

Պ Ա Շ Տ Ո Ն Ա Կ Ա Ն Ը Ն Դ Դ Ի Մ Ա Խ Ո Ս Ի

Կ Ա Ր Ծ Ի Ք

Բելլա Գազիկի Բաբայանի «*Pseudomonas, Stenotrophomonas, Xanthomonas* որոշ տեսակների մանրէների բազմակայունության ուսումնասիրումը և դրա հաղթահարումը L-գինեթթվի սինթետիկ ածանցյալներով» թեմայով Գ.00.07 - «Միկրոբիոլոգիա. կենսատեխնոլոգիա» մասնագիտությամբ կենսաբանական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի հայցման ներկայացված ատենախոսության վերաբերյալ

Հակաբիոտիկների նկատմամբ ախտածին մանրէների հարաճուն բազմակայունությունը համաշխարհային առողջապահության, անասնաբուժության և գյուղատնտեսության առջև ծառայած լրջագույն հիմնախնդիրներից է: *Stenotrophomonas, Xanthomonas* և հատկապես կենսաթաղանթներ առաջացնելու ունակ *Pseudomonas* ցեղի ներկայացուցիչները դասվում են մարդկանց, կենդանիների և բույսերի առավել վտանգավոր ախտածինների շարքին, որոնք բազմակայունություն են դրսևորում տարատեսակ հակաբիոտիկների նկատմամբ: Մանրէների բազմակայունության մեխանիզմները տարբեր են և դրանցում վերոնշյալ մանրէների գենոմում տարածված շարժուն գենետիկական տարրերը ունեն ուրույն դեր հակաբիոտիկների նկատմամբ կայուն ախտածին ձևերի առաջացման գործընթացում: Այս հիմնախնդրի հաղթահարման ներկայումս ընդունված մարտավարություններից է քիմիապես մոդիֆիկացված բուսական ծագման հակամանրէային ակտիվ միացությունների կիրառումը հակամանրէային ակտիվության ուժեղացման նպատակով:

Բելլա Բաբայանի ատենախոսությունը նվիրված է *Pseudomonas, Stenotrophomonas* և *Xanthomonas* որոշ տեսակների վայրի շտամների հակաբիոտիկների նկատմամբ բազմակայունության ուսումնասիրմանը և L-գինեթթվի սինթետիկ ածանցյալներով դրա հաղթահարմանը:

Հայցորդը իր աշխատանքը իրականացրել է հետևյալ խնդիրների առաջադրմամբ. ուսումնասիրել նախկինում մեկուսացված *Pseudomonas*, *Stenotrophomonas* և *Xanthomonas* որոշ տեսակների վայրի շտամների տարբեր հակաբիոտիկների նկատմամբ կայունությունը, հայտնաբերել տարբեր հակաբիոտիկների նկատմամբ կայունությունը ապահովող գեները, պարզաբանել հետազոտվող մանրէներում այդ գեների պլազմիդային կամ գենոմային տեղադրվածությունը, ուսումնասիրել հակաբիոտիկների նկատմամբ կայունությունը ապահովող գեների միջտեսակային և միջցեղային հորիզոնական անցումները գենետիկական շարժուն տարրերի՝ պլազմիդների միջոցով, *in vitro* ուսումնասիրել գինեթթվի 6 նոր սինթետիկ ածանցյալների՝ բենզիլիմիդի, բենզիլ կոմպլեքսային ամինաադի, ցիկլոհեքսիլիմիդի, ցիկլոհեքսիլ կոմպլեքսային ամինաադի ֆենիլիմիդի և ֆենիլ կոմպլեքսային ամինաադի հակաբակտերիական ազդեցությունը հետազոտվող *Pseudomonas*, *Stenotrophomonas* և *Xanthomonas* շտամների նկատմամբ, ուսումնասիրել գինեթթվի այդ նոր ածանցյալների նկատմամբ կայունության տարածման հնարավորությունը գեների հորիզոնական անցման միջոցով, գինեթթվի նոր ածանցյալների միջոցով կայունության հաղթահարման մեխանիզմների բացահայտման նպատակով իրականացնել դոկինգ-վերլուծություն՝ որպես մոդել կիրառելով *Pseudomonas*-ի և այլ պայմանական ախտածին մանրէների թիրախային սպիտակուցներ *in silico*, *in vitro* ուսումնասիրել գինեթթվի նոր ստացված ածանցյալների կենսաքայքայման գործընթացները *Pseudomonas chlororaphis* հողային մանրէներով:

Հարկ է նշել, որ հեղինակը իր հետևողական աշխատանքի շնորհիվ և դասական մանրէաբանական ու ժամանակակից մոլեկուլային մեթոդների համադրությամբ հաջողությամբ է լուծել առաջադրված խնդիրները: Հեղինակի կողմից իրագործված ուսումնասիրությունների արդյունքում բացահայտվել է, որ վերոհիշյալ մանրէներում հակաբիոտիկների նկատմամբ կայունությունը պայմանավորված է ինչպես պլազմիդային, այնպես էլ նուկլեոիդային գեներով: Ուսումնասիրված ռեցիպիենտ մանրէներում պլազմիդները ռեպլիկացվել են, սակայն անկայուն են եղել ադիքային ցուպիկում, ինչը հեղինակը բացատրում է պլազմիդների ռեպլիկացման նուկլեոիդային կարգավորման տարբերություններով:

Ուսումնասիրված մանրէներում հայտնաբերվել են նաև սուբստրատային տարբեր սպեցիֆիկությամբ օժտված լիպազներ, որոնք կողավորվում են քրոմոսոմային և պլազմիդային տեղակայմամբ գեներով: Որոշ շտամներում հայտնաբերվել են նաև նուկլեոիդային կողավորմամբ պոլիֆենոլօքսիդազներ: ՊՇՌ հետազոտության միջոցով կլինիկական ախտածինների կայունության գեներ են հայտնաբերվել որոշ հոդային շտամերի պլազմիդներում և նուկլեոիդում: Հայտնաբերվել են 31,8նգ/մլ - 768մկգ/մլ նվազագույն արգելակող կոնցենտրացիաներով Լ-գլիներթովի նոր սինթետիկ ածանցյալների՝ բենզիլ-ֆենիլցիկլոհեքսիլ- տեղակալված իմիդների և համապատասխան կոմպլեքսային ամինային աղերի բակտերիցիդ և բակտերիաստատիկ ազդեցությունները: Դոկինգ-վերլուծության արդյունքում ենթադրվել է, որ Լ-գլիներթովի նոր սինթետիկ ածանցյալների ազդեցությունը կապված է ֆունկցիոնալ խմբերի (ֆենիլ-, բենզիլ- և ցիկլոհեքսիլ- տեղակալիչների) և թաղանթային սպիտակուցային ընկալիչների ու կենսաթաղանթի տրանսկրիպցիոն գործոնների հիդրոֆոբ ամինաթթուների ռադիկալների փոխազդեցության հետ: Տրանսֆորմացման արդյունքները հաստատել են, որ գլիներթովի սինթետիկ ածանցյալների նկատմամբ կայունությունը և դրանց կենսաքայքայման հատկությունը չի փոխանցվում պլազմիդներով:

Հեղինակը, տեսական հարցերը կապելով գործնական խնդիրների հետ, աշխատանքին տվել է կիրառական ուղղվածություն, որով զգալիորեն բարձրացրել է կատարված ուսումնասիրությունների արժեքը:

Ատենախոսական աշխատանքը շարադրված է համակարգչային շարվածքով՝ 147 էջի վրա, ներառում է նյութը պարզաբանող 55 նկար և 34 աղյուսակ: Ատենախոսությունը կազմված է հետևյալ հիմնական բաժիններից՝ «Ներածություն», «Գրականության ակնարկ», «Փորձարարական մաս», որը ներառում է «Նյութեր և մեթոդներ», «Արդյունքներ և դրանց քննարկում», «Ամփոփում», «Եզրակացություններ», «Օգտագործված գրականության ցանկ» բաժիններից:

Ներածություն բաժնում հայցորդը հիմնավորել է խնդրի արդիականությունը, աշխատանքի նպատակն ու խնդիրները, գիտական նորույթը և արդյունքների կիրառական նշանակությունը: Գրականության ակնարկ բաժնում հեղինակը կատարել է ուսումնասիրվող նյութի վերաբերյալ բացառապես օտարալեզու

մեծածավալ գրականության մանրակրկիտ վերլուծություն* ներկայացնելով հակաբիոտիկների տարբեր դասերը, *Pseudomonas*, *Stenotrophomonas* և *Xanthomonas* ցեղերին պատկանող ախտածին և ոչ ախտածին մանրէներում հակաբիոտիկակայունության տարածվածության և մեխանիզմների, հակաբիոտիկների նկատմամբ կայունություն ապահովող ֆերմենտների, բնական ծագման որոշ թթուների և դրանց ածանցյալների որպես հակամանրէային ազդեցությամբ նյութերի կիրառման, ինչպես նաև քսենոբիոտիկների կենսաքայքայման մեջ ներգրավված արտաբջջային լիպազների և պոլիֆենոլօքսիդազների վերաբերյալ ամփոփ տեղեկատվություն:

Ատենախոսությունում «Նյութեր և մեթոդներ» գլխում բերված են օգտագործված ուսումնասիրության օբյեկտները, մանրէաբանական, կենսաքիմիական, մոլեկուլային կենսաբանական և կենսաինֆորմատիկական մեթոդների մանրամասն նկարագրությունը: Ատենախոսության փորձարարական մասը ներկայացված է նկարներով ու աղյուսակներով* համապատասխան մեկնաբանություններով հանդերձ:

Արդյունքները նկարագրված են 3 առանձին ենթագլուխներով, որոնցում բերված են հետազոտական և փորձարարական աշխատանքների հիման վրա ստացված տվյալները և դրանց քննարկումը: Ատենախոսության եզրակացությունները տրամաբանորեն բխում են գիտափորձերի արդյունքներից և հիմնավորված են: Սեղմագիրը և թեմայով հրատարակված աշխատանքները լիովին համապատասխանում են ատենախոսության հիմնական դրույթներին: Ատենախոսության հիմնական արդյունքներն ամփոփված են 24 հոդվածներում և միջազգային գիտաժողովների 8 թեզիսներում:

Ներկայացված ատենախոսական աշխատանքը անվիճարկելի առավելություններով հանդերձ գուրկ չէ որոշ թերություններից: Ատենախոսությունում տեղ են գտել որոշ տպագրական վրիպակներ, բացթողումներ, անճշտություններ, անավարտ և կրկնվող մտքեր, ամբողջական էջեր զբաղեցնող և ոչ հստակ պատկերված նկարներում օտարալեզու և անհասկանալի մեկնաբանություններ, որոշ մանրէաբանական թերմիսների ոչ միանշանակ

կիրառում, մանրէների անվանումների կանոնակարգված գրելաձևից շեղումներ և այլն:

Այսպես՝

- Հայտնի է, որ կենսաթաղանթների առաջացումը ախտածին մանրէներում բջջային հաղորդակցության ազդանշանային մոլեկուլների շնորհիվ ձևավորում է քվորում-սենսինգ, ինչը հանդիսանում է կարևոր վիրուլենտային գործոն ու հակաբիոտիկների նկատմամբ կայունության գեների մակաժման կարևոր պայման: Արդյոք հաշվի է ռնվել այդ հանգամանքը փորձնական արդյունքների վերլուծման համար: Ատենախոսական աշխատանքում բավարար մեկնաբանված չեն գիտության արդի ձեռքբերումները այդ նոր մարտավարության մշակման գործընթացում, քննարկված չեն կենսաինֆորմատիկական գործիքակազմերը ներկայումս հասանելի ալգորիթմները, որոնք հնարավորություն են տալիս այդ մարտավարությունը կյանքի կոչելու:
- Հակաբիոտիկների նկատմամբ կայունությունն ապահովող գեների հորիզոնական անցման միայն տրանսֆորմացման եղանակն է դիտարկվել, սակայն հայտնի են նաև գեների հորիզոնական անցման այլ մեխանիզմներ:
- Ցանկալի կլիններ ստացված արդյունքները համեմատել նմանատիպ հետազոտությունների արդյունքների հետ՝ գնահատելու համար գինեթթվի ածանցյալների առավելությունը ներկայումս առաջարկվող այլ հեռանկարային պատրաստուկների նկատմամբ
- Եզրակացությունները հստակ ներկայացված չեն, ցանկալի կլիններ դրանք ներկայացնել հակիրճ և ձեռք բերված տվյալների ամփոփ նկարագրությամբ

Ատենախոսության դրական արժանիքների ֆոնին վերոհիշյալ դիտողությունները ամենևին չեն նսեմացնում պաշտպանության ներկայացված, տեսական և կիրառական կարևոր նշանակություն ունեցող ատենախոսության արժեքը: Հայցորդի կատարած ուսումնասիրությունները, որոնք նրա խորը գիտելիքների և համառ աշխատանքի արդյունք են հանդիսանում, իրականացված են ժամանակակից մեթոդների կիրառմամբ և գիտական բարձր մակարդակով, արդիական խնդրի լուծում են առաջադրում և գիտականորեն հիմնավորված են:

Բելլա Գագիկի Բարայանի «*Pseudomonas, Stenotrophomonas, Xanthomonas* որոշ տեսակների մանրէների բազմակայունության ուսումնասիրումը և դրա հաղթահարումը L-գինեթթվի սինթետիկ ածանցյալներով» թեմայով թեկնածուականատենախոսությունը գիտական նորույթով և կիրառական նշանակությամբ ավարտուն աշխատություն է, լիովին համապատասխանում է թեկնածուական աշխատություններին ՀՀ ԲՈԿ-ի ներկայացվող պահանջներին, իսկ հեղինակն արժանի է Գ.00.07 - «Միկրոբիոլոգիա. կենսատեխնոլոգիա» մասնագիտությամբ կենսաբանական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի շնորհման:

Պաշտոնական ընդդիմախոս,

ԵՊՀ Կենսաքիմիայի, մանրէաբանության և
կենսատեխնոլոգիայի ամբիոնի դոցենտ, կ.գ.դ.

Հ. Հ. Փանոսյան

Ստորագրությունը հաստատվում է
ԵՊՀ գիտական քարտուղարի կողմից:



Մ. Վ. Հովհաննիսյան

11 դեկտեմբերի, 2023 թ.