

ՊԱՇՏՈՆԱԿԱՆ ԸՆԴԴԻՄԱԽՈՍԻ

ԿԱՐԾԻՔ

Նաիրա Ժորայի Սահակյանի «Բուսական ծագման միացությունների դերը բջջային օքսիդավերականգնողական կարգավորման մեխանիզմներում» թեմայով ատենախոսության մասին ներկայացված Գ.00.04 «Կենսաքիմիա» մասնագիտությամբ կենսաբանական գիտությունների դոկտորի զիտական աստիճանի հայցմանը

Թեմայի արդիականությունը.

Նաիրա Ժորայի Սահակյանի «Բուսական ծագման միացությունների դերը բջջային օքսիդավերականգնողական կարգավորման մեխանիզմներում» թեմայով ատենախոսությունը նվիրված է բուսական ծագման տարբեր միացությունների դերի ուսումնասիրությանը բջջի կենսունակության, նյութափոխանակային որոշ գործընթացների, օքսիդա-վերականգնողական կարգավորումների մեխանիզմներում: Հայտնի է, որ օքսիդա-վերականգնողական գործընթացները հիմնարար դեր են խաղում բոլոր կենդանի օրգանիզմներում՝ ծառայելով որպես էներգիայի արտադրության, նյութափոխանակության և բջջային ազդանշանային փոխանցման կարևոր մեխանիզմ: Այն կապված է տարբեր ֆերմենտների և կոֆակտորների ակտիվության հետ: Ֆերմենտները, ինչպիսիք են օքսիդոռեդուկտազները, դեհիդրոգենազները և ցիտոքրոմները, ձևավորում են էլեկտրոնային փոխանցման շղթաներ՝ նյութափոխանակությունը կարգավորելու և համակարգելու համար: Բացի այդ, օքսիդա-վերականգնողական ակտիվ գործոնները, ինչպիսիք են նիկոտինամիդ ադենին նուկլեոտիդը (NAD⁺/NADH), ֆլավին ադենին նուկլեոտիդը (FAD/FADH₂) և կոենզիմ Q-ն, մասնակցում են էլեկտրոնների տեղափոխմանը՝ ապահովելով էլեկտրոնների հոսքը կենսաբանական թաղանթների միջով:

Նյութափոխանակության և էներգիայի արտադրության մեջ իրենց դերից բացի, օքսիդա-վերականգնողական գործընթացները նաև ծառայում են որպես բջջային

ազդանշանային և գեների արտահայտման հիմնական կարգավորիչներ: Ազատ ռադիկալների դեմ պայքարում մասնակցում են ոչ միայն օրգանիզմի կողմից արտադրվող հակաօքսիդանտային նյութերը, այլև սննդից ստացված հակաօքսիդանտները: Հակաօքսիդանտների մեջ են մտնում նաև հանքանյութերը (սելեն, մագնեզիում, պղնձի միացություններ), որոշ ամինաթթուներ և բուսական պոլիֆենոլներ (ֆլավոնոիդներ): Իսկ ամենաուժեղ հակաօքսիդանտային հատկություններն ունեն ֆլավոնոիդներն ու անտոցիանինները՝ բույսերում պարունակվող նյութերը, որոնք որոշում են դրանց գույնը: Ազատ ռադիկալների միջնորդությամբ օքսիդա-վերականգնողական ազդանշանային ուղին ազդում է այնպիսի գործընթացների վրա, ինչպիսիք են բջջային բաժանումը, ապոպտոզը և իմունային պատասխանը, ընդգծելով այս մոլեկուլների ազդեցության երկակի բնույթը: Ավելին, սպիտակուցների օքսիդա-վերականգնողական մոդիֆիկացիաները, ներառյալ ցիստեինի մնացորդների օքսիդացումը, հակաօքսիդանտային պաշտպանության համակարգի ֆերմենտների օքսիդա-վերականգնողական մոդիֆիկացիաները, կարևոր դեր են խաղում սպիտակուցի կառուցվածքի և գործառույթի կարգավորման գործում:

Օքսիդանտների և հակաօքսիդանտների միջև բարդ հավասարակշռությունը կարևոր է բջջային հոմեոստազը պահպանելու և օքսիդատիվ սթրեսի պատճառած վնասը կանխելու համար: Մարդու օրգանիզմում սուպերօքս հավասարակշռության խախտումը կարող է հանգեցնել տարբեր պաթոլոգիական վիճակների առաջացմանը, այդ թվում՝ նեյրոդեգեներատիվ, սրտանոթային հիվանդությունների և քաղցկեղի: Հակաօքսիդանտները աթերոսկլերոզի առաջացման և զարգացման կանխարգելման բարձր արդյունավետ միջոց են, քանի որ դրանք կանխում են արյան մակարդուկների և աթերոսկլերոտիկ վահանիկների առաջացումը արյան անոթների պատերին: Հակաօքսիդանտները արյան անոթների լավագույն «մաքրողներն» են, դրանց

օգտագործումը թույլ է տալիս մի քանի անգամ նվազեցնել հիպերտոնիայի, ստենոկարդիայի, միոկարդի ինֆարկտի և ինսուլտի, ինչպես նաև լայնացած երակների և թրոմբոֆլեբիտի առաջացման ռիսկը:

Հայտնի է, որ բույսերից ստացված տարբեր միացություններ, ինչպիսիք են պոլիֆենոլները, որոնք բույսերի երկրորդային նյութափոխանակության առաջնային մետաբոլիտներ են, կարող են գործել որպես բնական հակաօքսիդանտներ՝ ցուցաբերելով բարձր ակտիվություն տարբեր համակարգերում: Այսօր թե՛ ավանդական, թե՛ դասական բժշկությունը բուժիչ բույսերը համարում են տարբեր դեղամիջոցների կարևոր բաղադրիչներ: Հայաստանի բուսական աշխարհը հարուստ է դեղաբանական և սննդային նշանակություն ունեցող արժեքավոր բույսերով, որոնք օգտագործվել են հնագույն ժամանակներից և որոնց մասին լայնածավալ տեղեկություններ կան հին ձեռագրերում, Մատենադարանում պահվող գրքերում: Այնուամենայնիվ, այս կենսաբազմազանությունը դեռևս լավ ուսումնասիրված չէ, Հայաստանի տարբեր գոտիներից հավաքված նույն բույսերի տարբեր տեսակներ պարունակում են միմյանցից տարբերվող կենսաբանական ակտիվ նյութերի կազմ:

Հաշվի առնելով վերագրյալը, ուշագրավ է, որ Ն.Ժ. Սահակյանի կողմից ներկայացված ատենախոսության թեման խիստ արդիական է, քանի որ ներկայացված աշխատանքը նկարագրում է բուսական ծագում ունեցող բնական պոլիմերային կարգավորիչների կարևորությունը օքսիդացման-վերականգնման գործընթացների վերահսկման գործում՝ հանդես գալով որպես գործիքներ՝ օքսիդացման գործընթացները կամ հակազդելու, կամ խթանելու համար: Նկարագրվում է այս միացությունների ազդեցության բնույթը տարբեր փորձարկման համակարգերում, ինչպես նաև դրանց հնարավոր կիրառությունները:

Ատենախոսության կառուցվածքն ու հրատարակումները.

Ն.Ժ. Սահակյանի ատենախոսությունը լիովին համապատասխանում է ՀՀ ԲՈԿ-ի կողմից ամրագրված ատենախոսության ձևավորման պահանջներին. 284 էջ ծավալով, պարունակում է 70 նկար և 13 աղյուսակ, ներառում է ներածություն, գրական ակնարկ, հետազոտության նյութեր և մեթոդներ, էքսպերիմենտալ մաս, ստացված արդյունքների քննարկում, ամփոփում, եզրակացություններ, գրականության և հապավումների ցանկ: Ատենախոսի կողմից կիրառվել է բնօրինակի լեզվով բերված 291 անուն գրական աղբյուր: Ատենախոսության հիմնական արդյունքները քննարկվել են Երևանի պետական համալսարանի կենսաբանության ֆակուլտետի կենսաքիմիայի, մանրէաբանության և կենսատեխնոլոգիայի ամբիոնում կազմակերպված սեմինարներում և գիտական մի շարք համաժողովներում, ինչպես հայրենական, այնպես էլ տասնյակ միջազգային: Ատենախոսությունում ներառված փորձարարական տվյալների հիման վրա հրատարակվել է 40 հոդված, այդ թվում՝ 30 հոդված միջազգային գրախոսվող ամսագրերում, ինչպես նաև 10 թեզիս: Թե՛ գիտական հրատարակումները, և թե՛ սեղմագիրը բավական լիարժեք արտացոլում են ատենախոսության առանցքային բովանդակությունը, բնութագրում հետազոտության հիմնական արդյունքները:

Հետազոտությունների, ստացված արդյունքների գիտական նորույթը և կիրառելիության հնարավորությունները.

Հետազոտական աշխատանքների հիմնական մասն իրականացվել է Երևանի պետական համալսարանի (Երևան, Հայաստան) կենսաբանության ֆակուլտետի կենսաքիմիայի, մանրէաբանության և կենսատեխնոլոգիայի ինստիտուտում և կենսաքիմիայի, մանրէաբանության և կենսատեխնոլոգիայի ամբիոնում, Բուրգունդիայի համալսարանի (Դիժոն, Ֆրանսիա) Bio-PeroxIL լաբորատորիայում, Գդանսկի տեխնոլոգիական համալսարանի (Գդանսկ, Լեհաստան) սննդի քիմիայի, տեխնոլոգիայի և կենսատեխնոլոգիայի ամբիոնում, Բիլեֆելդի համալսարանի

(Բիլեֆելդ, Գերմանիա) կենսաբանության ֆակուլտետի բույսերի կենսաքիմիայի և ֆիզիոլոգիայի ամբիոնում և Սաարլանդի համալսարանի (Սաարբրյուկեն, Գերմանիա) կենսաօրգանական քիմիայի ինստիտուտում:

Նաիրա Սահակյանի աշխատանքի ընթացքում ուսումնասիրվել են Հայաստանի Հանրապետության տարբեր տարածքներում վայրի աճող և կուլտիվացվող բուսատեսակներից ու գյուղատնտեսական բուսական թափոնից անջատված տարբեր լուծամզվածքների, եթերայուղերի կամ դրանց առանձին կոմպոնենտների կենսաբանական ակտիվության առանձնահատկություններն ու ազդեցության մեխանիզմները՝ տարբեր թեստ-համակարգերի կիրառմամբ:

Չնայած մի շարք գիտնականների աշխատություններում հաղորդվում է հապալասի պտուղների հյութի բջջային հակաօքսիդանտային ակտիվություն մասին, այնուամենայնիվ, զրականության մեջ բացակայում են նրա վերգետնյա օրգանների լուծամզվածքների բջջային հակաօքսիդանտային ակտիվության վերաբերյալ տվյալներ, ինչի մասին այս աշխատությունում առաջին անգամ է հաղորդվում: Հետազոտությունների արդյունքում պարզ է դարձել, որ թեև բույսի վերգետնյա օրգանների ջրասպիրտային լուծամզվածքները չունեն ուղղակի հակաբակտերիալ ակտիվություն, այնուամենայնիվ, դրանք մեծացնում են կանամիցինի հակաբակտերիային ակտիվության արդյունավետությունը՝ բարձրացնելով բակտերիալ թաղանթների թափանցելիությունը: Այս առանձնահատկությունը ևս արձանագրվում է առաջին անգամ:

Հետազոտության սկզբնական փուլում գնահատվել է 9 տեսակի խոտաբույսերի էթանոլային լուծամզվածքների ազդեցությունը HeLa (արգանդի վզիկի քաղցկեղ)* բջիջների աճի վրա: Կարևոր է նշել, որ լուծամզվածքների միայն ցածր կոնցենտրացիաներ են թեստավորվել (0,125-0,5 մգ ՉԲ/մլ)՝ ուժեղ բջջատոքսիկ հատկություններով բույսերի տեսակներ գտնելու միտումով: Ստացված տվյալների հիման վրա փորձարկված բուսական լուծամզվածքներից հինգը ցուցաբերել են HeLa

բջիջների աճը արգելակող զգալի ակտիվություն (նկ. 3.22): Այդ բույսերն են՝ *Alchemilla smirnovii*, *Hypericum alpestre*, *Inula helenium*, *Crataegus pallasii* և *Rubus canescens*:

Հետազոտված բուսական նմուշների աճը արգելակող արդյունավետության հետագա համեմատությունները թույլ տվեցին ընտրել առավել խոստումնալից երեք նմուշներ՝ ավելի համապարփակ վերլուծության համար: Դրանք են՝ *A. smirnovii*, *H. alpestre* և *I. helenium*: Գրականության տվյալները ևս փաստում են այս բույսերի լուծամզվածքների զգալի բջջատոքսիկ ազդեցության մասին:

Ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ մասնավորապես, *V. myrtillus*, *R. nigrum* և *F. carica* բույսերի լուծամզվածքները դրսևորել են հակաբիոտիկ մոդուլացնող հատկություններ՝ զգալիորեն նվազեցնելով կիրառված հակաբիոտիկների նվազագույն արգելակող կոնցենտրացիաների (ՆԱԿ) արժեքները համապատասխան բակտերիաների նկատմամբ: Կանամիցինը և ամպիցիլինը, որոնք հանդիսանում են հակաբիոտիկների տարբեր խմբերի ներկայացուցիչներ, տարբեր մեխանիզմներով են ազդում բակտերիաների բջիջների վրա: Դրանց նկատմամբ կայունությունը կիրառված լուծամզվածքների ազդեցությամբ հաղթահարվել է նշված հակաբիոտիկների նկատմամբ կայուն բակտերիաների շտամերում: Այս տիպի ազդեցությունը կարող է պայմանավորված լինել բակտերիայի բջիջների թաղանթների վրա այս միացությունների ազդեցությամբ, ինչպես նաև բջջային օքսիդավերականգնողական հավասարակշռության փոփոխմամբ: Ուսումնասիրությունները պարզել են նաև, որ որոշ բույսերի լուծամզվածքները, ինչպիսիք են *V. vinifera*-ն, *R. nigrum*-ը և *F. carica*-ն ցուցաբերել են հակաքաղցկեղային ազդեցություն HT29 մարդու հաստ աղիքի կարցինոմայի բջիջների գծերի վրա՝ անկախ այն հանգամանքից թե դեղամիջոցների նկատմամբ զգայուն են, թե՛ կայուն: Բույսերի լուծամզվածքների և դոքսոտրիցինի (DOX) համակցված կիրառումը ցույց է տվել, որ DOX-ի նկատմամբ կայուն՝ HT29R, բջիջներում լուծամզվածքները կարող են մոդուլացնել կայունությունը և բարձրացնել DOX-ի ակտիվությունը՝ կախված լուծամզվածքների կոնցենտրացիայից: Այսինքն, *R. nigrum* և *V. vinifera*

լուծամզվածքների բարձր հակաօքսիդանտային պոտենցիալը նպաստում է DOX-ի նկատմամբ կայուն բջիջների DOX-զգայունության բարձրացմանը: Վերջին տարիներին բուսական պոլիմերային միացությունների հակաօքսիդանտային ակտիվության ուսումնասիրությունները նոր լույս են սփռում բջջային նյութափոխանակային գործընթացների կարգավորման վրա:

Աշխատանքում ցույց է տրվել, որ տարբեր ընտանիքների բույսերից մեկուսացված ֆենոլային բաղադրիչների կենսաբանական ակտիվությունը կարող է դրսևորվել տարբեր մեխանիզմներով, ինչպես բակտերիալ, այնպես էլ մարդու քաղցկեղի *in vitro* բջջային մոդելների վրա կիրառվելիս:

Ուսումնասիրված բուսական միացությունների մեծ մասը, որոնք ունեն հակաբակտերիալ կամ հակաբիոտիկ-մոդուլացնող հատկություններ, ազդում են H^+ հոսքի արագության, H^+/K^+ փոխանակման և ԱՇՖազային ակտիվության վրա ուսումնասիրված *E. coli* շտամների թաղանթներում: Բացի այդ, ցույց է տրվել նաև, որ բույսերի թափոններից անջատված միացությունները կարգավորում են հակաօքսիդանտային պաշտպանական համակարգի ֆերմենտների, տարբեր բորբոքային մարկերների և դրանց սինթեզի համար պատասխանատու գեների բջջային գծերում:

Ինչ վերաբերում է բույսերի եթերայուղերի պոլիֆենոլային միացություններին, պարզվել է, որ նրանք կարող են գործել որպես ալելոպաթիկ նյութեր՝ խաթարելով նյութափոխանակության ուղիները և ֆիզիոլոգիական գործառույթները այլ բույսերում:

Ստացված արդյունքները էական ներդրում ունեն բժշկության ոլորտում բուսական ծագմամբ միացությունների կիրառմամբ նոր հակաօքսիդանտային, հակամանրէային և հակաքաղցկեղային պատրաստուկների մշակման գործում: Արդյունքները փաստում են, որ այդ միացությունները կարող են կիրառելի լինել կոսմետիկայի, սննդի և կերերի արտադրության ոլորտում բնական նոր հավելումների և կոնսերվանտների մշակման համար: Բացի այդ, հաշվի առնելով հեռագոտված

եթերայուղերի ընդգծված ալելոպաթիկ ազդեցությունը, դրանք կարող են առաջարկվել օրգանական գյուղատնտեսության ոլորտում պոտենցիալ կիրառմամբ պեստիցիդների նոր բանաձևերի մշակման համար:

Աշխատանքի վերաբերյալ առաջարկություններ և դիտարկումներ.

1. Հաշվի առնելով Ատենախոսության թեմայի խիստ արդիականությունը. բուսական ծագման տարբեր միացությունների դերի ուսումնասիրությունը օքսիդավերականգնողական կարգավորումների մեխանիզմներում ենթադրում էր, որ այն պետք է ամփոփվեր կիրառական հստակ առաջարկություններով, սակայն աշխատանքում դրանք շեշտադրված չեն: Պետք է ավելի կոնկրետ նշել ստացված արդյունքների կիրառելիությունը և պրակտիկ արդյունքը:

2. Ատենախոսության մեթոդիկա բաժնում նշված են բազմապիսի մեծ ծավալով բարդ մեթոդներ: Արդյո՞ք նշված բոլոր մեթոդները իրականացվել են հեղինակի կողմից: Խոսքը գնում է նաև տարբեր ակտիվությունների՝ հակաօքսիդանտային, հակաբակտերիալ, հակաքաղցկեղային ակտիվությունների ուսումնասիրմանը:

3. Ատենախոսության մեջ բերված եզրակացությունները շատ են՝ 10 -ը: Պետք է սահմանափակել քանակը և թողնել միայն ավելի կոնկրետ ստացված արդյունքները:

4. Ցանկալի կլիներ գրականության ցանկում բերել և ավելացնել 2020 թվականներից մինչ օրս տպագրված գրական տվյալներ: Ճիշտ է դրանք առկա են, սակայն քիչ քանակությամբ:

5. Ատենախոսական աշխատանքում հետազոտական բաժնում աղյուսակներում բերված են տարբեր դեղաբույսերի լուծամզվածքների կենսաբանական ակտիվության հետ կապված գրական տվյալներ (95), որը ճիշտ կլիներ ներկայացնել առաջին գլխում (օրինակ էջ 162, 183, 200):

6. Նյարդապաշտպան ինչ՞ հատկությունների մասին է խոսքը (էջ 217) և որտեղ են արվել այդ փորձերը:

6. Տեխնիկական առումով ատենախոսությունում առկա են կրկնվող նախադասություններ և էջեր, որոշ տառախալեր, ոչ հայերեն տերմինաբանական բառեր, որոնք կարիք ունեն վերափոխման:

Եզրակացություն

Վերոնշյալ դիտարկումներն ու առաջարկությունները բոլորովին չի նվազեցնում ատենախոսի կողմից ստացված արդյունքների կարևորությունը: Այսպիսով, Նաիրա Ժորայի Սահակյանի «Բուսական ծագման միացությունների դերը բջջային օքսիդավերականգնողական կարգավորման մեխանիզմներում» թեմայով ատենախոսությունը ավարտուն հետազոտություն է, համապատասխանում է ՀՀ ԲՈԿ-ի կողմից սահմանված դոկտորական ատենախոսություններին ներկայացվող պահանջներին, իսկ ատենախոսը համապատասխանում է Գ.00.04 կենսաքիմիա մասնագիտությամբ կենսաբանական գիտությունների դոկտորի գիտական աստիճանի շնորհմանը:

Պաշտոնական ընդդիմախոս

ՀՀ ԳԱԱ ՕՂԲԳՏԿ-ի առաջատար գիտաշխատող,

Կենս.գիտ.դ (03.00.09 մարդու և կենդանիների ֆիզիոլոգիա),

դոցենտ



Ռ.Գ.Պարոնիկյան

Ռ.Գ.Պարոնիկյանի ստորագրությունը հաստատում եմ,

Կ.գ.թ., ՀՀ ԳԱԱ ՕՂԲԳՏԿ-ի գիտքարտուղար



Լ.Ներսիսյան

13.06.2025