

ՊԱՇՏՈՆԱԿԱՆ ԸՆԴԴԻՄԱԽՈՍԻ ԿԱՐԾԻՔ

Սեդա Վիկտորի Մարությանի՝ «Նյութափոխանակային փոփոխությունները և ԴՆԹ-ի կառուցվածքային վնասվածքները ռենտգենյան ճառագայթահարման ենթարկված *Candida guilliermondii* NP-4 խմորասնկերում» ատենախոսության վերաբերյալ՝ ներկայացված Գ.00.04 «Կենսաքիմիա» մասնագիտությամբ կենսաբանական գիտությունների դոկտորի գիտական աստիճանի հայցման համար

Ռենտգենյան ճառագայթների ազդեցությամբ զարգացող փոփոխությունների մոլեկուլային կենսաքիմիական մեխանիզմների պարզաբանումը եղել և մնում է ճառագայթային հիվանդությունների զարգացման առաջնային լուծում պահանջող հիմնախնդիրներից մեկը: Դրա հետ կապված՝ Սեդա Վիկտորի Մարությանի «Նյութափոխանակային փոփոխությունները և ԴՆԹ-ի կառուցվածքային վնասվածքները ռենտգենյան ճառագայթահարման ենթարկված *Candida guilliermondii* NP-4 խմորասնկերում» թեմայով ատենախոսությունը միանգամայն արդիական է:

Գիտնականների ճնշող մեծամասնության կարծիքով ներկայումս ճառագայթային կենսաքիմիայի զարգացումը կապված է ոչ այնքան կենդանի օրգանիզմների վրա ճառագայթային գործոնի ազդեցության ուսումնասիրման, որքան կենդանի օրգանիզմներին ճառագայթումից պաշտպանելու, ճառագայթահարման բացասական հետևանքները կանխարգելելու կամ չեզոքացնելու կենսաքիմիական միջոցառումների մշակման հետ: Մասնավորապես, կարևորվում են հատկապես հակաճառագայթային պայքարի միջոցառումների զարգացման հիմնախնդիրները: Հաստատված է, որ բջիջներում ընթացող բարդ ֆերմենտային գործընթացների կարգավորման կանոնավորման ճանապարհով ապահովվում է նյութափոխանակության նորմալ ընթացքն օրգանիզմում: Կենդանի բջիջներում ակտիվանում են տարբեր գեներ, որոնք իրենց հերթին հանգեցնում են նոր սպիտակուցների սինթեզի և, ի վերջո, կենսաքիմիական նոր մեխանիզմների գործարկման: Խանգարված

նյութափոխանակային գործընթացների մոլեկուլային մեխանիզմների պարզաբանումը խիստ կարևոր է կենդանի օրգանիզմների համար հակաճառագայթային պայքարի առավել արդյունավետ մեթոդներ մշակելու համար: Անկասկած, ցանկացած մոլեկուլային-կենսաքիմիական հետազոտություն, որը վերաբերում է ճառագայթման կենսաքիմիական ազդեցության մոլեկուլային մեխանիզմներին, միանգամայն արդիական է և կարող է ունենալ ինչպես տեսական, այնպես էլ գործնական մեծ նշանակություն:

Ռենտգենյան ճառագայթման ազդեցությամբ տեղի ունեցող նյութափոխանակային գործընթացների խանգարման մոլեկուլային-կենսաքիմիական մեխանիզմների պարզաբանման նպատակով հեղինակը արդարացիորեն ընտրել է էուկարիոտ օրգանիզմների համար նպատակահարմար մոդել՝ կապված այն փաստի հետ, որ խմորասնկերն իրենց կառուցվածքով, ժառանգական նյութով և նյութափոխանակային գործընթացներով շատ նման են բարձրակարգ էուկարիոտներին, և ատենախոսի կողմից ստացված տվյալները ինչ-որ չափով կարող են պարզաբանել նաև բարձրակարգ էուկարիոտների վրա իոնացնող ճառագայթման հնարավոր ազդեցությունների մեխանիզմները:

Հատկանշական է, որ ատենախոսի կողմից պաշտպանության են ներկայացվել մի շարք հիմնադրույթներ, որոնք ունեն ինչպես կարևոր տեսական, այնպես էլ գործնական նշանակություն:

Հաստատվել է, որ ռենտգենյան ճառագայթման ազդեցությամբ խմորասնկերի կենսական ցիկլում տեղի է ունենում առաջին փուլի՝ լատենտ փուլի 2-ժամյա դադար, որը կարող է ուղեկցվել միտոզի ուշացումով: Դրա հետ կապված՝ հաջորդ փուլում տեղի է ունենում դանդաղեցման գործընթաց, որի ընթացքում, հավանաբար, խմորասնկերը հասցնում են վերականգնել ճառագայթային վնասվածքները և վերսկսել բաժանման գործընթացը: Ռենտգենյան ճառագայթման ենթարկված տվյալ խմորասնկերի պոպուլյացիայում ի հայտ են գալիս թելանման և հսկա ձևեր, փոփոխություններ են դրսևորվում նրանց ենթաբջջային կառուցվածքների բաղադրության մեջ, մեծանում է

օրթոֆոսֆորական թթվի գծային պոլիմերի՝ վոլյուտինի քանակությունը: Հետճառագայթային վերականգնման ընթացքում տվյալ խմորասնկերում տեղի է ունենում նաև ներքին բջջային կառուցվածքների վերականգնում, վոլյուտինի տեղափոխում ցիտոպլազմա: Վոլյուտինի տարածումը բջջի ցիտոպլազմայում վկայում է այն մասին, որ ինտենսիվանում են էներգետիկ գործընթացները:

Ռենտգենյան ճառագայթման ենթարկված խմորասնկերի ԴՆԹ-ն էթիդիումի բրոմիդով կիսահագեցման արագությունը չճառագայթված խմորասնկերի ԴՆԹ-ի համեմատությամբ զգալիորեն մեծանում է, որն ամենայն հավանականությամբ վկայում է ԴՆԹ-ի երկրորդային կառուցվածքում վնասվածքների առկայության մասին: Արդյունքում վերականգնված խմորասնկերի ԴՆԹ-ում նշված վնասվածքների թիվն ավելանում է:

Հետազոտվող խմորասնկերի մոտ հետճառագայթային վերականգնումից հետո ԴՆԹ-ի էլեկտրոֆորեզրամմայում, ի տարբերություն չճառագայթահարված և ռենտգենյան ճառագայթման ենթարկված խմորասնկերի ԴՆԹ-ի, (բացի բարձրամոլեկուլային ֆրակցիայից), ի հայտ են գալիս համեմատաբար մեծ շարժունակությամբ ևս երեք շերտեր՝ ցածրամոլեկուլային ֆրակցիաներ և ԴՆԹ-ի բեկորներ, որոնք հեղինակի կարծիքով ԴՆԹ-ի կառուցվածքի փոփոխությունների արդյունք են: Այդ պայմաններում հետազոտվող խմորասնկերի ԴՆԹ-ի հալման ջերմաստիճանը չճառագայթահարված խմորասնկերի համեմատությամբ նկատելիորեն բարձրանում է, իսկ հալման միջակայքը, ընդհակառակը, փոքրանում: Վերջինս վկայում է ԴՆԹ-ի ներմոլեկուլային, միջմոլեկուլային ԴՆԹ-ԴՆԹ և ԴՆԹ-սպիտակուց կապերի ձևավորման մասին:

Ճառագայթահարված խմորասնկերում դանդաղում են նաև նուկլեոտիդների դեզամինացման գործընթացները, որն իր հերթին վկայում է նյութափոխանակության ճնշման մասին: Հատկանշական է, որ ճառագայթահարված և վերականգնված խմորասնկերում նուկլեոզիդների և նուկլեոտիդների յուրացումը դանդաղում է,



հավանաբար նրանք ընդգրկվում են նյութափոխանակային գործընթացներում՝ համալրելով ԴՆԹ-ի կենսասինթեզի ուղիները:

Հիդրոլիզի գործընթացների ուսումնասիրության ճանապարհով հաստատված է, որ որպես էներգիայի այլընտրանքային աղբյուրներ սկսում են օգտագործվել բջջային մյուս պոլիֆոսֆատ-նուկլեոտիդները, մասնավորապես՝ ԱԿՖ-ը, ԳԵՖ-ը, ԳԿՖ-ը:

ԱԵՖ-ազ ֆերմենտի ակտիվության բարձրացումը հանգեցնում է բջջում ԱԵՖ-ի մակարդակի բարձրացման:

Պուրինային հիմքերի և դրանց ածանցյալների առկայությունը կենսաբանական հեղուկներում և բջիջներում կարող է ախտաբանական պրոցեսների հայտնաբերման կենսաքիմիական ցուցանիշ հանդիսանալ: Այդ պայմաններում պուրինային փոխանակության ֆերմենտների փոփոխությունները կարող են հիվանդությունների զարգացման բարդությունների պատճառ դառնալ: Նման պատկեր կարող է դիտվել, օրինակ, համակցված իմունային անբավարարության համախտանիշի, Լեշ-Նիհանի սինդրոմի ժամանակ: Հայտնի է, որ ախտորոշման նպատակով գործնական բժշկության մեջ կիրառվում է որոշ ֆերմենտների որոշումը, մասնավորապես՝ ադենոզինդեզամինազի, գուանոզինդեզամինազի ուսումնասիրությունը: Վերջիններիս ակտիվության բացահայտումը ռենտգենյան ճառագայթահարման ժամանակ դիտվում է որպես ախտաբանական պրոցեսների զարգացման մարկերներ:

Ս.Մարությանի ատենախոսական աշխատանքի կառուցվածքը լիովին համապատասխանում է ԲՈԿ-ի կողմից ներկայացվող պահանջներին, որում հստակ ձևակերպված են հետյալ բաժինները՝ թեմայի արդիականությունը, նպատակը, խնդիրները, տեսական և գործնական նշանակությունը:

Գրական ակնարկում շարադրված են թեմային վերաբերող վերջին երկու տասնամյակների գրականության տվյալները, որոնք պատշաճ խորությամբ քննարկված են: Մանրամասնորեն քննարկված են, մասնավորապես, խմորասնկերի կառուցվածքի, կենսագործունեության և վերապրման հարցերը, մեծ տեղ է հատկացված ԴՆԹ-ի կառուցվածքային վնասվածքների և դրանց վերականգնման մեխանիզմների

քննարկմանը: Մանրամասն քննարկվել են նաև պուրինային և պիրիմիդինային միացությունների սինթեզի և կատարովիզմի ուղիների մեխանիզմները:

Փորձարարական աշխատանքների արդյունքների բաժնում ներկայացված են սեփական հետազոտությունների արդյունքները, նրանց վերլուծությունը:

Հետազոտությունների մեթոդների բաժնում հստակ ներկայացված են օգտագործված փորձարարական մեթոդները:

Տեսական դրույթները և հետազոտության արդյունքները ներկայացված են 12 աղյուսակների, 47 գծագրերի և 51 նկարների ձևով:

Ատենախոսության մեջ օգտագործված են ժամանակակից, բարձր ճշգրտության մեթոդներ՝ ֆյուրեսցենտային վերլուծություն, էլեկտրոնային մանրադիտակային մեթոդ, սպեկտրոֆոտոմետրիա, ուլտրացենտրիֆուգում, բջջապատի ֆերմենտային քայքայման և այլ մեթոդներ:

Ստացված տվյալները ժամանակակից մեթոդներով ենթարկվել են վիճակագրական մշակման: Ստացված տվյալների հավաստիությունը կասկած չի հարուցում:

Ամփոփման մեջ մանրամասն քննարկված են ստացված տվյալները, բերված են սխեմաներ, որոնք ներկայացնում են ճառագայթահարման և վերականգնման ընթացքում խմորասնկային բջիջներում ընթացող պրոցեսների հնարավոր մոլեկուլային մեխանիզմները՝ դրանով իսկ ամրապնդելով ստացված սեփական փորձարարական տվյալների հավաստիությունը:

Գրականության ցանկում ներկայացված են 291 գիտական հղումներ, որոնք հիմնականում ներառում են արտասահմանյան գրականության տվյալները:

Ատենախոսության սեղմագիրը լիովին համապատասխանում է ատենախոսությանը և ընդգրկում է վերջինիս հիմնական դրույթները: Հրատարակված աշխատանքները համապատասխանում են հետազոտության թեմային և լիովին ներկայացված են ատենախոսության մեջ:

1. Անհրաժեշտ են համարում ընդգծել, որ գրախոսվող աշխատանքում կան որոշ թերություններ, բացթողումներ և վրիպումներ, որոնց վրա հրավիրված է հայցորդի ուշադրությունը:
2. Գրական ակնարկում բերված են նկարներ, որոնց մի մասը՝ նկ. 1-4, 6, 8 և 14, դասագրքային են և ցանկալի էր չընդգրկել, քանի որ տվյալ գրական ակնարկում համապատասխան դրույթները մանրամասն նկարագրված են:
3. Արդյունքների քննարկման բաժնում նկ.27-ում ներկայացված է մահացության կորը կիսալոգարիթմական մասշտաբով, սակայն աջ առանցքի անվան մեկնաբանությունը նշված է սիմվոլներով, իսկ նրա մեկնաբանությունը նկարի անվանման մեջ բացակայում է:
4. Հետաքրքիր է լսել եզրակացության 7-րդ կետում նշված “ԴՆԹ-ի մեծ շարժունակությամբ օժտված 3 շերտերի ի հայտ գալու” մասին փաստի հայցորդի մեկնաբանությունը:
5. ԴՆԹ-ի ֆյուորեացենցիայի վերաբերյալ տվյալները բերված են և՛ գրաֆիկի, և՛ աղյուսակի ձևով (նկ.44 և աղ.3): Կարելի էր բավարարվել նրանցից միայն մեկով:
6. Ինչո՞վ է պայմանավորված հետազոտությունների համար էթիդիումի բրոմիդի ընտրությունը:
7. Խմորասնկերի աճի փուլերի 2-ժամյա ուշացման հիման վրա (գիտական նորույթը, կետ 1) եզրակացություն է արվել, որ խմորասնկերի պոպուլյացիայում դիտվում է միտոզի ուշացում կամ G<sub>2</sub>-բլոկ: Կուզենայի իմանալ, թե արդյո՞ք աճի դինամիկայի տվյալները լիովին բավարարում են նման եզրակացություն անելու համար:
8. Մեր կարծիքով թեմային վերաբերող որոշ աշխատանքների վրա հղումներ չի արված: Օրինակ, իմ անմիջական ղեկավարությամբ պաշտպանվել են մոտ 10 թեկնածուական թեզեր, որոնք վերաբերում են ճառագայթային հիվանդության ժամանակ կենսաթաղանթների կառուցվածքային և ֆունկցիոնալ հատկանիշների ուսումնասիրությանը, այդ թվում՝ ֆոսֆոինոզիտիդային ազդանշանային



համակարգի փոփոխություններին նորմայում և ախտաբանության ժամանակ, որոնք չեն ընդգրկված հղումների ցանկում:

- 9. Որքան ինձ հայտնի է, հղումներում պետք է նշվի հեղինակի անվան և հայրանվան սկզբնատառերը, որոշ դեպքերում 3 հեղինակ և այլն: Հայցորդի մոտ հղումներում այդ սկզբունքը պահպանված չէ:
- 10. Որոշ սեփական հետազոտությունների արդյունքներում, տես օրինակ՝ աղյուսակ 2-10, փորձերի քանակը ընդամենը 5 է (n=5), որը տվյալների վիճակագրական հավաստիության կասկած կարող է առաջացնել: Կուզենայի լսել հայցորդի կարծիքը:
- 11. Անկասկած այս շատ հետաքրքիր ոլորտի հետազոտությունները շարունակական են: Կուզենայի ընդգծել, որ տվյալ ատենախոսության արժեքն ավելի բարձր կլիներ, եթե հեղինակն ունենար նաև համեմատական տվյալներ այլ խմորասնկերի վրա:

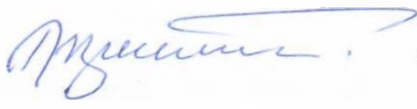
Ելնելով վերոհիշյալից՝ կարող ենք ընդգծել, որ նշված դիտողությունները, բացթողումները և վրիպումները սկզբունքային չեն և չեն նսեմացնում ներկայացվող ատենախոսության բարձր արժեքը:

Գտնում եմ, որ Սեդա Վիկտորի Մարությանի «Նյութափոխանակային փոփոխությունները և ԴՆԹ-ի կառուցվածքային վնասվածքները ռենտգենյան ճառագայթահարման ենթարկված *Candida guilliermondii* NP-4 խմորասնկերում» թեմայով ատենախոսական աշխատանքը ներկայացնում է գիտական մեծ հետաքրքրություն, այն հարստացնում է գրականության ոլորտում վերջին երկու տասնամյակներում կատարված ուսումնասիրությունների արդյունքները իննացնող ճառագայթման պայմաններում և հետճառագայթային վերականգնման շրջանում խմորասնկային բջիջների վերապրման պաշտպանական մեխանիզմների վերաբերյալ:

Աշխատանքն ունի նաև կիրառական նշանակություն, ստացված տվյալները կարող են օգտակար լինել ինչպես ճառագայթումից պաշտպանական միջոցների, այնպես էլ՝ բուժական եղանակների մշակման նպատակով, կարող են օգտագործվել տարբեր սթրեսային գործոնների նկատմամբ բջիջների կայունության բարձրացման արդյունավետ միջոցների մշակման ժամանակ:

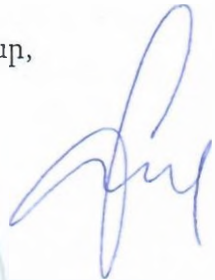
Այսպիսով, քննարկվող աշխատանքն իր ծավալով, գիտական նորությամբ, տեսական և գործնական նշանակությամբ լիովին համապատասխանում է դոկտորական ատենախոսությանը ՀՀ ԲՈԿ-ի կողմից ներկայացվող պահանջներին և հեղինակը՝ Ս.Վ.Մարությանն այդ ոլորտում ունեցած բարձր գիտելիքներով միանգամայն արժանի է Գ.00.04 «Կենսաքիմիա» մասնագիտությամբ կենսաբանական գիտությունների դոկտորի գիտական աստիճանի շնորհմանը:

Պաշտոնական ընդդիմախոս՝  
կենսաբանական գիտությունների  
դոկտոր, պրոֆեսոր

 Պ.Ա.Ղազարյան

Պրոֆեսոր Ղազարյանի ստորագրության իսկությունը հաստատում եմ:

Պրոֆեսոր Ռ.Հ.Յոյանի անվան  
Արյունաբանական կենտրոնի գիտքարտուղար,  
կենս, գիտ. թեկնածու  
21.04.2022թ.

 Լ.Ս.Սահակյան

