

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
ԱԿԱԴ. Լ. Ա. ՕՐԲԵԼԻ ԱՆՎԱՆ ՖԻԶԻՈԼՈԳԻԱՅԻ ԻՆՍՏԻՏՈՒՏ

НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ АРМЕНИЯ
ИНСТИТУТ ФИЗИОЛОГИИ ИМ. АКАД. Л. А. ОРБЕЛИ

L.A. ORBELI INSTITUTE OF PHYSIOLOGY,
NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, REPUBLIC OF ARMENIA

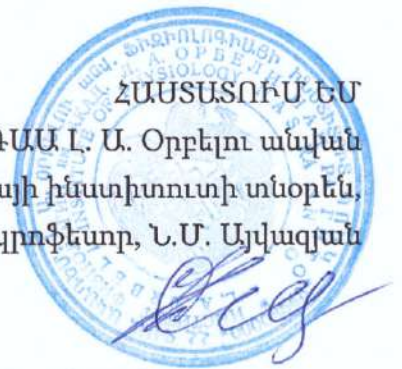
0028, Երևան, Օրբելի նրբ. փող. 22
0028, Ереван, ул. Орбели 22

Phone: (374 10) 272247
Fax: (374 10) 272247
e.mail: info@physiol.sci.am

Orbeli Bros. str. 22
Yerevan, 0028

2479-93
25.08.2026

ՀԱՍՏԱՏՈՒՄ ԵՄ
ՀՀ ԳԱԱ Լ. Ա. Օրբելու անվան
ֆիզիոլոգիայի ինստիտուտի տնօրեն,
կ.գ.դ, պրոֆեսոր, Ն.Մ. Այվազյան



ԱՌԱՋԱՏԱՐ ԿԱԶՄԱԿԵՐՊՈՒԹՅԱՆ ԿԱՐԾԻՔ

Ղամարյան Վիկտոր Սամվելի ատենախոսության վերաբերյալ

**«ԵՐԿՏԵՂԱԿԱԼ ՎԱԾ ՊԻՊԵՐԱԶԻՆՆԵՐԻ և ԴՐԱՆՑ ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ
ՓՈԽԱԶԴԵՑՈՒԹՅԱՆ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆԸ ԱԼՑՀԵՅՄԵՐԻ
ՀԻՎԱՆԴՈՒԹՅԱՆ ՊԱԹՈԳԵՆԵԶՈՒՄ ՆԵՐԳՐԱՎՎԱԾ ՈՐՈՇ**

ԹԻՐԱԽՆԵՐԻ ՀԵՏ» ներկայացված կենսաբանական գիտությունների թեկնածուի
գիտական աստիճանի հայցման համար, 03.00.02 – Կենսաֆիզիկա,
կենսաինֆորմատիկա մասնագիտությամբ

Հետազոտության արդիականությունը

Այցիեյմերի հիվանդությունը (ԱՀ) հանդիսանում է առավել տարածված և
սոցիալապես նշանակալի նեյրոդեգեներատիվ հիվանդություններից մեկը:
Պացիենտների թվի աճը, բարձր մահացությունը և զգալի սոցիալ-տնտեսական

ծախսերը պայմանավորում են ԱՀ-ի կանխարգելման և բուժման նոր արդյունավետ միջոցների որոնման անհրաժեշտությունը: Չնայած բազմամյա հետազոտություններին, գոյություն ունեցող դեղամիջոցները առավելապես ունենում են սիմպտոմատիկ ազդեցություն և չեն ապահովում նեյրոդեգեներատիվ գործընթացի էական դանդաղեցում:

ԱՀ պաթոգենեզի վերաբերյալ ժամանակակից պատկերացումները այն դիտարկում են որպես բազմագործոնային հիվանդություն, որի զարգացման գործում մասնակցում են ամիլոիդային և տաու-պաթոլոգիան, նեյրոբոլորոքումը, նեյրոմեդիատորային համակարգերի խանգարումները, օքսիդատիվ սթրեսը և ներքջային կալցիումական հոմեոստազի դիսբալանսը: Առավելապես մեկ պաթոլոգիական թիրախին ուղղված դեղամիջոցների սահմանափակ արդյունավետությունը հիմնավորում է բազմաթիրախային ցածրամոլեկուլային միացությունների մշակման անհրաժեշտությունը, որոնք ունակ են միաժամանակ ազդել պաթոլոգիական գործընթացի մի քանի օղակների վրա՝ նվազագույն կողմնակի ազդեցություններով:

Այս առումով հատուկ հետաքրքրություն է ներկայացնում պիպերազինի նոր ածանցյալների որոնումը և հետազոտությունը, որոնք օժտված են ԱՀ-ի պաթոգենեզում ներգրավված մոլեկուլային թիրախների նկատմամբ պոտենցիալ ակտիվությամբ: Հեռանկարային միացությունների ռացիոնալ ընտրության համար էական հնարավորություններ են ընձեռում ժամանակակից կենսաինֆորմատիկական և քեմոինֆորմատիկական մեթոդները, որոնք թույլ են տալիս կանխատեսել դրանց մոլեկուլային փոխազդեցությունները, կենսատրանսֆորմացիան և դեղաբանական հատկությունները: Այսպիսով, նոր միացությունների հետազոտման էքսպերիմենտալ և համակարգչային մոտեցումների համադրումը Ալցհեյմերի հիվանդության թերապիայի համար հեռանկարային միջոցների որոնման արդիական ուղղություն է:

Գիտական նորույթը

Աշխատանքում առաջին անգամ անցկացվել է N,N-երկտեղակալված պիպերազինների ուղղորդված սքրինինգ՝ որպես TRPC ընտանիքի անցուղիների պոտենցիալ մոդուլատորներ: Տարածական-էներգետիկական բնութագրերի

համալիրի, ինչպես նաև **QSAR/QSPR**-վերլուծության արդյունքների հիման վրա ընտրվել է 14 առավել հեռանկարային միացություններից բաղկացած խումբ:

TRPC6 անցուղի համար առաջին անգամ նույնականացվել է կապման ծայրամասային հատվածը և բացահայտվել են տվյալ թիրախի հետ հետազոտվող միացությունների փոխազդեցության կենսաֆիզիկական և ստերիկ առանձնահատկությունները՝ մոլեկուլային մոդելավորման տարբեր մեթոդների և ծրագրերի կիրառմամբ:

Առաջին անգամ կառուցվել է **TRPC7** տետրամերի լիաչափ եռաչափ մոլեկուլային մոդելը՝ արհեստական բանականության մեթոդներ կիրառող **AlphaFold3** հարթակի օգտագործմամբ:

Հետազոտության արդյունքում նույնականացվել է ազդեցության պոտենցիալ մուլտիթիրախային մեխանիզմով առաջատար-միացություն, որը համատեղում է սինապտոպրոտեկտորային հատկությունները խոլինոմիմետիկ ակտիվության հետ:

Առաջատար-միացության ֆարմակոֆորային մոդելի հիման վրա առաջին անգամ գեներացվել է նոր մոլեկուլային կառուցվածքների շարք, որոնք հետաքրքրություն են ներկայացնում հետագա սինթեզի և էքսպերիմենտալ հետազոտության համար:

Աշխատանքի գործնական նշանակությունը

Աշխատանքի գործնական նշանակությունը կայանում է Ալցհեյմերի հիվանդության թերապիայի համար պոտենցիալ սինապտոպրոտեկտորային հատկություններով նոր կենսաակտիվ միացությունների որոնման համալիր մոտեցման մշակման և կիրառման մեջ: Վիրտուալ սքրինինգի, **QSAR/QSPR**-ի, մոլեկուլային մոդելավորման, մեծ տվյալների վերլուծության և արհեստական բանականության տարրերի մեթոդների օգտագործումը թույլ է տվել բացահայտել հեռանկարային միացություններ, որոնք փոխազդում են TRPC-անցուղիների հետ, և առաջարկել նոր քիմիական կառուցվածքներ հետագա սինթեզի և էքսպերիմենտալ ուսումնասիրության համար:

Ստացված *in silico* արդյունքների էքսպերիմենտալ վերիֆիկացիան հիմք է ստեղծում միացությունների տարբեր դասերի համար թեստային ընտրանքների ձևավորման և սինապտոպրոտեկտոր ակտիվության կանխատեսիչ մոդելների մշակման համար:

Բացահայտված առաջատար-միացությունը, որն անցել է սինթեզի և in vitro ու in vivo հետազոտությունների փուլերը, գործնական հետաքրքրություն է ներկայացնում որպես համակցված ազդեցության մեխանիզմով պոտենցիալ դեղամիջոց: Աշխատանքի արդյունքները լրացուցիչ հաստատում են ստացել «Պիպերազինի ածանցյալի կիրառումը կալցիումական կարգավորման խանգարումների հետ կապված ալցհեյմերյան տիպի դեմենցիայի բուժման համար» արտոնագրի համատեղ հայտի տեսքով:

Մշակված մեթոդական մոտեցումները կարող են օգտագործվել գիտահետազոտական հաստատություններում, որոնք զբաղվում են կենսաֆիզիկայով, կենսաինֆորմատիկայով, բժշկական քիմիայով և դեղաբանությամբ, իսկ ստացված արդյունքները՝ ուսումնական գործընթացում համապատասխան պրոֆիլի մասնագետների պատրաստման ժամանակ:

ՎԻԿՏՈՐ ՍԱՄՎԵԼԻ ՂԱՍԱՐՅԱՆԻ ատենախոսական աշխատանքը բաղկացած է ներածությունից, երեք զլուխներից, վերջաբանից, եզրակացություններից և զրականության ցանկից, որը ներառում է 116 հղում: Ատենախոսությունը շարադրված է 116 էջում, ներառում է 10 նկար և 16 աղյուսակ, և 6 գրաֆիկ: Ատենախոսության նյութերը ներկայացվել են Հայ-Ռուսական Համալսարանի Կենսաճարտարագիտության, կենսաինֆորմատիկայի և մոլեկուլային կենսաբանության ամբիոնի գիտական սեմինարներին: Ատենախոսության թեմայով հրապարակվել է 7 աշխատանք, որտեղ 2 հոդվածում նա հանդիսանում է առաջին հեղինակ:

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ԱԿՆԱՐԿԸ կառուցված է բավականին տրամաբանորեն – դեղերի համակարգչային դիզայնի ժամանակակից մոտեցումների նկարագրությունից հետո, ներկայացված են Ալցհեյմերի հիվանդության (ԱՀ) պաթոգենեզը և հիմնական վարկածները. հիվանդության զարգացման Ամիլոիդային, Խոլիներգիկ և Կալցիումական վարկածները: Դիտարկված են տրանզիտոր ռեցեպտորային պոտենցիալի անցուղիները (կանոնական. TRPC6, TRPC3 և TRPC7), դրանց մասնակցությունը նեյրոդեգեներացիային, տարբեր TRPC-ների կառուցվածքաֆունկցիոնալ առանձնահատկությունները և կապը սինապտիկ պլաստիկության հետ: Վերլուծվում են ացետիլխոլինէսթերազների և բուտիրիլխոլինէսթերազների կառուցվածքային առանձնահատկությունները և դերը ԱՀ-ի ժամանակ: Մանրամասն

նկարագրված են պիպերազինները և դրանց ածանցյալները, ինչպես նաև դրանց դերը ԱՀ-ի դեմ պայքարում:

ՆՅՈՒԹԵՐ ԵՎ ՄԵԹՈԴՆԵՐ գլխում տրված է գործիքակազմի ընտրության հիմնավորումը դրված նպատակին հասնելու և խնդիրները լուծելու համար:

Հետազոտվող թիրախների մոլեկուլային մոդելների ընտրություն և վերիֆիկացիա, ինչպես նաև քիմիական տարածություն և գրադարանների ընտրություն: Նկարագրված են հսկիչ միացությունների և վիրտուալ սքրինինգի ընտրության սկզբունքները, QSAR և QSPR: Հետազոտվող համալիրների մոլեկուլային դինամիկան, մոլեկուլային դոքինգը և փոխազդեցությունների նախնական գնահատականը: Նկարագրված է TRPC7 տետրամերի հոմոլոգ մոդելավորման մեթոդը, ինչը ի դեպ, ինքնին շատ կարևոր ուղղություն է հետագա հետազոտությունների համար: Ստացված տվյալների համեմատական վերլուծություն և կլաստերավորում, կոնֆորմացիոն վերլուծություն և փոխազդեցության վիզուալիզացիա՝ կապման հաստատունի հաշվարկով: Նկարագրվում և հիմնավորվում են PharmaGist Սերվերի օգտագործումը որպես լիգանդների բազմակի ճկուն հավասարեցման գործիք և այլ տեխնիկական ռեսուրսներ:

ԱՐԴՅՈՒՆՔՆԵՐ ԵՎ ՔՆՆԱՐԿՈՒՄՆԵՐ, բերված աշխատանքում:

Հետազոտության իրականացման ընթացքում կատարվել են N, N-երկտեղակալված պիպերազինների վիրտուալ սքրինինգ և նմուշների ADMET պարամետրերի որոշում: Իրականացվել է TRPC7 տետրամերային ձևի հոմոլոգ մոդելավորում՝ AlphaFold 3-ի հիման վրա: Հետազոտվող համալիրների համար իրականացվել է մոլեկուլային դոքինգ և թոփ 14 առաջատար միացությունների կոնֆորմացիոն վերլուծություն TRPC6-ի հետ, ինչպես նաև TRPC6 մոնոմերի համար կապման էներգիաների վարիացիաների և կոռելյացիաների վերլուծություն: Մյուս կողմից, իրականացվել է AChE-ի և BuChE-ի մոլեկուլային դոքինգ և կոնֆորմացիոն վերլուծություն՝ թոփ 5 առաջատար միացությունների հետ համալիրում: Նույն թոփ 5 առաջատար միացությունների հետ կատարվել է մոլեկուլային դոքինգ TRPC7-ի հետ: Այս աշխատանքները շարունակվել են հետազոտվող համալիրների մոլեկուլային դինամիկայի դիտարկմամբ, այն է՝ թոփ 5-ի մոլեկուլային դինամիկան TRPC6 մոնոմերային ձևի և TRPC6, TRPC3 ու TRPC7 տետրամերային ձևի հետ առավել հետաքրքիր առաջատարի՝ միացություն 2-ի հետ: Ուսումնասիրվել է թոփ 5-ի

մոլեկուլային դինամիկան մոնոմերային ձևի AChE-ի և BuChE-ի հետ և ստեղծվել է ֆարմակոֆորը՝ թուփ 5 առաջատար միացությունների հիման վրա:

ԵԶՐԱԿԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ, որոնք բերված են ատենախոսական աշխատանքի ավարտին, համապատասխանում են ստացված տվյալների վերլուծության տրամաբանությանը:

Դիտողություններ և առաջարկություններ

Աշխատանքի ձևավորման մեջ նկատվել են վրիպակներ և մի շարք քերականական սխալներ, ինչը գործնական նշանակություն չի ներկայացնում հետազոտության գիտական արժեքի գնահատման հարցում:

ԵԶՐԱԿԱՑՈՒԹՅՈՒՆ

Ղամարյան Վիկտոր Սամվելի ատենախոսական աշխատանքը «Ալցհեյմերի հիվանդության պաթոգենեզի գործընթացում ներգրավված որոշ թիրախների հետ երկտեղակալված պիպերազինների և դրանց ածանցյալների փոխազդեցության հետազոտությունը» թեմայով՝ ներկայացված կենսաբանական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի հայցման համար, 03.00.02 – Կենսաֆիզիկա, կենսաինֆորմատիկա մասնագիտությամբ հանդիսանում է լիարժեք և ինքնուրույն կատարված գիտական աշխատանք: Ստացված արդյունքների գիտական նշանակությունը, հետազոտության նորույթը, գործնական արժեքը և աշխատանքի ձևավորման որակը համապատասխանում են ՀՀ ԲՈԿ-ի կողմից թեկնածուական ատենախոսություններին ներկայացվող պահանջներին, իսկ հեղինակն արժանի է կենսաբանական գիտությունների թեկնածուի աստիճանի շնորհմանը, 03.00.02 – Կենսաֆիզիկա, կենսաինֆորմատիկա մասնագիտությամբ:

Կարծիքը լսվել և հավանություն է ստացել Լ. Ա. Օրբելու անվան ֆիզիոլոգիայի
ինստիտուտի «Ֆիզիոլոգիապես ակտիվ նյութերի» լաբորատորիայի 2026թ-ի
օգոստոսի 18-ի թիվ 3-րդ նիստում:

Նիստին ներկա էին՝

լաբորատորիայի վարիչ՝ կ.գ.թ Ա. Վ. Ոսկանյանը,
ավագ գիտաշխատողներ՝ կ.գ.թ Ա. Ա. Դարբինյանը
կ.գ.թ Լ. Մ. Պարսեղյանը
դ.գ.թ Ա. Վ. Մողրովյանը
կրտսեր գիտաշխատող՝ Ս. Ս. Պողոսյանը

Լ. Ա. Օրբելու անվան ֆիզիոլոգիայի ինստիտուտի
«Ֆիզիոլոգիապես ակտիվ նյութերի»
լաբորատորիայի վարիչ, կ.գ.թ՝

Ա. Վ. Ոսկանյան

Լ. Ա. Օրբելու անվան ֆիզիոլոգիայի ինստիտուտի
գիտական քարտուղար, դոցենտ, կ.գ.թ՝

Ք. Ա. Ներզովա

