



«Հաստատում եմ»

[Handwritten signature]

Երևանի Պետական Համալսարանի
Բնական և ճշգրիտ մասնագիտությունների գծով

պրոռեկտոր Ֆ.-մ. գ.թ. Ռ.Հ. Բարխուդարյան

«7» դեկտեմբերի 2020թ.

ԱՌԱՋԱՏԱՐ ԿԱԶՄԱԿԵՐՊՈՒԹՅԱՆ ԿԱՐԾԻՔ

Մարիամ Սամվելի Պետրոսյանի «Կրեատիվի ռադիոպաշտպանիչ ազդեցությունը բջջի էներգետիկ փոխանակության և կորիզի մորֆոֆունկցիոնալ կարգավիճակի վրա» թեմայով թեկնածուականատենախոսության մասին, ներկայացված Գ.00.03. - «Մոլեկուլային և բջջային կենսաբանություն» մասնագիտությամբ կենսաբանական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի հայցման համար:

Աշխատանքը ներկայացվել և քննարկվել է ԵՊՀ-ի Կենսաբանության ֆակուլտետի Գենետիկայի և բջջաբանության ամբիոնի 26 նոյեմբերի 2020թ. թիվ 4 նիստում, ինչի արդյունքում կազմվել է հետևյալ կարծիքը:

Գենետիկայի և բջջաբանության ամբիոնի նիստին մասնակցել են՝ ՀՀ ԳԱԱ թղթակից անդամ, կ.գ.դ., պրոֆ. Ռ.Ս.Հարությունյանը, կ.գ.դ., պրոֆ. Գ.Գ.Հովհաննիսյանը, կ.գ.թ. դոցենտ Գ.Գ.Զալիսյանը, կ.գ.թ. դոցենտ Ա.Լ.Գևորգյանը, կ.գ.թ. դոցենտ Ն.Հ.Ազարյանը, կ.գ.թ. ասիստենտ Ն.Ս.Բարսյանը, կ.գ.թ. ասիստենտ Մ.Բ.Մաթևոսյան, կ.գ.թ. ասիստենտ Տ.Ա.Հարությունյանը, կ.գ.թ. ավագ գիտաշխատող Զ.Ս.Մարգարյանը, կ.գ.թ. ավագ գիտաշխատող Ա.Լ.Աթոյանցը, կ.գ.թ. ավագ գիտաշխատող Է.Ա.Աղաջանյանը, կ.գ.թ. ավագ գիտաշխատող Ռ.Է.Ավայանը, ասպիրանտ Ա.Ա.Մարգարյանը, ավագ լաբորանտ Ա.Ս.Վարժապետյանը:

Թեմայի արդիականությունը: Բժշկության մեջ և տեխնիկայում իոնիզացնող ճառագայթման աղբյուրների հետ մարդու շարունակ ընդլայնվող կոնտակտները թելադրում են ճառագայթային անվտանգության ինտենսիֆիկացիայի անհրաժեշտություն: Մինթետիկ ռադիոպաշտպանիչներն ունեն մի շարք թերություններ, ինչպիսիք են՝ բարձր տոքսիկությունը, կողմնակի ազդեցությունը ու նրանց բարձր արժեքը, որոնք էլ հիմնավորում են ցածր տոքսիկությամբ բնական ծագման նյութերի ռադիոպաշտպանիչ հատկությունների ուսումնասիրման արդիականությունը: Հայտնի է, որ ճառագայթումը բջջում առաջացնում է օքսիդացիոն սթրես: Բջջի էներգետիկ կարգավիճակի պահպանումը օքսիդացիոն սթրեսի դեմ պայքարի հիմնական նախապայմաններից է:

Կրեատինկինազը (ԿԿ) իր սուբստրատների՝ կրեատինի (Կր) և կրեատինֆոսֆատի (ԿՖ) հետ առաջացնում է Կր-ԿՖ-ԿԿ-ային համակարգ, որը բջջում էներգետիկ և կալցիումական հոմեոստազի ապահովմանը զուգահեռ, իրականացնում է միտոքոնդրիումների կառուցվածքային և ֆունկցիոնալ կարգավիճակի ապահովման ֆունկցիա, որը կապված է Կր-ԿՖ-ԿԿ համակարգի հակաօքսիդանտային և հակաապոպտոտիկ հատկությունների հետ: Այս ֆունկցիաների ամբողջությունը պայմանավորում է Կր պաշտպանիչ հատկություններն ընդդեմ օքսիդացիոն սթրեսի:

Այսօր Կր հանդիսանում է առավել ակտուալ ադապտոզեններից մեկը: Կր որպես կենսահավելում բարձրացնում է օրգանիզմի էներգետիկ ստատուսը, ինչի շնորհիվ լայնորեն օգտագործվում է որպես էրգոզենիկ միջոց: Հայտնի է, որ Կր պաշտպանիչ ազդեցություն ունի ծերացման, ինչպես նաև մի շարք նյարդային հիվանդությունների դեպքում, որոնց հիմքում ընկած է օքսիդացիոն սթրեսը: Բացահայտված է Կր նշանակալի գենապաշտպանիչ ազդեցությունը մարդու մաշկի բջիջների միտոքոնդրիալ ԴՆԹ-ի վրա: Հաշվի առնելով վերը թվարկվածը՝ ատենախոսի կողմից ենթադրվել է Կր-ի բարձր ռադիոմոդիֆիկացնող պոտենցիալի առկայությունը, որի ուսումնասիրմանը նվիրված է տվյալ աշխատանքը:

Թեմայի նպատակը և խնդիրները: Աշխատանքի նպատակն է հանդիսացել կրեատիվ (Կր) ռադիոպաշտպանիչ էֆեկտի ուսումնասիրումը բջջի էներգետիկ մետաբոլիզմի և կորիզի մորֆոֆունկցիոնալ կարգավիճակի հետճառագայթային փոփոխությունների անալիզի հիման վրա՝ Կր առկայությամբ և բացակայությամբ:

Նպատակի իրականացման համար ատենախոսի կողմից առաջ են քաշվել խնդիրների երկու համալիր, որոնք են.

1) Ուսումնասիրել հետճառագայթային փոփոխությունների դինամիկան՝

ա) Կր-ԿԿ համակարգի ակտիվության վրա լյարդում և ուղեղում՝ որպես բջջի էներգետիկ կարգավիճակի ցուցանիշ,

բ) բջջակորիզի մորֆոֆունկցիոնալ կարգավիճակի ցուցանիշների վրա՝ ԴՆԹ-ի ընդհանուր քանակի և նրա ըստ պլոիդության բաշխման, ինչպես նաև առնետների հեպատոցիտների կորիզ-կորիզակային համակարգի մորֆոմետրիկ ցուցանիշների վրա՝ միանվագ ընդհանուր ռենտգենյան և միանվագ/կոտորակային ռադիոհաճախային ճառագայթումից հետո,

2) Գնահատել Կր ռադիոմոդիֆիկացնող ազդեցությունը ռենտգենյան ճառագայթումով ինդուցված հետճառագայթային փոփոխությունների վրա՝ օգտագործելով հետևյալ մոդելները.

ա) ուղեղի և լյարդի կրեատին-կրեատինկինազային համակարգ,

բ) հեպատոցիտների կորիզ-կորիզակային համակարգ,

գ) ծայրամասային արյան մոնոնուկլեար բջիջների ԴՆԹ-ի վնասվածքներ,

դ) ծայրամասային արյան բջիջների պոպուլյացիոն կազմ,

ե) առնետների ապրելունակություն

Ստացված փաստերի և եզրակացությունների գնահատականը: Աշխատանքը ներառում է ստացված արդյունքների համակարգված անալիտիկ շարադրանք, որոնք մի կողմից վերաբերվում են ԿԿ, ինչպես նաև ալանին- և ասպարտատ-ամինոտրանսֆերազների ակտիվության մակարդակների և հեպատոցիտների կորիզ-կորիզակային համակարգի մորֆոֆունկցիոնալ ցուցանիշների հետճառագայթային փոփոխություններին՝ ռենտգենյան և ռադիոհաճախային ճառագայթումներից հետո:

Մյուս կողմից ներկայացված են տվյալներ Կր ռադիոմոդիֆիկացնող ազդեցության մասին նշված ցուցանիշների, ինչպես նաև ԴԼԹ-ի վնասվածքների, ծայրամասային արյան բջիջների պոպուլյացիոն կազմի և ապրելունակության վրա՝ առնետների ռենտգենյան ճառագայթումից հետո: Ստացված տվյալների համեմատական վերլուծությունը ատենախոսին հիմք է տալիս եզրակացություններ անել ֆերմենտների ակտիվության և հեպատոցիտների կորիզ-կորիզակային համակարգի մորֆոֆունկցիոնալ ցուցանիշների հետճառագայթային փոփոխությունների կոմպենսատոր-ադապտիվ բնույթի մասին, ինչպես նաև Կր-ԿԿ համակարգի ադապտացիոն հատկությունների նշանակալի պլաստիկության և հյուսվածքային սպեցիֆիկության մասին: Բացի այդ, այդ վերլուծությունը վկայում է Կր ռադիոպաշտպանիչ ազդեցության մասին ուղեղի և լյարդի էներգետիկ փոխանակության, հեպատոցիտների կորիզ-կորիզակային համակարգի մորֆոֆունկցիոնալ կարգավիճակի վրա, ինչպես նաև առնետների ծայրամասային արյան մոնոնուկլեար բջիջների ԴԼԹ-ի վնասվածքների, արյան բջիջների պոպուլյացիոն կազմի և ապրելունակության վրա:

Որպես աշխատանքի առավելություն հարկ է նշել Կր-ի ռադիոպաշտպանիչ պոտենցիալը հաստատելու համար օգտագործված տարբեր մոդելները: Փորձերի արդյունքում ստացված տվյալները փաստում են գլյուկոզի լուծույթում Կր հեպատոպաշտպանիչ, գենապաշտպանիչ, բջջապաշտպանիչ, և էներգախթանող ազդեցության մասին: Բացի այդ, ստացված արդյունքները բացահայտում են նաև Կր համակարգային պաշտպանական բնույթը: Կր/գլյուկոզի ռադիոպաշտպանիչ ազդեցության վերջնական հաստատումն են առնետների ապրելունակության տվյալները՝ ապրելունակություն-67%, ավելացված կյանքի տևողություն-39%: Այս տվյալները համեմատելի են ներկայումս հայտնի, արդյունավետ ռադիոպաշտպանիչների հետ: Ներկայացված տվյալների հիման վրա ատենախոսը կատարում է հիմնավորված եզրակացություն Կր-ի՝ որպես պոտենցիալ ռադիոպաշտպանիչի մասին:

Ատենախոսության գիտա-մեթոդական մակարդակը: Տարբեր խնդիրների ուսումնասիրմանը նվիրված փորձերում օգտագործվել է 464 սեռահասուն ոչ ցեղական արու առնետ: Նախնական փորձերում մշակվել են ճառագայթման համապատասխան եղանակներ՝ միացության դոզան, ներարկման եղանակները, ինչպես նաև օգտագործվող լուծիչը, մանրամասն մշակվել է փորձերի ընթացակարգը: Ֆերմենտների ակտիվության որոշման և կորիզի մորֆոֆունկցիոնալ կարգավիճակի ուսումնասիրման համար օգտագործվել են համապատասխան զգայուն մեթոդներ: ԴՆԹ-ի վնասվածքների գնահատումը կատարվել է քոմեթ-անալիզի մեթոդով: Տվյալների վիճակագրական վերլուծությունների համար օգտագործվել են յուրաքանչյուր դեպքին համապատասխան վիճակագրական մեթոդներ: Աշխատանքի կարևոր առավելությունն է մի շարք մոդելների օգտագործումը ռադիոպաշտպանիչ ազդեցության գնահատման նպատակով: Օգտագործվել է նմանատիպ հետազոտություններում ընդունված առնետների ապրելունակության մոդելը: Օգտագործված մեթոդների համապատասխանությունը դրված խնդիրների լուծմանը կասկած չի հարուցում: Ատենախոսության եզրակացությունները բխում են հետազոտություններից ստացված տվյալներից, դրանք հավաստի են և հիմնավորված:

Ատենախոսության դրույթներն արտացոլված են 16 գիտական աշխատություններում, այդ թվում 9-ը գիտական հոդվածներում և 7-ը՝ գիտաժողովների նյութերում տպագրությունների տեսքով ինչպես նաև 1 արտոնագիր:

Ատենախոսության ուսումնասիրման ընթացքում փորձերի պլանավորման և արդյունքների վերաբերյալ առաջացել են հետևյալ հարցերը.

1. Ի՞նչով է պայմանավորված տվյալների բացակայությունը 3,5Գր/13օր խմբի համար ադյուսակ 1-ում, որում ամփոփված են ԴՆԹ-ի քանակի, ինչպես նաև հեպատոցիտների կորիզ-կորիզակային ապարատի մորֆոմետրիկ ցուցանիշների հետճառագայթային փոփոխությունների տվյալները:

2. Գրական ակնարկից հետևում է, որ Կր օգտագործվում է որպես սննդահավելում նաև շաքարների, սպիտակուցների, ամինաթթուների և վիտամինների զուգակցմամբ և այս դեպքում ի՞նչով է պայմանավորված Կր/գլյուկոզի ընտրությունը:

3. Ատենախոսության մեջ նշվում է, որ Կր անվտանգ է նույնիսկ բարձր դոզաներով կիրառման դեպքում: Ի՞նչով է բացատրվում, որ աշխատանքում չեն օգտագործվել 1 գ/կգ-ից բարձր դոզաներ:

Ատենախոսության տեսական և գործնական նշանակությունը: Տվյալ աշխատանքի հիմնարար նշանակությունը կայանում է նրանում, որ նրա արդյունքները մի կողմից լրացնում են բջջում Կր-ԿՖ-ԿԿ համակարգի ֆիզիոլոգիական դերի մասին առկա պատկերացումները ինչպես ընդհանուր առմամբ, այնպես էլ այս համակարգի ադապտացիոն հնարավորությունների մակարդակում, իսկ մյուս կողմից՝ ընդլայնում են պատկերացումները Կր պաշտպանիչ պոտենցիալի մասին: Կր առաջին անգամ ուսումնասիրվել է որպես պոտենցիալ ռադիոպաշտպանիչ ռենտգենյան ճառագայթման դեմ: Ցույց է տրվել, որ Կր-ԿՖ-ԿԿ համակարգը օժտված է բարձր ռադիոզգայունությամբ, ինչպես նաև զգալի նատիվ ադապտացիոն հնարավորություններով, որոնք խթանվում են Կր-ով, ինչն էլ հանգեցնում է ճառագայթման պատճառով խաթարված բջջի էներգետիկ հոմեոստազի վերականգնմանը: Դրա հետ մեկտեղ Կր-ի համար առաջին անգամ ցույց է տրվել՝ ռադիոպաշտպանիչ ազդեցություն առնետների ապրելունակության վրա, գենապաշտպանիչ ազդեցություն՝ առնետների ծայրամասային արյան մոնոնուկլեար բջիջների ԴՆԹ-ի հետճառագայթային վնասվածքների վրա, բջջապաշտպանիչ ազդեցություն առնետների ծայրամասային արյան բջիջների պոպուլյացիոն կազմի հետճառագայթային փոփոխությունների վրա, հեպատոպաշտպանիչ ազդեցություն, որն ուղղված է գենոմային անկայունության նվազեցմանը հեպատոցիտներում՝ ռենտգենյան ճառագայթումից հետո:

Ինչ վերաբերվում է կատարված հետազոտության կիրառական նշանակությանը, ապա աշխատանքի արդյունքները հիմք են հանդիսանում առաջարկել Կր որպես պոտենցիալ ռադիոպաշտպանիչ: Լ.Ս. Ներսեսովայի, Ս.Գ. Գազարյանցի և Ժ.Ի. Հակոբյանի հետ համատեղ ստացվել է արտոնագիր №3345A «Կրեատինի կիրառումը որպես ռադիոպաշտպանիչ միջոց» (որոշում AM20190093 առ 08.08.2019):

Ելնելով վերը շարադրվածից, անհրաժեշտ է նշել, որ ատենախոսությունն արդիական է, ունի նշանակալի գիտական և գործնական արժեք, նորույթ: Ատենախոսության փորձնական մասի հետ ծանոթությունից թվում է, որ ստացված տվյալների գիտական նորույթը չի սահմանափակվում միայն ներկայացված եզրակացություններով, սակայն ատենախոսը ներկայացնում է միայն հստակ եզրակացություններ, որոնք համապատասխանում են ատենախոսության նպատակին և խնդիրներին: Ատենախոսությունը իր ծավալով և բովանդակությամբ լիովին համապատասխանում է «ՀՀ-ում գիտական աստիճանաշնորհման կանոնակարգի» թեկնածուական գիտական աստիճանի հայցման համար ներկայացված ատենախոսությունների 7-րդ և 10-րդ կետերի պահանջներին, իսկ հայցորդ Մարիամ Սամվելի Պետրոսյանը արժանի է Գ.00.03 - «Մոլեկուլային և բջջային կենսաբանություն» մասնագիտությամբ կենսաբանական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի շնորհմանը:

ԵՊՀ-ի Կենսաբանության ֆակուլտետի
Գենետիկայի և բջջաբանության ամբիոնի վարիչ,
ՀՀ ԳԱԱ թղթ. անդամ, կ.գ.դ., պրոֆ. Ռ.Մ. Հարությունյան



Պրոֆ. Ռ.Մ. Հարությունյանի ստորագրության իսկությունը հաստատում եմ՝
ԵՊՀ-ի գիտական քարտուղար,
պ.գ.թ. Լ. Ս. Հովսեփյան

