

ԿԱՐԾԻՔ

Տիգրան Աշոտի Հարությունյանի «Գենոմային անկայունության կենսամարկերների մշակումը մարդու բջիջներում» թեմայով ատենախոսական աշխատանքի վերաբերյալ՝ ներկայացված Գ.00.15 – «Գենետիկա» մասնագիտությամբ կենսաբանական գիտությունների դոկտորի գիտական աստիճանի հայցման համար

Մարդու բջիջներում տարբեր էկզոգեն և էնդոգեն գործոններով մակածված գենոմային անկայունության ուսումնասիրությունը ժամանակակից գենետիկայի, մոլեկուլային կենսաբանության և գենաթունաբանության առանցքային խնդիրներից է: Գենոմի կայունության խաթարումն ընկած է բազմաթիվ ախտաբանական գործընթացների՝ կանցերոզների, քրոնիկ բորբոքումների, վիրուսային վարակների, զարգացման և ծերացման մոլեկուլային մեխանիզմների հիմքում: Գենոմի կայունության խաթարմամբ պայմանավորված հիվանդությունների թվում առաջատար են ուռուցքային բազմագործոն հիվանդությունները, որոնց նկատմամբ հակվածությունը և գենետիկական նախատրամադրվածությունը տարիք-կախյալ աճում են մարդու օրգանիզմում գենոմային մուտացիաների կուտակմանը զուգընթաց: Այս համատեքստում Տ. Հարությունյանի ատենախոսական աշխատանքն, որն ուղղված է գենոմային վնասվածքների տարբեր մակարդակները բնութագրող նոր, զգայուն, քանակական և վերարտադրելի կենսամարկերների համալիր համակարգի մշակմանը, խիստ արդիական է, քանի որ թույլ է տալիս ոչ միայն խորացնել պատկերացումները գենաթույների նկատմամբ գենոմի պատասխան մեխանիզմների մասին, այլև ստեղծել գործիքակազմ կլինիկական ախտորոշման, ռիսկերի տարբերակման, գնահատման և կանխատեսման համար:

Աշխատանքի հիմնական նպատակն է հանդիսացել՝ մարդու բջիջներում ֆիզիկական, քիմիական և կենսաբանական գործոններով մակածված գենոմային անկայունության կենսամարկերների *in vitro* համակարգի մշակումը, ինչպես նաև, *in vivo* պայմաններում դրանց կլինիկական նշանակության գնահատման մեթոդաբանական մոտեցումների ձևավորումը: Այս նպատակին հասնելու համար հեղինակն առաջադրել և հաջողությամբ լուծել է մի շարք տրամաբանական խնդիրներ՝ ներառելով գենոմային վնասվածքների լայն սպեկտր, քրոմոսոմային

տարբեր լոկուսներում տեղակայված ԴՆԹ հատվածների պատճենների քանակական վարիացիաներ (CNV), թելոմերների երկարության և միտոքոնդրիումային ԴՆԹ-ի (մտԴՆԹ) փոփոխությունների վերլուծություն:

Հեղինակի կողմից ստացված արդյունքներն ակնհայտ գիտական նորույթ են և ունեն տեսական և գործնական նշանակություն, որոնցից կարելի է առանձնացնել հետևյալները: Նախ, արագացված էլեկտրոններով ճառագայթահարման պայմաններում առաջին անգամ ցույց է տրվել CNV լոկուսների ոչ միատեսակ, լոկուս-սպեցիֆիկ զգայնությունը և կապը թելոմերների կարճացման հետ: Սա թույլ է տալիս լոկուս-սպեցիֆիկ և թելոմերային FISH վերլուծությունն օգտագործել որպես բջջային հետերոգենության գնահատման նոր գործիք: Դոքսոռուբիցինի ազդեցության մոդելում՝ հաջորդիվ բացահայտվել է արտաբջջային մտԴՆԹ-ի մակարդակի փոփոխությունը և, որ կարևորն է, քրոմոսոմներում մտԴՆԹ-ի ինսերցիաների կապը քրոմոսոմային վնասվածքների կենսամարկեր՝ միկրոկորիզների հետ: Այսպիսով, գենաթունային սթրեսի ժամանակ կորիզ-միտոքոնդրիում կապի մեխանիզմների պարզաբանման գործում՝ հիմք է դրվել մի նոր տեսական ուղղության: Լինքերային հիստոն H1-5 գենի տրանսկրիպցիայի CRISPR-Cas9 համակարգով ընկճման միջոցով մշակվել են, քիմիական մուտագենների նկատմամբ բարձր զգայնություն ունեցող, գենոմային անկայունությամբ բջջային կուլտուրաներ, որոնք կարող են ծառայել որպես պոտենցիալ մոդելային համակարգեր հետագա սկրինինգային հետազոտությունների համար: Ալելին, ցույց է տրվել, որ COVID-19-ով հիվանդների մոտ լեյկոցիտների թելոմերների երկարությունը, օքսիդային վնասվածքի մարկեր 8-OHdG-ն և ԴՆԹ-կոմետների ցուցանիշները սերտորեն կորելացվում են հիվանդության ծանրության, սեռի և տարիքի հետ: Մոդելների յուրահատկությունը և զգայնությունը համադրող՝ ROC վերլուծության միջոցով ստացված սահմանային արժեքները այս կենսամարկերներին շնորհել են միջինից բարձր կանխատեսիչ կարողություն:

Ատենախոսությունում կիրառված մեթոդների զինանոց լիովին համապատասխանում է դոկտորական ատենախոսությունների պահանջներին: Հեղինակը համակցել է ժամանակակից մոլեկուլային-, ցիտոգենետիկական և գենաթունաբանական մեթոդները (ինչպես օրինակ՝ FISH, ԴՆԹ-կոմետների մեթոդ,

միկրոկոորիզային թեստ, CRISPR-Cas9, ՊՇՌ) և վիճակագրական բազմագործոն վերլուծությունները (ROC անալիզ, կորելյացիոն և ռեգրեսիոն մոդելներ): Բոլոր հետազոտությունները կատարվել են պատշաճ ստուգիչ խմբերի կիրառմամբ, ինչը սատարում է ստացված արդյունքների արժանահավատությունը:

Աշխատանքի արդյունքներն ունեն տրանսլյացիոն բժշկության համար գիտագործնական պոտենցիալ և կիրառական նշանակություն: Մշակված կենսամարկերների համակարգը կարող է օգտագործվել ճառագայթային և քիմիական գործոնների գենաթունայնության գնահատման, շրջակա միջավայրի մոնիթորինգի, ինչպես նաև կլինիկական բժշկության մեջ՝ ծանր վարակային կամ բորբոքային հիվանդություններով բուժառուների ռիսկերի անհատականացված գնահատման համար: Ստացված արդյունքները, հրատարակված գիտական հոդվածների քանակը և որակը լիովին արտացոլում են ատենախոսության բովանդակությունը:

Աշխատանքի բարձր գիտական մակարդակը գնահատելով հանդերձ, հարկ է նշել երկու ընդհանուր բնույթի դիտողություններ:

1. Հաշվի առնելով ներկայացված հետազոտության բազմաբնույթ ուղղությունները (ճառագայթային, քիմիական, վիրուսային)՝ ցանկալի կլիներ սեղմագրում ավելի հստակ ձևակերպել մշակված կենսամարկերների միասնական, ինտեգրված կիրառման ալգորիթմը:
2. COVID-19 հիվանդների խմբում ստացված կանխատեսիչ շեմային արժեքների կլինիկական վավերացումը հետազայում նպատակահարմար կլինի ընդլայնել նաև այլ սուր և/կամ քրոնիկ բորբոքային ախտաբանություններով ընտրանքների վրա՝ մոդելի ունիվերսալությունը ստուգելու համար:

Ամփոփելով կարծիքը՝ հարկ էմ համարում ընդգծել, որ նշված դիտողությունները կրում են խորհրդատվական բնույթ և նպատակ ունեն նպաստելու ներկայացված հետազոտական ուղղությունների հետագա զարգացմանը: Տիգրան Աշոտի Հարությունյանի «Գենոմային անկայունության կենսամարկերների մշակումը մարդու բջիջներում» թեմայով դոկտորական ատենախոսությունն իրենից ներկայացնում է ավարտուն, արդիական, մեթոդաբանորեն հարուստ և խորը

գիտական նշանակություն ունեցող աշխատանք, որը լուծում է կարևոր գիտագործնական խնդիր ժամանակակից գենետիկայի բնագավառում:

Վերը նշվածը թույլ է տալիս ամենայն լրջությամբ որակավորել ներկայացված ատենախոսական աշխատանքը՝ որպես առաջատար հիմնարար և կիրառական բնույթի հետազոտություն, որն ամբողջությամբ բավարարում է ՀՀ գիտական աստիճանաշնորհման կարգի՝ դոկտորական ատենախոսություններին ներկայացվող պահանջներին, իսկ հեղինակը՝ Տիգրան Աշոտի Հարությունյանը, միանգամայն արժանի է Գ.00.15 - «Գենետիկա» մասնագիտությամբ կենսաբանական գիտությունների դոկտորի գիտական աստիճանի շնորհման:

Պաշտոնական ընդդիմախոս՝

ՀՀ ԳԱԱ Մոլեկուլային կենսաբանության ինստիտուտի
Մարդու գենոմիկայի լաբորատորիայի
ավագ գիտաշխատող, կ.գ.դ.



Կ.Ռ. Մայիլյան

14.08.2026թ.

Կարինե Ռ. Մայիլյանի ստորագրությունը հաստատում եմ՝

ՀՀ ԳԱԱ Մոլեկուլային կենսաբանության
ինստիտուտի գիտ. քարտուղար, կ.գ.թ.



Զ.Ա. Խաչատրյան