

ՀԱՍՏԱՏՈՒՄ ԵՄ՝

ԵՊՀ Գիտական հարցերի գծով
պրոֆեսոր՝ Ռ.Հ. Բարխուդարյան

«06» մայիսի 2026 թ.



ԱՌԱՋԱՏԱՐ ԿԱԶՄԱԿԵՐՊՈՒԹՅԱՆ ԿԱՐՕՒՔ

Անաստասիա Սերգեյի Յուդինայի «Ուռուցքների կլինիկորեն նշանակալի օնկոգեն մոլեկուլային խանգարումների հայտնաբերում գենոմային և տրանսկրիպտոմային տվյալների հիման վրա» թեմայով ատենախոսության վերաբերյալ, որը ներկայացված է Գ.00.03 – «Մոլեկուլային և բջջային կենսաբանություն» մասնագիտությամբ կենսաբանական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի հայցմանը

Հետազոտության արդիականությունը

Ուռուցքների գենետիկական բազմազանությունը՝ հանդիսանալով դրանց առանցքային բնութագրիչը, բարդացնում է ախտորոշումը և խոչընդոտում դեղամիջոցների նկատմամբ կայունության ձևավորման մեխանիզմների ընկալմանը: Բացի այդ, գոյություն ունեն բազմաթիվ գենետիկական պոլիմորֆիզմներ, որոնք պայմանավորում են ուռուցքային հիվանդությունների նկատմամբ նախատրամադրվածությունը: Գենետիկական մարկերները հնարավորություն են տալիս տարբերակել ուռուցքների մոլեկուլային առումով հետերոգեն ենթատիպերը, որոնք, ունենալով նման կլինիկական պատկեր, տարբերվում են իրենց զարգացման մեխանիզմներով:

Անաստասիա Սերգեյի Յուդինայի «Ուռուցքների կլինիկորեն նշանակալի օնկոգեն մոլեկուլային խանգարումների հայտնաբերում գենոմային և

տրանսկրիպտոմային տվյալների հիման վրա» թեմայով աստենախոսությունը նվիրված է ուռուցքների մոլեկուլային պրոֆիլավորման արդիական խնդրին՝ ուղղված ուռուցքային հիվանդությունների ախտորոշման և թիրախային թերապիայի օպտիմալացմանը: Հետազոտությունն իրականացվել է հյուսվածքային և հեղուկ բիոպտանտներից ստացված ԴՆԹ-ի և ՌՆԹ-ի սեքվենավորման տվյալների համադրման հիման վրա: Հետազոտության արդիականությունը պայմանավորված է համալիր մոտեցումների ձևավորման անհրաժեշտությամբ, որոնք հնարավորություն են տալիս ստանալ ուռուցքում տեղի ունեցող մոլեկուլային փոփոխությունների ամբողջական պատկերը՝ ոչ միայն հայտնաբերելով մուտացիաները, այլև գնահատելով գեների ակտիվության մակարդակը, ինչը կարևոր նշանակություն ունի անհատականացված թերապիայի ընտրության համար: Աշխատանքում ներկայացված գենոմային և տրանսկրիպտոմային տվյալների համակցումն ուռուցքաբանական ախտորոշումը տեղափոխում է սկզբունքորեն նոր՝ բարձր ճշգրտության մակարդակ:

Հետազոտության գիտական նորույթը և գործնական նշանակությունը

Անաստասիա Յուդինայի հետազոտությունն ունի նշանակալի ներդրում մոլեկուլային ուռուցքաբանության ոլորտում՝ ներկայացնելով էքզոմային և տրանսկրիպտոմային սեքվենավորման ինտեգրված վերլուծության մոտեցումներ:

Հետազոտության ծավալը տպավորիչ է. ԴՆԹ-ի և ՌՆԹ-ի տվյալներում մուտացիաների ինտեգրված հայտնաբերման համար օգտագործվել են հյուսվածքային 3802 բիոպտանտներ, մուտացիոն պրոֆիլի ընդլայնված վերլուծության նպատակով ուսումնասիրվել են 238 պլազմայի նմուշներ, իսկ 100 հիվանդների դեպքում իրականացվել է պլազմայի և հյուսվածքի մուտացիոն պրոֆիլների համեմատական ուսումնասիրություն:

Հետազոտության նախագիծն արժանի է բարձր գնահատականի՝ իր տրամաբանական կառուցվածքի և բազմափուլ լինելու շնորհիվ: Հեղինակն արդյունավետ կիրառել է փուլային մոտեցում: Նախ իրականացվել է կետային

մուտացիաների, կարճ դեղեցիաների և/կամ ինսերցիաների և սփլայսինգի տարբերակների մանրակրկիտ վերլուծություն բջջային գծերում, ինչը հնարավորություն է տվել ստանդարտացնել պայմանները և նվազեցնել կենսաբանական «աղմուկը»: Այնուհետև վերլուծվել է գենոմային փոփոխությունների հանդիպման հաճախականությունը տրանսկրիպտոմում: Ստացված արդյունքները հստակ վալիդացվել են բուժառուների կլինիկական նմուշների վրա, ինչն ապահովել է եզրակացությունների բարձր տրանսլյացիոն արժեքը և վերարտադրելիությունը: Նման մոտեցումը վկայում է մեթոդաբանության խորն ըմբռնման մասին, բարձրացնում է տվյալների վստահելիությունը և ծառայում է որպես օրինակ համանման հետազոտությունների համար:

Կատարված հետազոտությունների արդյունքում հայտնաբերվել են բարձր հաճախականությամբ մուտացիաներ առանցքային գեներում, ինչպես նաև արձանագրվել է մուտացիոն պրոֆիլների տարբերություն հյուսվածքների և արյան պլազմայի միջև: ԴՆԹ-ի և ՌՆԹ-ի տվյալների ինտեգրումը հնարավորություն է տվել բացահայտել լրացուցիչ՝ կլինիկապես նշանակալի մուտացիաներ՝ ցույց տալով վերլուծության ինֆորմատիվության բարձրացում: Գենոմային և տրանսկրիպտոմային վերլուծության արդյունավետության գնահատումից բացի, աշխատանքում ներկայացված է նաև կլինիկական ախտորոշման մեջ կիրառվող ֆորմալինով ֆիքսված և պարաֆինացված հյուսվածքային նմուշներում մոլեկուլային վերլուծության որակի գնահատումը, ինչպես նաև ախտորոշիչ նպատակներով արտաբջջային ԴՆԹ-ի կիրառման էֆեկտիվությունը: Ստացված արդյունքներն ընդլայնում են ախտորոշման հնարավորությունները, ինչը համոզիչ կերպով հաստատում է ձևակերպված նպատակի և խնդիրների գրագիտությունը, ինչպես նաև մեթոդաբանական մոտեցման և գիտական հետազոտության ուղղության հաջող ընտրությունը:

Ստացված արդյունքները, որոնք վալիդացվել են կլինիկական փորձարկումներում, անկասկած ունեն գործնական նշանակություն՝ ուռուցքների մոլեկուլային պրոֆիլի ախտորոշման արդյունավետության բարձրացման և

թիրախային բուժման մշակման համար:

Ատենախոսության կառուցվածքը և բովանդակությունը

Ատենախոսական աշխատանքը ներառում է ներածություն, երեք գլուխ (գրական ակնարկ, նյութեր և մեթոդներ, արդյունքներ և քննարկում), եզրակացություն, եզրահանգումներ, օգտագործված գրականության ցանկ և հավելված: Ատենախոսության ընդհանուր ծավալը կազմում է 174 էջ: Աշխատանքը պարունակում է 59 նկար և 20 աղյուսակ: Օգտագործված գրականության ցանկը ներառում է 215 հղում:

Ներածությունը բաժնում հիմնավորված է թեմայի արդիականությունը, ձևակերպված են հետազոտության նպատակը և խնդիրները, ներկայացված են պաշտպանության ներկայացվող հիմնական դրույթները, ինչպես նաև ընդգծված են աշխատանքի գիտական նորույթը և գործնական նշանակությունը:

Առաջին գլխում ներկայացված է համակողմանի գրական ակնարկ, որը ներառում է ուռուցքային հիվանդությունների նոզոլոգիան, թիրախային թերապիաների մոլեկուլակենսաբանական հիմքերը, մոլեկուլային ախտորոշման մոտեցումները, հյուսվածքային և հեղուկ բիոպտանտների վրա հիմնված պրոֆիլավորման հարթակները, ինչպես նաև գոյություն ունեցող ռեֆերենս համակարգերի սահմանափակումները: Գրական ակնարկն ընդգրկում է իրականացված հետազոտության բոլոր առանցքային ասպեկտները և համոզիչ կերպով հիմնավորում է հեղինակի կողմից առաջադրված խնդրի արդիականությունը:

Երկրորդ գլխում ներկայացված են հետազոտության նյութերը, տվյալների կենսահնֆորմատիկական մշակումն ու կետային մուտացիաների և կարճ դելեցիաների ու ինսերցիաների հայտնաբերման վալիդացիան:

Երրորդ գլուխը ներառում է հետազոտության արդյունքները: Հեղինակի կողմից մշակվել և վալիդացվել են կետային մուտացիաների հայտնաբերման ռեֆերենս մոտեցումներ՝ հիմնված ուռուցքի էքզոմային և տրանսկրիպտոմային սեքվենավորման տվյալների վրա, ինչը բարձրացնում է կլինիկական թեստերի հուսալիությունը:

Աշխատանքում նաև առաջարկվել և փորձարկվել են հյուսվածքային նմուշների ինտեգրված վերլուծության համար ՌՆԹ-ի և ԴՆԹ-ի սեքվենավորման տվյալների մշակման մեթոդներ՝ հաշվի առնելով դեգրադացիայով պայմանավորված կեղծ տվյալները, ինչը թույլ է տալիս բարձրացնել ստացվող արդյունքների մեկնաբանման ճշգրտությունը: Էական ներդրում է հանդիսանում նաև արտաբջջային ԴՆԹ-ի խոր սեքվենավորման տվյալների վերլուծության և ցածր հաճախականությամբ տարբերակների հայտնաբերման մոտեցումների մշակումը և վալիդացիան:

Բացի այդ, հեղինակը ցույց է տվել ՌՆԹ և ԴՆԹ տվյալների ինտեգրված վերլուծության կիրառման հնարավորությունը հյուսվածքային բիոպտանտների նմուշներում՝ բուժառուների խմբում մուտացիաների հաճախականության ճշգրտման նպատակով: Առանձնահատուկ ուշադրության է արժանի ՌՆԹ տվյալների կիրառումն այն տարբերակների ֆունկցիոնալ անոտացիայի համար, որոնք հանգեցնում են այլընտրանքային սփլայսինգի, ինչն ընդլայնում է մոլեկուլային ախտորոշման և թերապիայի անհատականացման հնարավորությունները: Ստացված արդյունքները բնութագրվում են գիտական նորությամբ, լավ հիմնավորված են և գործնականորեն կարող են կիրառվել ուռուցքաբանության ոլորտում:

Աշխատանքը լավ կառուցված է, լիարժեք կերպով պատկերագրված է, իսկ հետազոտության նյութը ներկայացված է գրագետ, հստակ և հաջորդական ձևով:

Դիտողություններ

Աշխատանքի ընդհանուր դրական գնահատականին զուգահեռ կարելի է նշել հետևյալ նկատառումները.

1. Աշխատանքում օգտագործվել են TCGA կոնսորցիումի ՌՆԹ-սեքվենավորման և ուռուցքային գենոմի ամբողջական սեքվենավորման տվյալները, ինչպես նաև հիվանդներից ստացված ուռուցքային նմուշները: Չնայած աշխատանքում նշվում է, որ ձեռք են բերվել տվյալների հասանելիության համապատասխան թույլտվությունները և հիվանդների տեղեկացված համաձայնությունները,

հետազոտության էթիկական կոմիտեի/ինստիտուցիոնալ վերանայման խորհրդի հաստատման վերաբերյալ հստակ տեղեկատվություն ներկայացված չէ: Մա հատկապես կարևոր է, քանի որ հետազոտությունում ընդգրկված հիվանդների թիվը բավական մեծ է, իսկ տվյալների բնույթից կարելի է ենթադրել, որ խոսքը բազմակենտրոն հետազոտության մասին է: Հետևաբար, ցանկալի կլիներ, որ թեզում հստակ նշված լինեին հետազոտությունը հաստատած էթիկական կոմիտեի անվանումը, հաստատման համարը և ամսաթիվը, ներգրավված կենտրոնների ցանկը և այլ անհրաժեշտ տեղեկությունները:

2. 3.4.5 բաժնում նշվում է, որ բուժառուների 65.2%-ի մոտ դիտվել է կլինիկական պատասխան: Մակայն ցանկալի կլիներ ավելի հստակ ներկայացնել, թե ինչ չափանիշներով է սահմանվել «կլինիկական պատասխանը»: Մասնավորապես, անհրաժեշտ է նշել՝ արդյոք կիրառվել են ստանդարտացված չափորոշիչներ, օրինակ՝ RECIST, iRECIST կամ տվյալ ուռուցքային տեսակի համար կիրառելի այլ չափանիշներ, թե կլինիկական պատասխանը գնահատվել է այլ մոտեցմամբ: Ցանկալի կլիներ ներկայացնել արդյոք «կլինիկական պատասխանը» ներառում է ամբողջական պատասխան, մասնակի պատասխան, հիվանդության կայունացում, թե դրանց համակցություն, ինչ ժամանակահատվածում է գնահատվել պատասխանը և արդյոք առկա են տվյալներ հիվանդների ապրելիության վերաբերյալ:
3. Աշխատանքի կիրառական նշանակությունը լրացուցիչ կուժեղանար, եթե ներառվեր ֆինանսատնտեսական կամ առողջապահական տնտեսագիտության վերլուծությունը: Մասնավորապես, ցանկալի կլիներ գնահատել, թե որ մոտեցումն է առավել օպտիմալ տարբեր կլինիկական իրավիճակներում՝ ուռուցքային ԴՆԹ-ի և ՌՆԹ-ի սեքվենավորում, ուռուցքային ԴՆԹ-ի սեքվենավորում և հեղուկ բիոպսիա, կամ երեք մոտեցումների համակցված կիրառում: Նման վերլուծությունը կարող էր ներառել մեկ բուժառուի հաշվով

ծախսերը, կլինիկորեն կարևոր փոփոխությունների հայտնաբերման արդյունավետությունը, բուժման որոշման վրա ազդեցությունը և ընդհանուր ծախսարդյունավետությունը: YLD/DALY ցուցանիշները կարող են օգտակար լինել հիվանդության բեռի գնահատման համար, իսկ ախտորոշիչ և բուժական ռազմավարությունների համեմատության համար կարելի էր կիրառել QALY-ների և ծախսարդյունավետության վերլուծությունը:

Վերոնշյալ դիտարկումները չեն նսեմացնում ատենախոսական աշխատանքի արժեքը և ստացված արդյունքների նշանակությունը:

Եզրակացություն

Անաստասիա Սերգեյի Յուդինայի «Ուռուցքների կլինիկորեն նշանակալի օնկոգեն մոլեկուլային խանգարումների հայտնաբերում գենոմային և տրանսկրիպտոմային տվյալների հիման վրա» թեմայով թեկնածուական ատենախոսությունն աշխատանքի ծավալով, մեթոդական կատարմամբ, արդիականությամբ, գիտական նորությամբ, տեսական և գործնական նշանակությամբ լիովին համապատասխանում է ՀՀ ԲԿԳԿ-ի կողմից թեկնածուական ատենախոսություններին ներկայացվող բոլոր պահանջներին, իսկ հեղինակը՝ Անաստասիա Սերգեյի Յուդինան, արժանի է Գ.00.03 – «Մոլեկուլային և բջջային կենսաբանություն» մասնագիտությամբ կենսաբանական գիտությունների թեկնածուի հայցվող գիտական աստիճանի շնորհմանը:

Ա.Ս. Յուդինայի «Ուռուցքների կլինիկորեն նշանակալի օնկոգեն մոլեկուլային խանգարումների հայտնաբերում գենոմային և տրանսկրիպտոմային տվյալների հիման վրա» թեմայով ատենախոսությունը քննարկվել է ԵՊՀ Կենսաբանության ֆակուլտետի գենետիկայի և բջջաբանության ամբիոնի՝ 2026 թ.-ի ապրիլի 27-ի թիվ 9 նիստում, որին ներկա էին ամբիոնի վարիչ, կ.գ.թ. ասիստենտ Ա.Ա. Սարգսյանը, ՀՀ

