությունների համար ընտրված է եղել պոզիտիվ, ոչ պաթոգեն, *Steinernema feltiae* նեմատոդը: Նշված ուսումնասիրությունների համար ընտրվել են տրիազոլոտրիազոլները: Հաստատվել է, որ նշված միացությունների մոտ կախված տրիազոլային օղակների դիրքերից կարող են տարբեր ազդեցություն ունենալ նեմատոդների կենսագործունեության վրա:

Գերմանացի մանրէաբանների կողմից ուսումնասիրվել են Ֆրանգյանի սինթեզած մի շարք տրիագոլոն-տրիագոլիներ, և պարզվել է, որ դրանք օժտված են վառ արտահայտված հակասնկային հատկություններով:

Ներկայացված ատենախոսական աշխատանքում հեղինակը՝ Վարդգես Ֆրանգյանը բացահայտել է սինթետիկ-քիմիկոսի իր բարձր մասնագիտական որակները՝ սինթեզելով և առանձնացնելով 164 նոր միացություններ, որոնցից թվով 17 դիպեպտիդներ: Վերջիններս կարող են կիրառություն գտնել պեպտիդային և այլ կառուցվածքի դեղապատրաստուկների արտադրական գործընթացներում:

Անդրադարձ կատարելով ատենախոսության առանձին բաժինների բովանդակությանը հարկ ենք համարում արձանագրել, որ գրական ակնարկը նվիրված է 1,2,4-տրիագոլային օդակի ստացմանը, նշված հետերոցիկլային համակարգի ածանցյալների սինթեզին և այդ միացությունների կենսաբանական ակտիվությանը: Բաժինը, ինչպես և ողջ ատենախոսությունը գրված է լավ հայերենով, ներառում է 1,2,4-տրիագոլների ստացման բազմաթիվ օրինակներ, հիմնականում տպագրված 2000-ականներին:

Ինչպես և ցանկացած ատենախոսության մեջ Վարդգես Ֆրանգյանի աշխատանքում նույնպես նկատվել են որոշ բացթողումներ.

- 1) Գրական ակնարկի գրեթե բոլոր բերված օրինակներում բացակայում են տեղեկություններ ռեակցիաների էլքերի մասին, ինչը որոշ չափով նսեմացնում է այս հատվածի մասին լավ տպավորությունը և դրա օգտակարությունը ընթերցողի համար:
- 2) Բացթողում կարելի է համարել նաև այն, որ գրական ակնարկում հեղինակը չի անդրադառնում բժշկության մեջ կիրառվող որոշ միացություններին, օրինակ «Ռոկոռնալ» և «Տրագոդոնս» դեղամիջոցներին, որոնցում 1,2,4-տրիագոլային օդակը համակցված է պիրիմիդինային և պիրիդինային օդակների հետ: Ի սկզբանե ենթադրվում է, որ գրական ակնարկը պետք ներառի հնարավորինս բոլոր հայտնի կարևորագույն արդյունքները և տեղեկությունները շարադրված թեմայի մասին:

Չնայած նշված դիտողություններին, կարծում ենք, որ ատենախոսության այս բաժինը ունի գիտական որոշակի արժեք և նշված լրացումները կատարելուց հետո այն կարող

է ներկայացվել տպագրության մասնագիտական քիմիական ամսագրերում ակնարկային հոդվածի ձևով:

3) Համոզված ենք, որ մայրենի լեզվով գրված ատենախոսական աշխատանքների դեպքում, ինչը անշուշտ խրախուսելի է, սեղմագիրը անհրաժեշտ է գրել օտար՝ անգլերեն, ռուսերեն, կամ որևէ այլ՝ միջազգայնորեն ընդունված լեզվով, ինչը կնպաստի ստացված գիտական արդյունքների հանրայնացմանը և աշխատանքի ավելի օբյեկտիվ գնահատմանը:

4) 1,2,4-տրիագուլային օղակ պարունակող երկցիկլային համակարգերի անվանումները ճիշտ է նշել որպես ածանցյալներ՝ իլ վերջածանցով, օրինակ, պիրագուլիլ-տրիագուլներ, պիագուլիլ-տրիագուլներ, տրիագուլիլ-օքսադիագուլներ և այլն:

5) Անդրադառնալով նկատված բացթողումներին նշենք, որ ատենախոսության գրական ցանկի որոշ հղումներում բացակայում են հոդվածների վերնագրերը (N 49, 153, 154): Նկատվել են որոշ սխալ ձևակերպումներ, օրինակ, էջ 61՝ լուծիչը հեռացվում է ոչ թե ճնշման տակ, ինչպես գրված է, այլ, հավանաբար պետք գրվեր «ցածր ճնշման պայմաններում», նյութերի անվանումներում ընդունված է ջրածնի ատոմների նշանները գրել թեք՝ իտալիկ (1H-) /էջ 61-62, N 20 – 23/, N 75 միացության մաս-սպեկտրում հաշվարկված և գտնված մոլեկուլային զանգվածների տարբերությունը 2 միավորից մեծ է՝ 320, 1545 և 318, 1539: Նկատվել են նաև որոշ տառասխալներ, ոչ ճիշտ արտահայտություններ (օրինակ, սեղմագրում՝ էջ 3, 4, 6, 9):

Բերված դիտողությունները, իհարկե, չեն կարող ազդել ողջ աշխատանքի մասին ձևավորված լավ տպավորության և բարձր գնահատականի վրա:


Վերը շարադրածի հիման վրա և հաշվի առնելով ստացված արդյունքների գիտական և գործնական նշանակությունը, կարելի է եզրակացնել, որ ՎՊ Ֆրանգյանի ատենախոսությունն իր ծավալով և բովանդակությամբ լիովին համապատասխանում է թեկնածուական ատենախոսություններին ներկայացվող պահանջներին, իսկ հայցորդ Վարդգես Ռուբիկի Ֆրանգյանը արժանի է Բ.00.03 – «Օրգանական քիմիա» մասնագիտությամբ քիմիական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի շնորհմանը:


Կարծիքը քննարկվել է Հայ-Ռուսական համալսարանի Կենսաբժշկության և դեղագործության ինստիտուտի Ընդհանուր և դեղագործական քիմիայի ամբիոնի

խորհրդի նիստում (N 7 , առ 30. 05. 2024 թ), որին ելույթով հանդես եկավ Վարդգես Ֆրանգյանը: Նիստին ներկա էին խորհրդի անդամներ՝ ՀՀ ԳԱԱ թղթակից անդամ, ք.գ.դ., պրոֆ. Գ.Հ. Դանագույանը (նախագահ), ք.գ.դ., պրոֆ. Ա.Փ. Ենգոյանը, ք.գ.թ. Ա.Ս. Գրիգորյանը, ք.գ.դ., պրոֆ. Կ.Ս. Մարգարյանը, ք.գ.թ. Այվազյանը, ք.գ.թ. Գ.Վ. Կիրակոսյանը, ք.գ.թ. ԱՍՍՕ Օսյանը, քարտուղար Ա. Ահարոնյանը:

Հարցերով հանդես եկան Ա. Գրիգորյանը, Ա. Ենգոյանը, Գ. Դանագույանը, Գ. Կիրակոսյանը, Կ. Մարգարյանը:

Ելույթ ունեցան՝ Գ. Դանագույանը, Ա. Ենգոյանը, Ա. Գրիգորյանը, Գ. Կիրակոսյանը, Կ. Մարգարյանը որոնք բարձր գնահատեցին Վ. Ֆրանգյանի կատարած աշխատանքը և նշեցին, որ այն լիովին համապատասխանում է թեկնածուական ատենախոսություններին ներկայացվող պահանջներին, իսկ հայցորդը՝ Վարդգես Ռուբիկի Ֆրանգյանն արժանի է՝ քիմիական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի շնորմանը Բ. 00.03 - «Օրգանական քիմիա» մասնագիտությամբ:

ՀՌՀ Կենսաբժշկության և դեղագործության ինստիտուտի փոխտնօրեն, ՀՀ ԳԱԱ թղթակից անդամ, ք.գ.դ., պրոֆեսոր՝  Գ.Հ. Դանագույան

ՀՌՀ Կենսաբժշկության և դեղագործության ինստիտուտի Ընդհանուր և դեղագործական քիմիայի ամբիոնի վարիչ, ք.գ.թ., դոցենտ՝  Ա.Ս. Գրիգորյան

ՀՀ ԳԱԱ թղթակից անդամ, պրոֆեսոր՝ Գևորգ Հրաչի Դանագույանի և ք.գ.թ., դոցենտ Աննա Մելսիկի Գրիգորյանի ստորագրությունները հաստատում եմ:

Հայ-Ռուսական համալսարանի  
գիտ.քարտուղար՝ ք.գ.թ., դոցենտ  
03 հունիսի 2024 թ.



Կասաբաբովա Ռ.Ս.