

ՊԱՇՏՈՆԱԿԱՆ ԸՆԴԴԻՄԱՆՈՍԻ ԿԱՐԾԻՔ

Մանուկյան Զարուհի Հովհաննեսի <<Ֆոլաթթվի և դրա ածանցյալների հակապերօքսիդատիկալային ունակության ուսումնասիրություն>> ատենախոսական աշխատանքի վերաբերյալ, որը ներկայացված է Բ.00.04 «Ֆիզիկական քիմիա» մասնագիտությամբ Քիմիական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի հայցման համար:

Աշխատանքի արդիականությունը

Ֆոլաթթուն (FA) դեղաբանական կարևորագույն *in vivo* միջոց է կենդանի օրգանիզմների համար: Ֆոլաթթվային հավելումները կարող են զգալիորեն նվազեցնել կամ կանխարգելել օրգանիզմի օքսիդացումային սթրեսով պայմանավորված ախտաբանական վիճակը: Մասնավորապես ֆոլաթթուն կարող է հանդես գալ որպես պաշտպանիչ միջոց սիրտ-անոթային, նյարդա-հոգեբանական հիվանդությունների, քաղցկեղի տարբեր ձևերի, սակավարյունության զարգացման դեմ: Վերջինս կարող է մասնակցել ԴՆԹ-ի սինթեզի և վերականգնման հետ կապված կարևոր կենսաբանական պրոցեսներին:

Ֆոլաթթուն օրգանիզմում կարող է արգելակել լիպիդների ազատ-ռադիկալային պերօքսիդացման շղթայական ռեակցիան, ինչպես նաև դրսևորել արյան բջիջների օքսիդացումային վնասումը կանխարգելող բարձր հակաօքսիդիչային ունակություն՝ չեզոքացնելով, կալանելով քիմիապես մեծ ռեակցիոնունակությամբ օժտված ռադիկալները և ոչ ռադիկալային միացությունները:

Թեև ֆոլաթթուն որպես կարևորագույն վիտամին-հակաօքսիդիչ բավական ուսումնասիրված է գիտական հանրության կողմից, շատ սահմանափակ են համապատասխան հետազոտությունները ֆոլաթթվի կառուցվածքային ածանցյալների՝ դիհիդրո-, տետրահիդրո-, մեթիլտետրահիդրո- և ֆորմիլտետրահիդրո- ֆոլաթթուների (DHF, THF, 5-MTHF, 5-FTHF) վերաբերյալ, որոնք կարող են լինել ավելի արդյունավետ հակաօքսիդիչներ, քան ֆոլաթթուն:

Ֆոլաթթվի և դրա կառուցվածքային ածանցյալների՝ ֆոլատների, բազմաֆունկցիոնալության և հակաօքսիդիչային ակտիվության տարաբնույթ մեխանիզմների

առկայության պատճառով դրանց հակառադիկալային/հակաօքսիդիչային հատկությունների համակարգված հետազոտության անհրաժեշտություն կա:

Ֆոլատների հակառադիկալային/հակաօքսիդիչային ակտիվությունները պայմանավորված են վերջինների մոլեկուլում պիրիմիդինային օղակի հիդրօքսիլային OH խմբով: Գրականության մեջ խիստ սահմանափակ են տեղեկությունները հնարավոր այլ հակառադիկալային խմբերի մասին: Հնարավոր հակառադիկալային կենտրոններ կարող են հանդիսանալ նաև ֆոլաթթվի մոլեկուլում պիրիմիդինային NH_2 , պարա-ամինոբենզոյաթթվային մնացորդի NH, իսկ հնարավոր վերականգնված ձևերի մոտ նաև պիրազինային օղակի NH խմբերը:

Առանձնակի կարևորություն են ներկայացնում նաև ֆոլաթթվի և դրա ածանցյալների ուղղությամբ տեսական/հաշվարկային աշխատանքները: Գիտական գրականության մեջ առկա են որոշ տեսական աշխատանքներ ֆոլաթթվի և դրա ածանցյալների հակաօքսիդիչային ազդեցության թերմոդինամիկայի վերաբերյալ, այնուամենայնիվ դեռևս անհրաժեշտ է իրականացնել ֆոլատների, դրանց ռադիկալների և հիմնային անիոնների բազմակողմանի տեսական հետազոտություն:

Արդիական է նաև ԴՆԹ-ի հետ ֆոլատների՝ որպես լիզանդների, փոխազդեցության ուսումնասիրությունը և համապատասխան կապման մեխանիզմների ու քանակական պարամետրերի բացահայտումը:

ԴՆԹ-լիզանդ կոմպլեքսների ուսումնասիրությունը կարող է հիմք ծառայել որպես հիմնական թիրախ ԴՆԹ-ի մոլեկուլ պարունակող նոր դեղամիջոցների ստացման համար:

Աշխատանքի փորձաքննությունը և հրապարակումները

Ատենախոսությունը քննարկվել և հրապարակային պաշտպանության է երաշխավորվել ՀՀ ԳԱԱ Ա.Բ. Նալբանդյանի անվան Քիմիական ֆիզիկայի ինստիտուտի Հեղուկաֆազ ազատ-ռադիկալային ռեակցիաների լաբարատորիայում և Քիմիական ֆիզիկայի ինստիտուտի 2025թ սեմինարում:

Հետազոտության արդյունքները տպագրվել են 6 հոդվածի և 5թեզիսի տեսքով:

Ատենախոսության ծավալը և կառուցվածքը

Ատենախոսությունը բաղկացած է տիտղոսաթերթից, բովանդակությունից, ներածությունից, 5 գլխից, եզրակացությունից, գրականության, նշանակումների ու

հապավումների ցանկերից: Ատենախոսությունը ներկայացված է 120 էջի վրա, ներառում է 12 աղյուսակ, 14 նկար, 6 գծապատկեր և 183 գրականական հղում:

Ատենախոսական աշխատանքի սեզմագիրը շարադրված է 22 էջում, ներառում է աշխատանքի ընդհանուր բնութագիրը, ատենախոսության համառոտ բովանդակությունը, 12 նկար, 10 աղյուսակ, 1 գծապատկեր և ատենախոսության հիմնական արդյունքներն ու եզրակացությունները: Սեղմագրում բերված են տպագրված 6 հոդվածները և 5 գիտաժողովների թեզիսները:

Ներածությունում հիմնավորվել է թեմայի արդիականությունը, ներկայացված են հետազոտության առարկան, նպատակն ու խնդիրները, տեսական և մեթոդաբանական հիմքերը, գիտական նորույթը և ստացված արդյունքների գործնական ու կիրառական նշանակությունը:

Գլուխ 1. Գրական ակնարկ – ներկայացված են գրականական տվյալներ օքսիդացումային պրոցեսների, հակաօքսիդիչների և դրանց ազդեցության մեխանիզմների, քվանտա-քիմիական հաշվարկների մասին: Բերված են Ֆոլատների մոլեկուլային կառուցվածքների, հակաօքսիդիչային հատկությունների վերաբերյալ գրականությունում առկա տվյալները: Ընդգծված է Ֆոլատների հակաօքսիդիչային հատկությունների, ակտիվ ռեակցիոն կենտրոնների բացահայտման և դասակարգման անհրաժեշտությունը, հաշվարկային և փորձարական հետազոտական եղանակների զուգակցման կարևորությունը:

Գլուխ 2. Ներկայացված են օգտագործված նյութերը, հաշվարկային և փորձարական եղանակներն ու ընցակարգերը:

Գլուխ 3. ներկայացված են քվանտա-քիմիական հաշվարկների եղանակներով Ֆոլատների Հակաօքսիդիչային հատկությունների, հակառադիկալային ռեակցիոն կենտրոնների, ակտիվություն – կառուցվածք կապի քանակական գնահատման արդյունքները:

Գլուխ 4. Ներկայացված են կինետիկական սպեկտրաչափական և էլեկտրասանալիտիկական եղանակներով ջրային և միցելային միջավայրերում ֆոլատների հակառադիկալային հակաօքսիդիչային տարողությունների, ռեակցիոն կենտրոնների գնահատման արդյունքները:

Գլուխ 5. Ներկայացված են ԴՆԹ-ի հետ ֆոլատների կապման մեխանիզմների ու քանակական պարամետրերի, ֆոլատների՝ ԴՆԹ-ն օքսիդացումային վնասումից պաշտպանելու հակաօքսիդիչային հատկությունների գնահատման արդյունքները:

Աշխատանքի հիմնական նպատակը

Աշխատանքի նպատակն է *in vitro* պայմաններում որոշել ֆոլաթթվի և դրա կառուցվածքային ածանցյալների՝ ֆոլատների, հակառադիկալային և հակաօքսիդիչային ունակությունները, դրանց հակառադիկալային ակտիվության համար պատասխանատու ռեակցիոն կենտրոնները, բացահայտել ուսումնասիրվող ֆոլատների կառուցվածքի և հակառադիկալային/հակաօքսիդիչային ու օքսիդա-վերականգնման ակտիվությունների քանակական բնութագրիչների միջև փոխադարձ կապերը:

1. Փորձարարական և հաշվարկային տվյալների հիման վրա բացահայտել ֆոլատների (FA, DHF, THF, 5-MTHF, 5-FTHF) հակառադիկալային/հակաօքսիդիչային հատկությունները և դրանց համար պատասխանատու ռեակցիոն կենտրոնները:

2. Տարրական ռեակցիաների մակարդակում էլեկտրաքիմիական և սպեկտրաչափական եղանակներով կինետիկորեն որոշել ֆոլատների (FA, DHF, THF, 5-FTHF) հակառադիկալային տարողությունները ջրային միջավայրում պերօքսիլային և կայուն դիֆենիլ պիկրիլիլիդրազիլային ռադիկալների նկատմամբ:

3. Բացահայտել ֆոլատների (FA, DHF, THF, 5-FTHF) հակաօքսիդիչային հատկությունները լիպիդների պերօքսիդացման մոդելային ռեակցիայի միցելային համակարգում՝ մոլեկուլային թթվածնով մեթիլլինոլեատի օքսիդացման շղթայական ազատ-ռադիկալային ռեակցիայում:

4. Կառուցել ֆոլատների, ինչպես նաև դրանց ռեակցիոն կենտրոնների հակառադիկալային/հակաօքսիդիչային ակտիվությունների համեմատական շարքեր:

5. Բացահայտել ֆոլատների (FA, DHF, THF, 5-MTHF, 5-FTHF) էլեկտրոնային կառուցվածքի և հակառադիկալային/հակաօքսիդիչային ակտիվության միջև կապը:

6. Ուսումնասիրել լուծիչի բնույթի ազդեցությունը ֆոլատների (FA, DHF, THF, 5-MTHF, 5-FTHF), դրանց ռեակցիոն կենտրոնների ռեակցիոնունակությունների, ինչպես նաև ազատ-ռադիկալային ռեակցիոն մեխանիզմների վրա:

7. Ուսումնասիրել ԴՆԹ-ի հետ ֆոլատների (DHF, THF, 5-FTHF) կապման ձևերը, որոշել կապման հաստատունները (*K*) և կապման տեղերի թիվը՝ հակաօքսիդիչի մեկ կապված մոլեկուլին բաժին ընկնող ԴՆԹ հիմքերի զույգերի թիվը (*n*):

8. Հետազոտել ԴՆԹ-ի հետ կապված վիճակում ֆոլատների (DHF, THF, 5-FTHF) հակաօքսիդիչային հատկությունները՝ արգելակելու ԴՆԹ-ի օքսիդացումային քայքայման պրոցեսը՝ հարուցված պերօքսիլային ռադիկալների միջոցով:

Աշխատանքի գիտական նորույթը

1. Պերօքսիլային (ROO[•]) և 2,2'-դիֆենիլ պիկրիլիդիլազային (DPPH) ռադիկալների նկատմամբ ֆոլատների կառուցվածքային ածանցյալների (DHF, THF, 5-FTHF) հակառադիկալային տարողությունների կինետիկական գնահատումը էլեկտրաքիմիական և սպեկտրաչափական եղանակներով:

2. Միցելային համակարգում մոլեկուլային թթվածնով մեթիլլինոլեատի օքսիդացման շղթայական ազատ-ռադիկալային ռեակցիայում ֆոլատների (FA, DHF, THF, 5-FTHF) հակաօքսիդիչային հատկությունների բացահայտումը և կինետիկական բնութագրիչների որոշումը ամպերաչափական եղանակով:

3. Ֆոլատների (FA, DHF, THF, 5-MTHF, 5-FTHF), ինչպես նաև դրանց ռեակցիոն կենտրոնների համար հակաօքսիդիչային ակտիվությունների համեմատական շարքերի կազմումը:

4. Ֆոլատների (FA, DHF, THF, 5-MTHF, 5-FTHF) և դրանց ռեակցիոն կենտրոնների ռեակցիոնակտիվությունների վրա լուծիչի բնույթի ազդեցության բացահայտումը:

5. Ֆոլատների (DHF, THF, 5-FTHF) ԴՆԹ-ի հետ կապման ձևերի քանակական բնութագրերի (կապման հաստատուն (*K*), կապման տեղերի թիվ (*n*)) որոշումը էլեկտրաքիմիական եղանակով:

6. Ֆոլատների (DHF, THF, 5-FTHF) ԴԼԹ-ն օքսիդացումային վնասումից պաշտպանելու հակաօքսիդիչային հատկությունների գնահատումը գել-էլեկտրաֆորեզի եղանակով:

Աշխատանքի կիրառական նշանակությունը

Հետազոտական ծրագրի շրջանակներում իրականացվող ուսումնասիրություններն արդիական են և տեսական ու գործնական հետաքրքրություն են ներկայացնում:

Ֆոլատների հակառադիկալային/հակաօքսիդիչային ակտիվությունների քանակական գնահատումը, ակտիվ ռեակցիոն կենտրոնների բացահայտումը, դրանց քանակական բնութագրիչների որոշումն անհրաժեշտ տեղեկություններ են ֆոլատների դեղաբանական ձևերի կատարելագործման, ֆոլատներով իրականացվող օրգանիզմի դիմադրողականության բարձրացման ու բուժական ստուգիչ և կանխարգելիչ թերապիաների արդյունավետության բարձրացման համար:

Աշխատանքի վերաբերյալ առկա են հետևյալ դիտողությունները

1. Էջ 17-ում բերված շղթայական ռեակցիաների պարզեցված սխեմայում պետք է նշել, որ այդ սխեմայում A՝ ռադիկալներն իրենց ռեակցիոնունակությամբ շատ են զիջում մյուս ռադիկալների ռեակցիոնունակություններին, որն էլ բերում է շղթայական ռեակցիայի արագության նվազման կամ խզման:
2. Տեսական հաշվարկները կատարվել են 25°C ջերմաստիճանում (որը սեղմագրում նշված չէ), իսկ գիտափորձերը՝ 37°C-ում, ցանկալի կլիներ, որ տեսական հաշվարկները նույապես կատարվեին 37°C-ում:
3. Նկար 4-ում նյութերի կոնցենտրացիաների չափման միավորները նշված են Մ-ով, SWV վոլտամպերոգրամների մոտ՝ մՎ-ով, սկանավորման հաճախականությունը՝ Հց-ով, իսկ քառակուսա-ալիքային ամպլիտուդան՝ մՎ-ով, ցանկալի կլիներ փակագծի մեջ կամ տեքստում այդ չափման միավորները պարզաբանվեին:

Նշված դիտողությունները չեն նվազեցնում ատենախոսության գիտական արժեքը և կիրառական նշանակությունը: Այն ավարտուն գիտահետազոտական աշխատանք է, կատարված է բարձր մակարդակով օգտագործելով ժամանակակից հետազոտական

