

«Հ Ա Ս Տ Ա Տ ՈՒՄ ԵՄ»

ՀԱՅ-ՌՈՒՍԱԿԱՆ ՍԼԱՎՈՆԱԿԱՆ

ՀԱՄԱԼՍԱՐԱՆԻ ԳԻՏԱԿԱՆ ԳԾՈՎ

ՊՐՈՌԵԿՏՈՐ

Պ. Ս. ԱՎԵՏԻՍՅԱՆ

«01» սեպտեմբերի 2023 թ.



ԱՌԱՋԱՏԱՐ ԿԱԶՄԱԿԵՐՊՈՒԹՅԱՆ ԿԱՐԾԻՔ

Հեղինե Իվանի Հակոբյանի «Կողմնային շղթայում չհազեցած և հետերոցիկլիկ խմբեր պարունակող էնանտիոմերապես հարստացված ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների ու պեպտիդների սինթեզ և հետազոտում» թեմայով ատենախոսական աշխատանքի վերաբերյալ, ներկայացված Բ. 00. 10 – «Կենսօրգանական քիմիա» մասնագիտությամբ քիմիական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի հայցման համար

Հեղինե Իվանի Հակոբյանի ատենախոսական աշխատանքը նվիրված է օպտիկապես ակտիվ ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների և պեպտիդների սինթեզին և դրանց կենսաբանական հատկությունների հետազոտմանը: Այն շարունակում և նոր եզրերից է բացահայտում ՀՀ ԳԱԱ ակադեմիկոս Ա.Ս. Սադյանի ղեկավարությամբ երկար տարիներ իրականացվող հետազոտությունների շարքը, նվիրված էնանտիոմերապես հարստացված ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների ու պեպտիդների սինթեզին և կենսաբանական ակտիվությանը: Մասնավորապես, Հեղինե Հակոբյանը սինթեզել է կողմնային շղթայում նոր տիպի չհազեցած և հետերոցիկլային խմբեր պարունակող էնանտիոմերապես հարստացված մի շարք ոչ սպիտակուցային ամինաթթուներ և դրանցից կազմված փոքր պեպտիդներ, իրականացրել է ստացված նյութերի որոշ կենսաբանական հատկությունների այդ թվում նաև ֆերմենտների ակտիվության նկատմամբ արգելակիչ ազդեցության, հակաբակտերիալ և հակասնկային ակտիվության ուսումնասիրություններ:

Ի սկզբանե նշենք, որ Հեղինե Հակոբյանի ատենախոսական աշխատանքը համապատասխանում է թեկնածուական թեզերին ներկայացվող բոլոր պահանջներին, քանի որ այն արդիական է, պարունակում է լուրջ գիտական նորույթներ և ձեռքբերումներ, կատարվել է մեթոդական բարձր մակարդակով, իսկ ստացված արդյունքների հավաստիությունը ապացուցված է ֆիզիկաքիմիական անալիզի ժամանակակից եղանակներով, զեկուցվել է տարբեր գիտական հարթակներում ու տպագրվել է միջազգային և տեղական գիտական ամսագրերում:

C α -ալկիլման, Սոնոգաշիրայի քրոս-համակցման և ազիդ-ալկինային ցիկլոմիացման ռեակցիաների իրականացման արդյունքում Հեդինե Հակոբյանին հաջողվել է սինթեզել կողմնային ռադիկալում տարաբնույթ տեղակալված հետերոցիկլային և չհագեցած խմբեր պարունակող օպտիկապես ակտիվ ոչ սպիտակուցային (S)- α -ամինաթթուներ և դրանց հենքի վրա կառուցված N-տրետրոթթթսիկարբոնիլ (Boc) և N-9-ֆլուորենիլմեթթթսիկարբոնիլ (Fmoc) պաշտպանված դիպեպտիդներ, հետազոտել դրանց ստացման վրա ազդող գործոնները, և իրականացնել սինթեզված նոր մոլեկուլների կենսաբանական ակտիվության *in silico* և *in vitro* հետազոտում:

Աշխատանքի հիմնական գիտական նորույթը կայանում է նրանում, որ կիրառելով սինթեզի ժամանակակից եղանակները, այդ թվում բենզիլպրոպիլամինոբենզոֆենոն (BPB) քիրալային օժանդակ ռեագենտի և գլիցին, ալանին, α -պրոպարգիլալանին ամինաթթուների Շիֆի հիմքերի հետ Ni²⁺ իոնի հարթ-քառակուսային կոմպլեքսները, ինչպես նաև Սոնոգաշիրայի քրոս-համակցման և քլիք-համակցման ռեակցիաների մեթոդաբանությունները, սինթեզվել և հետազոտվել են գրականության մեջ չնկարագրված կողմնային շղթայում տարաբնույթ տեղակալված չհագեցած և հետերոցիկլային խմբեր պարունակող էնանտիոմերապես հարստացված (S)- α -ամինաթթուներ:

Ակտիվացված էսթերների մեթոդի կիրառմամբ ստացվել են գրականության մեջ չնկարագրված տարբեր հետերոցիկլային և չհագեցած տեղակալիչներով (S)- α -ամինաթթուներ պարունակող նոր դիպեպտիդներ:

Անկասկած Հեդինե Հակոբյանի հաջողությունների թվին կարելի է դասել նաև այն, որ սինթեզված նոր միացությունների կենսաբանական հատկությունների հետազոտման արդյունքում նա բացահայտել է, որ տետրահիդրոբենզոթիոֆենային օղակ պարունակող ոչ սպիտակուցային ամինաթթուներն ու պեպտիդները ճնշում են փորձարկված պայմանական ախտածին մանրէների աճը, իսկ թիագոլային և տրիագոլային օղակ պարունակող արգասիքները օժտված են բարձր հակասնկային ակտիվությամբ: Ատենախոսի հետազոտությունների արդյունքում բացահայտվել է կողմնային շղթայում չհագեցած եռակի կապ պարունակող ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների և պեպտիդների արգելակիչ ազդեցությունը կոլագենազ ֆերմենտի ակտիվության վրա:

Հեդինե Հակոբյանի ատենախոսության թեման արդիական է, քանի որ բնական քիրալային մետաբոլիտների սինթետիկ նմանակները, այդ թվում նաև օպտիկապես ակտիվ ոչ սպիտակուցային α - և β -ամինաթթուները և դրանցից

կազմված կարճ պեպտիդները և N-պաշտպանված նմանակները, այսօր կարևոր տեղ են զբաղեցնում դեղագործության, բժշկագիտության, մանրէաբանության և այլ բնագավառներում: Ապացուցված է նաև, որ որոշ հայտնի հակավիրուսային, հակաքաղցկեղային, հակահիպերտենզիվ դեղապատրաստուկների դեղաբանորեն ակտիվ ազդեցությունը ոչ սպիտակուցային ամինաթթուներն են կամ դրանից կազմված պեպտիդները:

Հեղինե Հակոբյանի հեղինակային ձեռքբերումների թվին կարելի է դասել գլիցինի և (S)-BPB քիրալային օժանդակ ռեագենտի Շիֆի հիմքի նիկելային կոմպլեքսի ամինաթթվային մնացորդի C α -ալկիլման ռեակցիան տարաբնույթ նոր հետերոցիկլային տեղակալված ալկիլհալոգենիդներով, ինչպես նաև β դիրքում հետերոցիկլային տեղակալված (S)- α -ալանինի էնանտիոմերապես հարստացված նոր նմանակների ստացումը, (S)- α -պրոպարգիլալանինի կոմպլեքսի ամինաթթվային մնացորդի ծայրային ալկինային խմբի փոխազդեցությունը բրոմբենզոլների հետ ըստ Սոնոգաշիրայի քրոս-համակցման ռեակցիայի: Հեղինակը ապացուցել է, որ չտեղակալված բրոմբենզոլի դեպքում ռեակցիայի ելքը առավելագույնն է և այն նվազում է էլեկտրոնասակցեպտոր տեղակալիչներ ներմուծելիս:

Մինթեզվել են կողմնային հատվածում ացետիլենային կամրջակով կապակցված մի շարք տեղակալիչներով արոմատիկ օղակ պարունակող էնանտիոմերապես մաքուր α -տեղակալված (S)- α -ալանինի նմանակներ: Ստացվել են նաև կողմնային ռադիկալում տարբեր տեղակալիչներով 1,2,3-տրիագոլային օղակ պարունակող էնանտիոմերապես մաքուր α -տեղակալված (S)- α -ալանինի ածանցյալներ:

Առանձին հիշատակման է արժանի α, α -երկտեղակալված ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների հենքի վրա դիպեպտիդների սինթեզի համար մշակված NH₂ խմբի պաշտպանման արդյունավետ եղանակը:

Հեղինե Հակոբյանի հետազոտությունների արդյունքում`

- իրականացվել են α -դիրքում պրոպարգիլային և տրիագոլային խմբեր պարունակող էնանտիոմերապես մաքուր (S)- α -ամինաթթուների ներառմամբ դիպեպտիդների սինթեզի ռեակցիաները` աստիճանական պեպտիդային սինթեզի ակտիվացված էսթերների մեթոդի կիրառմամբ:
- ստացվել են α -դիրքում պրոպարգիլային և տրիագոլային խմբեր պարունակող գլիցինի N-Fmoc պաշտպանված դիպեպտիդներ:
- սինթեզվել են հետերոցիկլային տեղակալիչներ պարունակող էնանտիոմերապես մաքուր (S)- α -ամինաթթուների ներառմամբ N-Boc պաշտպանված դիպեպտիդներ:

- *in vitro* հետազոտվել են չհագեցած ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների և դրանցից կազմված դիպեպտիդների կենսաբանական հատկությունները:

Հեղինե Հակոբյանի ատենախոսության կարևոր առանձնահատկություններից է դրա կիրառական նշանակությունը: Բացահայտվել է, որ սինթեզված որոշ հետերոցիկլային ոչ սպիտակուցային ամինաթթուները և դրանցից կազմված պեպտիդները օժտված են մանրէների և սնկերի աճը ճնշող ունակությամբ և հետագայում կարող են կիրառվել որպես հակաբակտերիալ և հակասնկային պատրաստուկների բաղադրիչներ: Իսկ կոլագենազի ակտիվությունը արգելակող չհագեցած կապ պարունակող ոչ սպիտակուցային ամինաթթուներն ու դրանցից կազմված պեպտիդները կարող են տեղ գտնել մի շարք հիվանդությունների (ոնմատոդ արթրիտ, պարոդոնտիտ և այլն) դեմ կիրառվող դեղապատրաստուկների կազմում:

Ներկայացված ատենախոսական աշխատանքում հեղինակը՝ Հեղինե Հակոբյանը հաստատել է սինթետիկ-քիմիկոսի իր բարձր մասնագիտական որակները՝ սինթեզելով և առանձնացնելով օպտիկապես ակտիվ 19 նոր ամինաթթուներ և 8 նոր դիպեպտիդներ, որոնք կարող են կիրառություն գտնել պեպտիդային և այլ կառուցվածքի դեղապատրաստուկների արտադրական գործընթացներում:

Հ. Հակոբյանի ատենախոսական աշխատանքը գրված է հայերեն լեզվով, շարադրված է համակարգչային շարվածքով 141 էջի վրա և կազմված է ներածությունից (7 էջ), գրական ակնարկից (40 էջ), արդյունքների քննարկումից (41 էջ), փորձնական մասից (27 էջ), եզրակացություններից (2 էջ) և 200 հղում պարունակող գրականության ցանկից: Այն շարադրված է գրագետ և իր ծավալով ու կառուցվածքով լիովին համապատասխանում է ԲՈԿ-ի պահանջներին:

Ատենախոսական աշխատանքի արդյունքներն ամփոփված են 5 կետից բաղկացած եզրակացություններում, որոնք արտացոլում են աշխատանքում ստացված հիմնական գիտական և գործնական արդյունքները: Ատենախոսության սեղմագիրը և հրատարակված աշխատանքները լիովին բացահայտում են ատենախոսության հիմնական բովանդակությունը:

Ինչպես և ցանկացած ատենախոսության մեջ Հեղինե Հակոբյանի աշխատանքում նույնպես նկատվել են որոշ բացթողումներ որոնք, մեր կարծիքով, չեն կարող ազդել ողջ աշխատանքի բարձր գնահատականի վրա:

1) Ատենախոսության վերնագիրը կարելի էր հստակեցնել, քանի որ այն ունի չափազանց ընդհանուր բնույթ և չի արտացոլում օբյեկտ հանդիսացող

ամինաթթուների տեսակները: Նույնը վերաբերվում է նաև «Գրական ակնարկ» բաժնի վերնագրին, որտեղ անհրաժեշտ էր ավելացնել նաև «սինթեզի հիմնական եղանակները» արտահայտությունը, քանի որ ակնարկի զգալի մասը նվիրված է սինթետիկ եղանակների քննարկմանը:

2) Որպես դիտողություն ստիպված ենք նշել նաև այն, որ հղումների ցանկում 200 աշխատանքներից 110-ից ավելին տպագրվել են 2000-ական թվականներից առաջ:

3) «Օգտագործված գրականություն» բաժնում հեղինակը ոչ միշտ է բերում հոդվածի վերջին էջերը, օրինակ՝ հղում 33, 36, 54, 182:

4) Ուրախությամբ նշենք, որ ատենախոսության մեջ և սեղմագրում գրեթե բացակայում են վրիպակները: Որպես նկատված բացառություններ բերենք միայն այն, որ ատենախոսության (էջ 11) և սեղմագրի (էջ 7) ընդհանուր բաժնում նշված հղումների թիվը (199) չի համընկնում ցանկում բերված աշխատանքների թվի հետ (200), ինչպես նաև այն, որ հեղինակը կիրառում է անհաջող եզրույթներ՝ «ֆրագմենտ» բառը (էջեր՝ 18, 34, 44), որը կարելի էր փոխարինել «հատված» բառով և «հետերոցիկլ» եզրույթը՝ «հետերոցիկլային» արտահայտության փոխարեն:

Չնայած նշված դիտողությունների Հ. Հակոբյանի ատենախոսությունը ներկայացնում է տեսական և գործնական մեծ հետաքրքրություն և, անկասկած, զգալի ներդրում է օպտիկապես ակտիվ ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների քիմիայում: Ստացված արդյունքները կարող են օգտագործվել «ամինաթթուներ» թեմայի դասընթացում ԵՊՀ-ում և Երևանի Մ. Հերացու անվ. բժշկական համալսարանում:

Վերը շարադրածի հիման վրա և հաշվի առնելով ստացված արդյունքների գիտական և գործնական նշանակությունը, կարելի է եզրակացնել, որ Հակոբյանի ատենախոսությունն իր ծավալով և բովանդակությամբ լիովին համապատասխանում է ՀՀ ԲՈԿ-ի կողմից թեկնածուական ատենախոսություններին ներկայացվող պահանջներին, իսկ հայցորդ Հեղինե Իվանի Հակոբյանն արժանի է Բ.00.10 – «Կենսօրգանական 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 (նիստ թիվ 13, առ 29.08. 2023 թ), որին ելույթով հանդես եկավ Հեղինե Հակոբյանը: Նիստին ներկա էին խորհրդի անդամներ՝ ՀՀ ԳԱԱ թղթակից անդամ, ք.գ.դ., պրոֆ. Գ.Հ. Դանագուլյանը (նախագահ), ք.գ.դ., պրոֆ. Ա.Փ. Ենգոյանը, ք.գ.թ. Ա.Մ. Գրիգորյանը, ք.գ.դ., պրոֆ. Կ.Ս. Մարգարյանը, ք.գ.թ. Դարբինյանը, ք.գ.թ. Գ.Վ. Կիրակոսյանը, ք.գ.թ. Հ. Մելքոնյանը, քարտուղար Ա. Ահարոնյանը:

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

Ելույթ ունեցան՝ Գ. Դանագուլյանը, Ա. Ենգոյանը, Ա. Գրիգորյանը, Գ. Կիրակոսյանը, որոնք բարձր գնահատեցին Հ. Հակոբյանի կատարած աշխատանքը և նշեցին, որ այն լիովին համապատասխանում է ԲՈԿ-ի պահանջներին, իսկ հայցորդը՝ Հեղինե Իվանի Հակոբյանն արժանի է՝ քիմիական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի շնորմանը Բ. 00.10 - «Կենսօրգանական քիմիա» մասնագիտությամբ:

ՀՌՀ Կենսաբժշկության և դեղագործության ինստիտուտի
փոխտնօրեն, ՀՀ ԳԱԱ թղթակից անդամ,
բ.գ.դ., պրոֆեսոր՝

Գ.Հ. Դանագուլյան

ՀՌՀ Կենսաբժշկության և դեղագործության ինստիտուտի
Ընդհանուր և դեղագործական քիմիայի ամբիոնի վարիչ,
բ.գ.թ., դոցենտ՝

Ա.Ս. Գրիգորյան

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

Հայ-Ռուսական համալսարանի
գիտ. քարտուղար՝ բ.գ.թ., դոցենտ



Կասաբարովա Ռ.Ս.

01 սեպտեմբերի 2023 թ.