

«ՀԱՍՏԱՏՈՒՄ ԵՄ»

Լևոն Հովհաննիսյանի անվան Սրտաբանության
գիտահետազոտական ինստիտուտի տնօրեն
բ.գ.դ., պրոֆեսոր Պ.Հ. Զելվենյան

«17» օգոստոսի 2021թ.



**ԱՌԱՋԱՏԱՐ ԿԱԶՄԱԿԵՐՊՈՒԹՅԱՆ
Գ Ր Ա Խ Ո Ս Ա Կ Ա Ն**

Արթուր Մուշեղի Մելքոնյանի «Աղիքային միկրոֆլորայի եվ լեյկոցիտներում L-արգինինի նյութափոխանակության տեղաշարժերը տիպ 1 շաքարային դիաբետով հիվանդների շրջանում» թեմայով, ԺԴ.00.03 «Ներքին հիվանդություններ» մասնագիտությամբ բժշկական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի հայցման համար ներկայացված ատենախոսության վերաբերյալ

ԹԵՄԱՅԻ ԱՐԴԻԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆԸ

Ներկայացված աշխատանքը նվիրված է աղիքային միկրոֆլորայի և իմուն պատասխանում ներգրավված L-արգինինի նյութափոխանակության տեղաշարժերի ուսումնասիրությանը՝ տիպ մեկ շաքարային դիաբետի ժամանակ, նաև՝ նոր թերապևտիկ թիրախների, ընթացքի և բուժման չափանիշների որոշմանը:

Աշխատանքի գրականության վերլուծությունից պարզ է դառնում, որ տիպ 1 շաքարային դիաբետը (Տ1ԾԴ) աուտոիմուն հիվանդություն է գենետիկ նախատրամադրվածությամբ անձանց մոտ, որի դեպքում երկարատև ընթացող խրոնիկական լիմֆոցիտար ինսուլիտը բերում է β-բջջիչների դեստրուկցիային և, որպես հետևանք՝ բացարձակ ինսուլինային անբավարարության: Հիվանդությունն արդյունք է գենետիկ նախատրամադրվածության և միջավայրի գործոնների բարդ փոխազդեցության: Գենետիկ նախատրամադրվածությունը հիվանդության զարգացման գլխավոր կանխորոշիչն է: Այսօր ապացուցված է տիպ 1 շաքարային դիաբետի կապը HLA համակարգի անտիգենների հետ, որոնք մասնակցություն ունեն իմուն համակարգի կարգավորման տարբեր օղակներում: Ի լրումն գենետիկ գործոնների, միջավայրի գործոնները (ծննդաբերության կենսամեխանիզմը, սննդակարգը, ինֆեկցիաներն ու հակաբիոտիկների կիրառումը) ևս ունեն իրենց ուրույն դերը տիպ 1 շաքարային դիաբետի զարգացման գործում:

Համաձայն աշխատանքում ներկայացված միջազգային գրականության տվյալների՝ աղիքային միկրոֆլորան ունի կարևոր նշանակություն օրգանիզմի իմուն

համակարգի ֆունկցիաների, էներգետիկ փոխանակության, ճարպակալման, իմուն միջնորդավորված հիվանդությունների զարգացման համար: Արդյալին ֆլորայի քանակական և որակական տեղաշարժերն ազդում են օրգանիզմի իմուն հոմեոստազի վրա՝ բերելով հիվանդությունների զարգացմանը, որոնք կապված են ոչ միայն ստամոքս աղիքային տրակտի հետ: Արդյալին իմուն համակարգին տրվում է առանցքային դեր աուտոիմուն դիաբետի (ՏԻԾԴ) զարգացման հարցում, ուստի գործոնները, որոնք դեր ունեն այս համակարգի ֆունկցիաների կարգավորմանը, հանդիսանում են β -բջջային աուտոիմունիզացիայի ռեգուլատոր: Կենդանիների և մարդկանց վրա կատարված հետազոտությունները փաստում են, որ պրո-կամ պրեբիոտիկների ներմուծումը նպաստում են աղիներից պրոբոբրոքային ցիտոկինների ձերբազատման նվազմանը և հակաբոբրոքային ակտիվությամբ ցիտոկինների քանակների աճին: Տեղային իմուն պաշտպանական մեխանիզմներին մասնակցելուց բացի, աղիքային միկրոֆլորան դեր ունի նաև օրգանիզմի համակարգային իմուն պատասխանի գործընթացներում, որոնցում ներգրավված են L-արգինինի նյութափոխանակությանը մասնակցող ֆերմենտները, մասնավորապես՝ արգինազը (Ա) և NO-սինթազը (NOS), որոնք էլ, ըստ վերջին տվյալների, ներգրավված են ՏԻԾԴ-ի զարգացման համար պատասխանատու աուտոիմուն գործընթացներում: Բջջում արգինինի քանակը, ուստի և՛ արգինազն և NO-սինթազն ունեն առանցքային դեր իմուն ռեգուլյացիայում, հետևաբար, ազդելով բջջում արգինինի մետաբոլիզմի վրա, կարելի է կլինի ազդել աուտոիմունիզացիայի վրա: L-արգինինի մետաբոլիզմի վրա ֆարմակոլոգիական հնարավոր ազդեցությունը կարող է դառնալ նորարարական մարտավարություն՝ աուտոիմուն պրոցեսների դեմ պայքարում: Այսօր հայտնի է, որ արգինինի նյութափոխանակությունն ընդգրկված է բազմաթիվ ֆիզիոլոգիական և ախտաֆիզիոլոգիական պրոցեսներում՝ մասնավորապես ՏԻԾԴ-ի ախտաձագման մեջ

ՀԵՏԱԶՈՏՎԱԾ ՆՅՈՒԹԻ ԾԱՎԱԼԸ ԵՎ ՈՐԱԿԻ ԲՆՈՒԹԱԳԻՐԸ

Ատենախոսությունը կազմված է Ներածություն, Գլուխ I «Գրականության ակնարկ», Գլուխ II «Հետազոտության նյութ և մեթոդներ», Գլուխ III «Սեփական հետազոտության արդյունքներ», Քննարկում, Վերջաբան, Եզրակացություններ, գրականություն (ընդգրկում է 187 անվանում) բաժիններից: Ատենախոսության ծավալը կազմում է 109 էջ, նկարների քանակը՝ 16, աղյուսակների քանակը՝ 8: Այս ամենը դիտարժան են դարձնում ներկայացված արդյունքները և համապատասխանում են վիճակագրական մշակման մեթոդներին: Ատենախոսությունն, ընդհանուր առմամբ, ձևավորված է բավարար, բովանդակությունը ներկայացված է հստակ և ընթեռնելի: Ներկայացված հինգ եզրակացությունները ամփոփված են հակիրճ և հստակ: Հետազոտությունը իրականացվել է շուրջ երկու տարի՝ 01.03.2017թ.-ից մինչ 01.04.2019թ.: Հետազոտման մեջ ընդգրկվել են 5-ից 25 տարեկան՝ 108 հիվանդներ (62 տղա և 46 աղջիկ) և 108 առողջներ (55 տղա և 53 աղջիկ): Հետազոտության հիվանդ և առողջ մասնակիցները բաժանվել են երկու տարիքային խմբերի՝ երեխաներ և

նախադեռահասներ (5-12 տարեկաններ՝ 55 հիվանդներ և 53 առողջներ) և դեռահասներ և երիտասարդներ (12-25 տարեկաններ՝ 53 հիվանդներ և 55 առողջներ): Հետազոտվող խմբերի՝ առողջ և հիվանդ մասնակիցները համապատասխանում են միմյանց ըստ տարիքի, սեռի, ռասայի, ծննդաբերության կենսամեխանիզմի և կրծքով կերակրման տևողության և ունեն միանման ֆիզիկական ակտիվություն և սննդային վարքագիծ: Հետազոտվող երեխաների և երիտասարդների մոտ շաքարային դիաբետն ախտորոշվել է համաձայն Դիաբետի Ամերիկյան Ասոցիացիայի (ADA), երեխաների և Դեռահասների Դիաբետի Միջազգային Միության (ISPAD) չափորոշիչների և կղզյակային բջիջների հանդեպ նվազագույնը երկու տեսակի հակամարմինների առկայությամբ (հակամարմիններ ինսուլինի՝ anti-Insulin, գլուտամատ-դեկարբոքսիլազայի՝ anti-GAD և Թիրոզին ֆոսֆատազայի՝ anti-IA2 հանդեպ) (Craig M. E. et al., 2014, American Diabetes Association, 2019):

Հիվանդներից կազմված 108 հոգանոց ընտրանքը բաժանվել է ենթախմբերի:

- ըստ դիաբետի տևականության՝ առաջնային հայտնաբերվածներ (տևականությունը մինչև 1 տարի) և դիաբետի՝ տևական անամնեզով հիվանդներ (տևականությունը 1 տարուց ավել),
- ըստ ածխաջրային փոխանակության կոմպենսացիայի աստիճանի՝ կոմպենսացվածներ և դեկոմպենսացվածներ (որպես կոմպենսացիայի ցուցանիշ ընդունվել է՝ $HbA_{1c} < 7.5\%$):
- ըստ տարիքի՝ երեխաներ/նախադեռահասներ (5-12 տարեկան) և դեռահասներ/երիտասարդներ (12-25 տարեկան):

Հետազոտության սկզբում մասնակիցների մոտ բացառվել են սուր և քրոնիկ բորբոքային հիվանդությունները, իսկ հետազոտության սկզբին նախորդող երեք ամիսներին մասնակիցները չեն ընդունել հակաբիոտիկներ, պրե-, պրոբիոտիկներ կամ այլ պրեպարատներ, որոնք կարող էին ազդեցություն ունենալ աղիքային միկրոֆլորայի վրա: Ուսումնասիրվող ցուցանիշների (աղիքային միկրոֆլորա, NO-ի կայուն մետաբոլիտներ) վրա սննդակարգի հնարավոր ազդեցությունը բացառելու, ինչպես նաև հետազոտվող խմբերում սնման միանման ուժեղ ապահովելու նպատակով ատենախոսի կողմից մշակվել են սննդակարգային խորհուրդներ, որոնք տրվել են քուր հիվանդներին և հսկիչ խմբի անդամներին՝ հետազոտությունից 2-4 շաբաթ առաջ: Հիվանդ երեխաները բուժվել և հսկվել են «Մուրացան» համալսարանական հիվանդանոցի էնդոկրինոլոգիայի կլինիկայում: Աղիքային միկրոֆլորայի որակական և քանակական քննությունն իրականացվել է «ՆՈՐՔ» ինֆեկցիոն կլինիկական հանրապետական հիվանդանոցի լաբորատորիայում՝ սննդային միջավայրերում ֆեկալ նմուշների ցանքսի միջոցով: Գլիկոզիլացված հեմոգլոբինի՝ HbA1C-ի որոշումն իրականացվել է Մուրացան համալսարանական հիվանդանոցի լաբորատորիայում: Արյան կենսաքիմիական ցուցանիշների ուսումնասիրությունն իրականացվել է ՀՀ ԳԱԱ Հ. Բունիաթյանի անվան

կենսաքիմիայի ինստիտուտի ախտաբանական կենսաքիմիայի և ռադիոիզոտոպային մեթոդների լաբորատորիայում:

ՎԻՃԱԿԱԳՐԱԿԱՆ ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ

Տվյալների վիճակագրական վերլուծությունն իրականացվել է Sigma Stat 3.5 for Windows և Microsoft Office Excel 2007 վիճակագրական ծրագրակազմերի միջոցով: Ոչ թվային փոփոխականների միջև կապը գնահատվել է X^2 տեստի միջոցով, որը $p < 0.05$ արժեքի դեպքում հաստատում է հիպոթեզն առ այն, որ ընտրված նոմինալ տիպի փոփոխականների միջև առկա է կապ: Հետազոտվող մի քանի ենթախմբերի (ԱՀ-2, ԱՀ-Բ, Տ-Բ և ՀԽ) համեմատությունն իրականացվել է պարամետրիկ մեկ գործոնային դիսպերսիոն անալիզի (one-way Anova) և Հոլմ-Սիդակի հետդիսպերսիոն թեստի միջոցով: Երկու անկախ խմբերի համեմատությունն իրականացվել է երկկողմանի t -տեստի օգնությամբ: Ստացված արդյունքների հավաստիությունը գնահատվել է ըստ Ստյուդենտի t -չափանիշի: Տվյալները ներկայացվել են միջին (M) \pm ստանդարտ սխալի միջին (SEM): Կորելացիան հաշվարկվել է Պիրսոնի գծային կորրելացիայի գործակցի հիման վրա: Հավաստիության չափանիշը ընդունվել է $p < 0.05$:

ՀԻՄՆԱԿԱՆ ԱՐԴՅՈՒՆՔՆԵՐԸ, ՆՐԱՆՑ ԳԻՏԱԿԱՆ ԵՎ ԿԻՐԱՌԱԿԱՆ ՆՇԱՆԱԿՈՒԹՅՈՒՆԸ

Ատենախոսական կատարված աշխատանքում ուսումնասիրվել են աղիքային միկրոֆլորայի բաղադրության քանակական և որակական տեղաշարժերը, ինչպես նաև արյան պլազմայում և լեյկոցիտների ենթաբջջային ֆրակցիաներում L-արգինինի նյութափոխանակության տեղաշարժերը ՏԻՇԴ-ով 108 հիվանդների և նույնքան առողջների շրջանում: Գնահատվել են տարիքային և սեռային առանձնահատկությունները, ինչպես նաև կարճատև և տևական ինսուլինաթերապիայի ազդեցությունը L-արգինինի նյութափոխանակության վրա:

Ստացված արդյունքները վկայում են, որ հիվանդների (5-25 տարեկան) շրջանում արձանագրվել է աղիքային օբլիգատ մանրէների (*E. coli*, *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*) քանակների անկում, ինչը զուգակցվել է պայմանական-ախտածին մանրէների (*Candida spp.*, *Clostridium spp.*) քանակների աճով և ախտածին հարուցիչների (*S. aureus*) ի հայտ գալով: Հայտնաբերվել է դրական կորելացիոն կապ կանդիդա ցեղի սնկերի ու *S. aureus*-ի քանակների և գլիկոզիլացված հեմոգլոբինի մակարդակների միջև՝ անկախ սեռից և տարիքից: Տևական ինսուլինաթերապիան միայն մասամբ է ցուցաբերել բարերար ազդեցություն աղիքային միկրոբիոտայի քանակական և որակական կազմի վրա:

Աշխատանքի արդյունքում ցույց է տրվել, որ ՏԻՇԴ-ն առաջնային հայտնաբերված հիվանդների շրջանում արձանագրվել է արգինազի և բջջապլազմային (Ա1), և միտոքոնդրիոմային (Ա2) իզոնների ակտիվության աճ:

Հայտնի է, որ այս ֆերմենտները մասնակցություն ունեն իմուն պատասխանում, իսկ լիմֆոցիտները բջիջներում L-արգինինի պարունակությունը, կարող են նպաստել ինսուլինառեզիստենտականության և աթերոզենեզի մեխանիզմների գործարկմանը: Հիվանդության տևական անամնեզով երեխա/նախադեռահաս (5-12 տարեկան) աղջիկների խմբում ինսուլինաթերապիան չի ազդել Ա1-ի ակտիվության վրա և միայն մասնակիորեն է բերել Ա2-ի ակտիվության կարգավորմանը լեյկոցիտներում, սակայն կարգավորել է երկու իզոնների ակտիվությունը դեռահաս/երիտասարդ (12-25 տարեկան) աղջիկների խմբում: Արական սեռի հիվանդների նույն խմբերում ինսուլինաթերապիան չի կարգավորել արգինազի իզոնների բարձր ակտիվությունը լեյկոցիտներում, իսկ նրանց ակտիվության էլ ավելի մեծ աճ է դիտվել հիվանդության տևական անամնեզով նախադեռահասային տարիքի տղաների շրջանում: Արգինազային ակտիվության աճի ֆոնին, լեյկոցիտների ենթաբջջային ֆրակցիաներում դիտվել է ազոտի օքսիդի(NO)/նիտրիտների և L-ցիտրուլինի կենսահասանելիության նվազում: Երեխա/նախադեռահաս աղջիկների շրջանում NO/նիտրիտների քանակները բջջապլազմայում և միտոքոնդրիումներում կայուն կերպով նվազել են, իսկ ահա դեռահաս/երիտասարդների տարիքային խմբում չեն փոփոխվել բջջապլազմայում, իսկ միտոքոնդրիումներում դիտվել է նրանց քանակների առավել մեղմ անկում անկախ դիաբետի տևականությունից և ինսուլինաթերապիայից: Կատարված հետազոտությունը ցույց է տալիս, որ երեխա/նախադեռահաս տղաների շրջանում, հիվանդության մակսիմալ ժամանակ արձանագրվել է լեյկոցիտներում NO/նիտրիտների ենթաբջջային քանակների աճ, մինչդեռ դեռահաս/երիտասարդների խմբում փոփոխություններ չեն արձանագրվել: Հիվանդության տևականությանը զուգահեռ, օքսիդատիվ սթրեսի ֆոնին, տղաների երկու տարիքային խմբերում, լեյկոցիտների բջջապլազմային և միտոքոնդրիալ ֆրակցիաներում դիտվել է նիտրիտների քանակների էական անկում: Երեխա/նախադեռահաս աղջիկների շրջանում լեյկոցիտների բջջապլազմայում և միտոքոնդրիումներում դիտվել է L-ցիտրուլինի քանակների անկում անկախ դիաբետի տևականությունից, մինչդեռ դեռահաս/երիտասարդ աղջիկների շրջանում նշանակալի տեղաշարժեր չեն արձանագրվել: Երեխա/նախադեռահաս տղաների շրջանում լեյկոցիտներում L-ցիտրուլինի քանակների նկատելի տեղաշարժեր չեն արձանագրվել անկախ հիվանդության տևականությունից:

Որպես դիտողություններ, ցանկանում ենք նշել.

- Ատենախոսական աշխատանքի «Քննարկում» և «Կերջաբան» բաժինները ցանկալի կլինեն միավորով, ուր կհամեմատվեն սեփական արդյունքները միջազգային գրականության տվյալների հետ:
- Ցանկալի կլինեն, որ ատենախոսական աշխատանքում ներկայացվեն նաև գործնական առաջարկություններ, որոնք է՛լ առավել կիրառելի կդարձնեն կատարված գիտական աշխատանքի արդյունքները:

Քննարկման մասնակիներն են՝

Վերակենդանացման, ինտենսիվ թերապիայի և հետինֆարկտային բաժանմունքի գիտական ղեկավար, ր.գ.դ., պրոֆ. Ա.Լ. Չիլինգարյան

Ընդհանուր սրտաբանության բաժանմունքի վարիչ, ր.գ.դ. Լ.Ռ. Թումասյան
Սրտի ռիթմի խանգարման բաժնի գիտական ղեկավար, ր.գ.դ., պրոֆ. Ս.Վ. Գրիգորյան

Ինտերվենցիոն սրտաբանության և կլինիկական էլեկտրոֆիզիոլոգիայի բաժանմունքի գիտական ղեկավար, ր.գ.դ., պրոֆ. Ա.Ն. Հովհաննիսյան

Վերակենդանացման, ինտենսիվ թերապիայի և հետինֆարկտային բաժանմունքի գիտական աշխատող, ր.գ.դ. Լ.Գ. Թունյան

Սրտի ռիթմի խանգարման բաժնի գիտական աշխատող, ր.գ.դ., Լ.Գ. Հազարապետյան

Տնօրենի տեղակալ բուժական գծով, ր.գ.թ. Հ.Կ. Կժդրյան

Տնօրենի տեղակալ գիտա-կրթական հարցերով, ր.գ.թ. Զ.Ն. Հակոբյան

Ֆունկցիոնալ ախտորոշման բաժանմունքի գիտական աշխատակից, ր.գ.թ. Շ.Գ. Մարտիրոսյան

Ֆունկցիոնալ ախտորոշման բաժանմունքի գիտական աշխատակից, կ.գ.թ. Բ.Գ. Գրիգորյան

Զարկերակային գերճնշման բաժնի գիտական աշխատակից, Ս.Խ. Վաթինյան
Սրտային անբավարարության բաժնի գիտական աշխատակից Թ.Գ. Համազասպյան

Լաբորատոր ախտորոշման բաժանմունքի գիտական ղեկավար, Լ.Գ. Բուդաղյան

Կանխարգելիչ Սրտաբանության բաժանմունքի վարիչի ժ/պ, Հ.Ս. Ղարիբյան

Ատենախոսությունը քննարկվել է

Լևոն Հովհաննիսյաննի անվան Սրտաբանության գիտահետազոտական ինստիտուտի գիտական խորհրդի նիստում՝ «07» հուլիսի 2021թ. (նիստ թիվ 5):

ԵԶՐԱԿԱՑՈՒԹՅՈՒՆ

Արթուր Մուշեղի Մելքոնյանի «Աղիքային միկրոֆլորայի եվ լեյկոցիտներում Լ-արգինինի նյութափոխանակության տեղաշարժերը տիպ 1 շաքարային դիաբետով հիվանդների շրջանում» թեմայով, ԺԴ.00.03 «Ներքին հիվանդություններ» մասնագիտությամբ բժշկական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի հայցման համար ներկայացված ատենախոսության և սեղմագրի վերաբերյալ

Արթուր Մուշեղի Մելքոնյանի «Աղիքային միկրոֆլորայի և լեյկոցիտներում Լ-արգինինի նյութափոխանակության տեղաշարժերը տիպ 1 շաքարային դիաբետով հիվանդների շրջանում» թեմայով ատենախոսությունը կարելի է բնութագրել որպես ինքնուրույն կատարված ավարտուն գիտական աշխատանք:

Թեմայի արդիականությունը հիմնավորված է: Հետազոտության նյութը ծավալուն է, ստացված արդյունքները՝ հավաստի: Ատենախոսական աշխատանքը պարունակում է տեսական և գործնական նշանակություն ունեցող նոր տվյալներ և հիմնավորված եզրահանգումներ: Հեղինակի կողմից ձևակերպված եզրակացությունները լիովին բխում են ստացված արդյունքներից: Աշխատանքի գիտական նորոպն ու գիտագործնական նշանակությունն ակնհայտ են: Ներկայացված դիտողությունները չեն նվազեցնում ատենախոսական աշխատանքի գիտա-գործնական նշանակությունը:

Աշխատանքը համապատասխանում է ՀՀ ԲՈԿ-ի ԺԴ.00.03 «Ներքին հիվանդություններ» մասնագիտությամբ թեկնածուական ատենախոսությանը ներկայացվող չափանիշներին:

Լևոն Հովհաննիսյանի անվան Սրտաբանության գիտահետազոտական ինստիտուտի գիտական խորհրդի նախագահ
բ.գ.դ., պրոֆեսոր՝



Պ.Շ. Զելվեյան