

ԿԱՐԾԻՔ

Պաշտոնական ընդդիմախոսի՝ 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

Տիգրան Աշոտի Հարությունյանի «Գենոմային անկայունության կենսամարկերների մշակումը մարդու բջիջներում» թեմայով դոկտորական ատենախոսությունը նվիրված է ժամանակակից կենսաբանության և բժշկակենսաբանության կարևոր խնդիրներից մեկին՝ մարդու բջիջներում գենոմային անկայունության տարբեր դրսևորումների բացահայտմանը և դրանց գնահատման համար կենսամարկերների որոնմանը: Աշխատանքի թեման արդիական է ինչպես հիմնարար գենետիկայի, այնպես էլ շրջակա միջավայրի տարբեր գենոտոքսիկ գործոնների ազդեցության գնահատման և բժշկակենսաբանական հետազոտությունների տեսանկյունից:

Ատենախոսությունը, կազմված 233 էջից, աչքի է ընկնում գիտական խնդիրների լայն ընդգրկմամբ, փորձարարական նյութի ծավալով և կիրառված մեթոդների բազմազանությամբ: Հեղինակը գենոմային անկայունության խնդիրը ուսումնասիրել է տարբեր մակարդակներում՝ քրոմոսոմային փոփոխություններից և պատճենների թվի տատանումներից մինչև տելոմերների երկարության փոփոխություններ, միտոքոնդրիալ ԴՆԹ-ի դրսևորումներ, առանձին գենի ֆունկցիոնալ ուսումնասիրություն և կլինիկական նյութում գենոմային վնասման ցուցանիշների գնահատում: Այս բազմամակարդակ մոտեցումը հնարավորություն է տվել խնդիրը դիտարկել ոչ միայն մեկ առանձին կենսաբանական ցուցանիշի, այլ փոխկապակցված փոփոխությունների համատեքստում:

Ատենախոսության նպատակը և խնդիրները, ինչպես նաև դրանց իրականացման համար ընտրված փորձարարական մոտեցումները տրամաբանորեն ձևակերպված են և համապատասխան են առաջադրված գիտական խնդրին: Աշխատանքի մեթոդական մասում համակցվել են մոլեկուլային-ցիտոգենետիկական, մոլեկուլային-գենետիկական, բջջաբանական և վիճակագրական մեթոդներ, ինչը հնարավորություն է տվել նույն խնդրին մոտենալ տարբեր փորձարարական մակարդակներից:

Ընդհանրապես, ատենախոսական աշխատանքի բաժինները հաջորդում են միմյանց տրամաբանական հաջորդականությամբ՝ ձևակերպված գիտական

խնդրից և գրական տվյալների վերլուծությունից անցնելով հետազոտության մեթոդաբանությանը, ստացված արդյունքների ներկայացմանն ու դրանց քննարկմանը, ապա՝ եզրակացությունների և առաջարկությունների ձևակերպմանը: 388 գրական աղբյուրների բազմակողմանի վերլուծությունը հնարավորություն է տվել ներկայացնել գենոմային անկայունության առաջացման հիմնական գործոնները, դրա դրսևորումների ուսումնասիրման ժամանակակից մոտեցումները և տարբեր կենսամարկերների կիրառման հնարավորությունները: Աշխատանքի կարևոր արժանիքներից է նաև նկարագրական դիտարկումներից հնարավոր մեխանիզմների բացատրությանն անցնելը: Մասնավորապես, H1-5 գենի ֆունկցիոնալ ուսումնասիրությունը հնարավորություն է տալիս քննարկել դրա հնարավոր մասնակցությունը գենոմային կայունության պահպանմանը, իսկ միտոքոնդրիալ ԴՆԹ-ի փոփոխությունների ուսումնասիրությունը՝ միջուկային և միտոքոնդրիալ գենոմների միջև հնարավոր փոխկապակցվածության հարցը: Այս ուղղությունները աշխատանքին հաղորդում են ոչ միայն նկարագրական, այլև մեխանիստական ուղղվածություն:

Ատենախոսության կլինիկական ուղղությունը՝ COVID-19-ի պայմաններում գենոմային անկայունության ցուցանիշների ուսումնասիրությունը, հնարավորություն է տվել փորձարարական համակարգերում ուսումնասիրված որոշ ցուցանիշներ գնահատել նաև կլինիկական նյութում: Այս մոտեցումը աշխատանքին հաղորդում է տրանսլացիոն ուղղվածություն և հնարավորություն է ստեղծում քննարկելու ստացված արդյունքների հնարավոր կիրառական նշանակությունը:

Ատենախոսության բաժինների կառուցվածքը, դրանց փոխհարաբերակցությունը և ծավալային համամասնությունը նույնպես համապատասխանում են դոկտորական ատենախոսություններին ներկայացվող պահանջներին: Բաժինների ծավալները համաչափ են դրանց բովանդակությանը և հետազոտության տրամաբանությանը՝ ապահովելով տեսական դրույթների, մեթոդաբանության, ստացված արդյունքների և դրանց քննարկման պատշաճ ներկայացումը:

Ընդհանուր առմամբ, ատենախոսությունը բնութագրվում է գիտական խնդրի ինքնուրույն ձևակերպմամբ, մեծածավալ փորձարարական աշխատանքով, ժամանակակից մեթոդների կիրառմամբ և ստացված տվյալների տարբեր մակարդակներում մեկնաբանման փորձով:

Այնուամենայնիվ, ատենախոսության ընդհանուր դրական գնահատմանը զուգահեռ, ատենախոսության քննարկումներն առաջադրում են մի շարք սկզբունքային գիտական հարցեր, որոնց վերաբերյալ կցանկանայի ստանալ ատենախոսի հիմնավորումն ու պարզաբանումը:

1. FISH-ով հայտնաբերված փոփոխությունների՝ որպես CNV կենսամարկերի մեկնաբանման վերաբերյալ

Ատենախոսության մեջ ճառագայթման ազդեցությամբ CNV-ների ուսումնասիրությունն իրականացվել է սահմանափակ թվով քրոմոսոմային լոկուսներում՝ FISH մեթոդի կիրառմամբ: Ստացված արդյունքները հետաքրքիր են և ցույց են տալիս ուսումնասիրված լոկուսների նկատմամբ ճառագայթման ազդեցության տարբերակված արձագանք: Սակայն սահմանափակ թվով լոկուսների ուսումնասիրության արդյունքները չեն կարող ուղղակիորեն ընդհանրացվել ամբողջ գենոմի ռադիազգայունության վերաբերյալ: Բացի այդ, FISH ազդանշանների թվի փոփոխությունը ցույց է տալիս տվյալ լոկուսի նկատմամբ փոփոխության առկայությունը, սակայն ինքնին դեռևս չի հավաստում գենոմային պատճենների թվի փոփոխության մոլեկուլային բնույթը:

Հարց. Ինչպե՞ս է հեղինակը հիմնավորում ուսումնասիրված սահմանափակ թվով լոկուսներում FISH ազդանշանների քանակական փոփոխություններից CNV-ի՝ որպես գենոմային ռադիազգայունության ընդհանուր կիրառելի կենսամարկերի վերաբերյալ եզրահանգումը: Արդյո՞ք հեղինակը FISH-ով ստացված փոփոխությունների և CNV-ի նույնականացումը համարում է բավարար հիմնավորված առանց անկախ մոլեկուլային մեթոդով դրանց վավերացման:

2. Տելոմերների երկարության՝ որպես ճառագայթային ազդեցության կենսամարկերի վերաբերյալ

Տելոմերների երկարության ուսումնասիրությունը աշխատանքում լրացնում է քրոմոսոմային փոփոխությունների վերաբերյալ ստացված տվյալները և գենոմային անկայունության գնահատումը տեղափոխում է ևս մեկ կարևոր մակարդակ: Հեղինակը ցույց է տվել տելոմերների կարճացում և ուսումնասիրել դրա կապը տարբեր պայմանների և գործոնների հետ: Միաժամանակ, աշխատանքում ուսումնասիրված COVID-19 խմբերում արձանագրվել է նաև 8-OHdG-ի և տելոմերների երկարության միջև բացասական կապ, որը հեղինակն օգտագործում է օքսիդատիվ սթրեսի հնարավոր դերի քննարկման համար:

Հարց. Հաշվի առնելով տելոմերների երկարության վրա տարբեր սթրեսային գործոնների ազդեցության հնարավորությունը՝ ինչպե՞ս է հեղինակը հիմնավորում տելոմերների կարճացման՝ հենց ճառագայթային ազդեցության կենսամարկեր լինելու սպեցիֆիկությունը: Արդյո՞ք առաջարկվող շեմային արժեքների համար գնահատվել է դրանց տարբերակող կարողությունը այլ գենոտոքսիկ կամ սթրեսային ազդեցությունների նկատմամբ:

3. Միտոքոնդրիալ ԴՆԹ-ի քրոմոսոմային ինտեգրման վերաբերյալ

Միտոքոնդրիալ ԴՆԹ-ի փոփոխությունների ուսումնասիրությունը հետաքրքիր ուղղություն է, քանի որ աշխատանքում փորձ է արվում կապել միտոքոնդրիալ և միջուկային գենոմների անկայունությունը: Ատենախոսության մեջ այս ուղղությունը դիտարկվում է նաև նախորդ հետազոտությունների համատեքստում, այդ թվում՝ դոքսոռուբիցինով պայմանավորված mtDNA-ի միջուկային տրանսլոկացիայի վերաբերյալ հեղինակի նախկին աշխատանքների հիման վրա:

Հարց. FISH մեթոդով քրոմոսոմային նյութում mtDNA ազդանշանի հայտնաբերումը որքանո՞վ է բավարար այն որպես քրոմոսոմային նյութում նոր առաջացած mtDNA ինսերցիա մեկնաբանելու համար: Ի՞նչ լրացուցիչ մոլեկուլային ապացույցներ է հեղինակը համարում անհրաժեշտ այդ ինսերցիաների ինտեգրման փաստը, կառուցվածքը և տեղակայումը վերջնականապես հաստատելու համար:

4. H1-5 գենի ֆունկցիոնալ դերի վերաբերյալ

H1-5 գենի ուսումնասիրությունը աշխատանքի կարևոր ուղղություններից է, քանի որ այստեղ հեղինակը փորձում է գենոմային անկայունության առանձին ցուցանիշների նկարագրությունից անցնել հնարավոր մեխանիզմի բացատրությանը: CRISPR-Cas9 մեթոդով H1-5-ի knockdown-ից հետո ԴՆԹ-ի և քրոմոսոմային վնասման ցուցանիշների գնահատումը հնարավորություն է տվել քննարկել այդ գենի հնարավոր մասնակցությունը գենոմային կայունության պահպանմանը: Ատենախոսության կառուցվածքում այս ուղղությունը ներկայացված է որպես գենոմային անկայունության ինդոկցիայի առանձին փորձարարական մոդել:

Հարց. H1-5-ի էքսպրեսիայի նվազեցումից հետո գենոմային վնասման աճը որքանո՞վ է բավարար տվյալ գենի՝ գենոմային կայունության պահպանման գործում պատճառահետևանքային դերը հաստատելու համար: Ինչպե՞ս է հեղինակը տարբերակում H1-5-ի knockdown-ի անմիջական ազդեցությունը CRISPR-Cas9 համակարգի կիրառմամբ պայմանավորված հնարավոր լրացուցիչ գենոմային վնասումներից:

5. COVID-19-ում կենսամարկերների կանխատեսող նշանակության վերաբերյալ

COVID-19-ի պայմաններում գենոմային անկայունության ուսումնասիրությունն աշխատանքի կարևոր տրանսլյացիոն ուղղություններից է: Հեղինակը գնահատել է ԴՆԹ-ի վնասումը, տելոմերների երկարությունը և 8-OHdG-ի մակարդակը տարբեր ծանրության հիվանդների մոտ և իրականացրել է ROC ու բազմագործոն վիճակագրական վերլուծություններ: Ատենախոսության կառուցվածքում առանձին ենթաբաժին է հատկացված հենց կենսամարկերների «պրոգնոստիկ կարողության» գնահատմանը:

Հարց. Հիվանդության ծանրության հետ հայտնաբերված ասոցիացիաները և տվյալ ընտրանքում ստացված ROC ցուցանիշները որքանո՞վ են բավարարում մնասիրված ցուցանիշները որպես հիվանդության ելքի պրոգնոստիկ կենսամարկերներ բնութագրելու համար: Ի՞նչ լրացուցիչ վավերացում է, հեղինակի կարծիքով, անհրաժեշտ տվյալների տարբերակող կարողությունը իրական կանխատեսող արժեքից տարբերակելու համար:

6. Տարբեր կենսամարկերների միասնական համակարգի վերաբերյալ

Ատենախոսության տարբեր բաժիններում ուսումնասիրված CNV-ները, տելոմերների երկարությունը, mtDNA-ի փոփոխությունները, H1-5-ի ֆունկցիոնալ դերը և կլինիկական ցուցանիշները ներկայացվում են որպես գենոմային անկայունության գնահատման հնարավոր կենսամարկերներ: Միաժամանակ, դրանք բնութագրում են գենոմային անկայունության տարբեր մակարդակներ և ունեն ապացուցվածության տարբեր աստիճան:

Հարց. Ինչպե՞ս է հեղինակը հիմնավորում այս տարբեր ցուցանիշների միավորումը գենոմային անկայունության կենսամարկերների միասնական հայեցակարգում: Արդյո՞ք դրանք նախատեսվում են որպես առանձին, միմյանց լրացնող կենսամարկերներ, թե՞ հեղինակը ենթադրում է դրանց համակցված կիրառմամբ գենոմային անկայունության ինտեգրալ գնահատում, և եթե վերջինը, ապա ինչպե՞ս է նախատեսվում գնահատել այդ համակցված համակարգի արդյունավետությունը: Ընդհանուր առմամբ, ատենախոսությունը ներկայացնում է գիտականորեն արժեքավոր, ինքնուրույն և բազմամակարդակ հետազոտություն, որի արդյունքները նշանակալի ներդրում են գենոմային անկայունության տարբեր դրսևորումների ուսումնասիրման և դրանց հնարավոր կենսամարկերների որոնման գործում: Աշխատանքի ուժեղ կողմերն են հետազոտական հարցերի բազմազանությունը, փորձարարական տվյալների մեծածավալությունը, ժամանակակից մեթոդների կիրառումը և տարբեր մակարդակներում ստացված արդյունքները մեկ գիտական խնդրի շուրջ համադրելու փորձը:

Ատենախոսության առանձին դրույթների վերաբերյալ ներկայացված դիտարկումները հիմնականում վերաբերում են արդյունքների մեկնաբանման սահմաններին և առաջարկվող կենսամարկերների հետագա վավերացման անհրաժեշտությանը և չեն նվազեցնում կատարված հետազոտության գիտական արժեքը: Ընդհակառակը, դրանք մատնանշում են այն ուղղությունները, որոնց շարունակական ուսումնասիրությունը կարող է ստացված արդյունքները հասցնել ավելի բարձր՝ մեխանիստական և կլինիկական վավերացման մակարդակի:

Ելնելով կատարված վերլուծությունից, նաև ատենախոսության՝ ատենախոսությունների կառուցվածքին վերաբերվող համապատասխանությունից,

գտնում եմ, որ Տիգրան Աշոտի Հարությունյանի «Գենոմային անկայունության կենսամարկերների մշակումը մարդու բջիջներում» թեմայով ատենախոսությունը գիտական նորույթ պարունակող, ինքնուրույն և ավարտուն հետազոտություն է, որն ունի ինչպես հիմնարար, այնպես էլ կիրառական նշանակություն: Ատենախոսությունն իր գիտական մակարդակով, ստացված արդյունքների ծավալով և նշանակությամբ համապատասխանում է դոկտորական ատենախոսություններին ներկայացվող պահանջներին, իսկ հեղինակը արժանի է Գ.00.15 «Գենետիկա» մասնագիտությամբ կենսաբանական գիտությունների դոկտորի գիտական աստիճանի շնորհմանը:

Պաշտոնական ընդդիմախոս՝

ՀԱԱՀ Սննդագիտության և կենսատեխնոլոգիաների գիտահետազոտական ինստիտուտի

Սննդի անվտանգության և կենսատեխնոլոգիայի ու Կենդանական ծագման հումքի և մթերքի վերամշակման տեխնոլոգիայի բաժինների վարիչ,
կ.գ.դ., պրոֆ.

Ա.Ջ. Փեփոյան

կ.գ.դ. Ա. Ջ. Փեփոյանի ստորագրության իսկությունը
հաստատում եմ

/ Հայաստանի ազգային ազդեցության համալսարանի
գիտական քարտուղար
գ.գ.թ., դոցենտ



Գայանե Ավագյան

27.07.2026 թ