

ԳՐԱԽՈՍՈՒԹՅՈՒՆ

Արթուր Մուշեղի Մելքոնյանի

«Աղիքային միկրոֆլորայի և լեյկոցիտներում L-արգինինի նյութափոխանակության տեղաշարժերը տիպ 1 շաքարային դիաբետով հիվանդների շրջանում» թեմայով

ԺԴ.00.03 «Ներքին հիվանդություններ»

բժշկական գիտությունների թեկնածուի

գիտական աստիճանի հայցման ատենախոսության

պաշտոնական ընդդիմախոսի կարծիք

Չնայած նրան, որ տիպ 1 շաքարային դիաբետը մարդկությանը հայտնի հնագույն հիվանդություններից է, նրա էթիոլոգիան (այլ աուտոիմուն հիվանդությունների նման) մնում է անհայտ: Քննարկվող աշխատանքում ուսումնասիրվում է այս հիվանդության էթիոպաթոգենեզում աղիքային միկրոֆլորայի մասնակցության հարցը, որը վերջին երկու տասնամյակներում ավելի ու ավելի նշմարելի է դառնում: Համարվում է, որ աղիքային ֆլորան կարող է նպաստել շաքարային դիաբետի (ՇԴ) զարգացմանը մեծացնելով աղիքային թափանցելիությունը, մոդիֆիկացնելով տեղային իմունիտետը և մոլեկուլյար միմիկրիայի մեխանիզմներով: Աղիքային միկրոբիոմի հետ որոշ կապի մեջ են դիտարկվում նաև լեյկոցիտար օղակում զարգացող մետաբոլիկ տեղաշարժերը: Այս մտտեցումը բավարար հիմնավորված է, քանի որ դիտարկելով մարդու օրգանիզմը որպես մետաօրգանիզմ, որում մանրէների քանակը գերազանցում է տիրոջ բջիջների քանակը, հասկանալի է դառնում, որ աղիքային միկրոֆլորան առավել հաճախ է ներկայումս պատկերացվում որպես կարևորագույն իմունամոդուլյատոր, իսկ մանրէների և տիրոջ շփման ինտերֆեյսում աղիքային էպիթելը և լեյկոցիտները ունեն վճռական նշանակություն:

Ասվածը հիմնավորում է քննարկվող աշխատանքի արդիականությունը: Ատենախոսը, հիմք ընդունելով աղիքային ֆլորայի վերաբերյալ առկա պատկերացումները մի կողմից, և մակրոֆագերում արգինազ կախյալ մետաբոլիզմի

փոփոխությունները՝ մյուս կողմից, ձեռնամուխ է եղել տիպ 1 շաքարային դիաբետով հիվանդների մոտ ուսումնասիրել հիվանդության էթիոպաթոգենեզում միկրոբիոմի և լեյկոցիտներում մետաբոլիզմի տեղաշարժերի հնարավոր դերը:

Ատենախոսությունը շարադրված է 107 տպագրական էջերի վրա և ունի դասական կառուցվածք. այն բաղկացած է ներածությունից, գրական ակնարկից, հետազոտության նյութերի ու մեթոդների նկարագրից, սեփական հետազոտությունների արդյունքներից, «քննարկում», և «վերջաբան» գլուխներից, եզրակացություններից, գրականության ցանկից (187 աղբյուր) և հավելվածից:

Աշխատանքի նպատակը և առաջ քաշված խնդիրները ձևակերպված են հստակ:

Գրական ակնարկը աչքի է ընկնում ներքին տրամաբանվածությամբ և լիովին հնարավորություն տալիս պատկերացնելու քննարկվող խնդրի արդի վիճակը և հիմնավորելու ատենախոսի հետազոտությունների ուղղվածությունը: Ուրվագծվել է քննարկվող խնդրի լայնույթը. չնայած ֆիզիոլոգիականին մոտ ինսուլինային թերապիայի կիրառման, ՇԴ-ի բարդություններից խուսափել առայժմ չի հաջողվում: Քննարկվում են տիրոջ ֆլորայի վրա ազդող հայտնի գործոնները՝ ճննդաբերության կենսամեխանիզմ, սննդակարգ և այլն, ինչը հիմք է հանդիսացել սեփական հետազոտության մեջ ընտրանքների առավելագույն հաշվեկշռման: Արդարացված է նաև ակնարկում մանրէազերծ կենդանիների հետազոտություններով ստացված տվյալների ներառումը մանրէներ – իմունիտետի կայացում – աուտոիմունիտետ առանցքի մեկնաբանման առումով: Հարկ էմ համարում ընդգծել, որ ընդհանուր առմամբ աշխատանքում և գրական ակնարկում՝ մասնավորապես, օգտագործվել են միջազգային եզրույթների ճշգրիտ հայերեն համարժեքներ, որոշ դեպքերում հեղինակն առաջարկել է իր տարբերակները: Մեծամասամբ համաձայնելով դրանց, կարծում եմ, իմաստ կա մասնագետների կոնսենսուսի փնտրտուքի՝ մի շարք նոր եզրույթների թարգմանելիս, օրինակ՝ “germ-free” եզրույթին հայերեն առավել մոտ է ինձ թվում *մանրէազերծ բառը, ոչ թե մանրէ ազատ:*

Աշխատանքում կիրառված մեթոդներն աղեկվատ են առաջ քաշված խնդիրների լուծման համար: Կիրառվել են մանրէաբանական և կենսաքիմիական տարբեր մեթոդներ, ընդ որում ֆերմենտների ակտիվության չափումը զուգակցվել է այդ

ֆերմենտների կողմից կատալիզվող ռեակցիաների արգասիքների չափման հետ, ինչը մեծացրել է ստացված տվյալների հավաստիությունը: Դրանք ներկայացված են բավարար մանրակրկտությամբ, վերաբրտադրելի են: Այն փաստը, որ արգինազի դեպքում ուսումնասիրվել են ցիտոպլազմային և միտոքոնդրիալ ֆրակցիաները, մեծացնում է աշխատանքի արժեքը, քանի որ անուղղակիորեն հնարավորություն է տալիս դատելու մոնոցիտների U1/U2 բևեռայնության զարգացման մասին:

Միակ նկատառումն այս առումով վերաբերում է հետազոտության որոշ սահմանափակումների.

ա. Կղանքի նմուշներում մանրէների քանակական բաշխվածությունը այնքան էլ չի արտացոլում դրանց համադրությունն աղիներում, համամասնությունը տարբեր հաստվածներում կարող է փոփոխվել: Նաև որոշ սահմանափակում կա կուլտուրաների ստացման առումով (ինչը կարող է հաղթահարվել մանրէների նուկլեինաթթուների ՊՇՌ-ի վրա հիմնված հայտնաբերման դեպքում): Սա հարկ է հաշվի առնել տվյալների մեկնաբանման և այլ հեղինակների արդյունքների հետ համադրման ժամանակ:

բ. Ուսումնասիրվել է լեյկոցիտների ողջ պոպուլյացիայում արգինազի և NO սինթազի ակտիվությունը, սակայն մոնոցիտները (որոնցում ազոտի օքսիդի գեներացիան մանրէասպան էֆեկտի հիմնական գործիքներից է) լեյկոցիտների ընդհանուր քանակի 2-10 տոկոսն են, ուստի զրանցված արդյունքը կարող է տարբեր լինել՝ կախված պացիենտների լեյկոբանաձևից:

Տվյալների վիճակագրական վերլուծությունը ևս կատարվել է զրագետ: Ցանկալի կլիներ, որ հիշատակվեր թվային փոփոխականների վերլուծությունն իրագործելիս բաշխվածությունների նորմալության ստուգումը, ինչն ամենայն հավանականությամբ կատարվել է հետազոտողի կողմից:

Սեփական հետազոտության տվյալներից ու դրանց քննարկումից հստակ երևում է, որ տիպ 1 շաքարային դիաբետով հիվանդների մոտ առկա են միկրոբիոմի տեղաշարժեր: Եթե հայտնաբերված լակտոբակտերիաների և բիֆիդոբակտերիաների նվազումը կանխատեսելի կարող ենք համարել (հաշվի առնելով համանման այլ հետազոտությունների արդյունքներ), ապա աղիքային ցուպիկի նվազումը որոշ առումով անակնկալ էր: Այնուամենայնիվ, հեղինակը դա արդարացիորեն

մեկնաբանում է նրանով, որ *E. coli*-ն բարերար ազդեցություն է թողնում աղիքային էպիթելի հասունացման վրա, ուստի այս մանրէի քանակների նվազումը կարող է հանգեցնել աղիքային էպիթելի թափանցելիության բարձրացմանը:

Մյուս կողմից, հայտնի է, որ կլոստրիդիաները, ի թիվս այլ մեխանիզմների, նաև կարագաթթվի էական քանակների արտադրության միջոցով խթանում են T լիմֆոցիտների դիֆերենցումը դեպի T ռեգուլյատորներ: Այնինչ հետազոտության տվյալներով տիպ 1 շաքարային դիաբետով հիվանդների շրջանում *Clostridium spp.*-ի քանակները շուրջ 9 անգամ գերազանցել են հսկիչ խմբի ցուցանիշները: Այս հակասությունը բացատրելու համար ատենախոսը ենթադրում է, որ կարող են շատացած լինել կլոստրիդիաների այն տեսակները, որոնք ոչ այնքան բուֆիրատ, որքան այլ կարճաշրթա ճարպաթթուներ են արտադրում, ինչը էպիթելիալ պատնեշի վնասման մեխանիզմի է վերածվում:

Հետաքրքիր տվյալներ են ստացվել նաև լեյկոցիտներում արգինինի մետաբոլիզմի վերաբերյալ: Հատկապես էական է թվում արգինազի և ցիտոպլազմային, և միտոքոնդրիալ ֆրակցիաների ակտիվությունների մեծացումը S1ՇԴ-ով հիվանդների շրջանում: Ընդ որում, ըստ հեղինակի, այդ մեծացումը առավել արտահայտված է դեկոմպենսացված դիաբետի պայմաններում: Այս, և մի շարք այլ նկարներում ու սխեմաներում, նման տենդենցների մասին դատելու համար ցանկալի կլիներ, որ վիճակագրական թեստերն անցկացվեին ոչ միայն տվյալ ենթախմբի ու հսկիչի միջև, այլև միջխմբային (այս դեպքում կոմպենսացված և դեկոմպենսացված դիաբետով հիվանդների լեյկոցիտների արգինազային ակտիվության առումով): Մրան զուգահեռ, հայտնաբերվել է NO սինթազային ակտիվության նվազում: Հաշվի առնելով արգինինի մետաբոլիզմի երկու հիմնական ուղիների (արգինազ/ցիտրուլինային և NOS/ազոտի օքսիդային) հիմնականում փոխադարձ ընկճող լինելը, այս տվյալները փոխընդհանուր են: Ստացված տվյալերի համադրումից, այդ թվում գլիկացված Hb-ի բարձր մակարդակի կոռելյացիան *Candida* սնկերի քանակի հետ ու զուգահեռ NO-ի ցածր կենսամատչելիության հետ, հեղինակը բավական ողջամտորեն եզրահանգում է տիպ 1 ՇԴ-ի պարոզենեզում այս օղակների հավանական փոխկապակցվածության մասին: Մրա կարևորությունն էլ ավելի է մեծանում այն պատճառով, որ արգինինի

մետաբոլիզմի այս տեղաշարժերը կարող են պայմանավորել դիաբետիկ անոթային և արտանոթային բարդությունների զարգացումը, ուստի պոտենցիալ թիրախներ են թերապևտիկ միջամտությունների առումով:

Տվյալների մի առանձին խումբ վերաբերում են նշյալ ֆերմենտների ակտիվության տարիք-, սեռ- և ինսուլինային բուժում կախյալությանը: Չնայած այս արդյունքները դժվար է միանշանակապես մեկնաբանել, նման հետազոտությունները հիմքեր են ստեղծում դիաբետի առավել անհատականացված բուժման մարտավարությունների մշակման համար:

Եզրակացությունները միանգամայն բխում են կատարված հետազոտության հիմնական արդյունքներից:

Սերմագիրն արտացոլում է աշխատանքի բովանդակությունը:

Ցանկալի կլիներ լսել ատենախոսի մեկնաբանությունը հետևյալ հարցերի շուրջ.

1. Ինչպես ցույց է տրվում աշխատանքում, տևական ինսուլինաթերապիան միայն մասամբ է շտկում ադիբային միկրոֆլորայի տեղաշարժերը: Որքանով է կարելի, հիմք ընդունելով այս հանգամանքը, տարբերակել միկրոբիոտայի այն առաջնային տեղաշարժերը, որոնք հանգեցնում են β -բջջիների հանդեպ աուտոիմունիզացիայի զարգացման՝ այն երկրորդային տեղաշարժերից, որոնք հետևանք են արդեն իսկ զարգացած դիաբետի հետևանքով գործարկված տարաբնույթ նյութափոխանակային շեղումների: Հարցի պատասխանը հնարավորություն կտա առաջին դեպքում կանխարգելիչ, իսկ երկրորդ դեպքում՝ պաթոգենետիկ/ախտանիշային բուժում իրագործելու:

2. Ինչպես հայտնի է, Լանզերհանսյան կղզյակներում β -բջջիների իմուն վնասման մեխանիզմներում որոշակի դեր ունի մակրոֆագային ծագման (հիմնականում Մ1 ֆենոտիպով) NO-միջնորդված վնասումը: Միաժամանակ ներկա աշխատանքում տեսնում ենք տիպ 1 ՇԴ-ի պայմաններում լեյկոցիտներում NOS-ի ակտիվության նվազում: Ինչպե՞ս էք բացատրում այս տարամիտումը:

Նշյալ հարցերը և սույն գրախոսության մեջ հիշատակված այլ նկատառումները քննարկումային բնույթ են կրում և չեն նսեմացնում աշխատանքի


ամբողջականությունը, ստացված տվյալների ճշգրտությունը կամ եզրակացությունների վավիդությունը:

Եզրակացություն

Ա.Ս. Մելքոնյանի «Ադիբային միկրոֆլորայի և լեյկոցիտներում L-արգինինի նյութափոխանակության տեղաշարժերը տիպ 1 շաքարային դիաբետով հիվանդների շրջանում» բժշկական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի հայցման ատենախոսության ԺԴ.00.03 «Ներքին հիվանդություններ» մասնագիտությամբ ինքնուրույն, ավարտուն գիտական հետազոտություն է, կատարված է ժամանակակից հիմնարար մեթոդներով և ունի որոշակի գիտաբժշկական նշանակություն:

Աշխատանքը համապատասխանում է թեկնածուական ատենախոսությանը ԲՈՀ-ի կողմից ներկայացվող պահանջներին, իսկ հեղինակը արժանի է հայցվող բժշկական գիտությունների թեկնածուի աստիճանին:

Պաշտոնական ընդդիմախոս՝

ԵՊԲՀ ախտաֆիզիոլոգիայի ամբիոնի վարիչ  Բ.Գ.Թ. Ա.Ս. Գրիգորյան

Պաշտոնական ընդդիմախոս Ա.Ս. Գրիգորյանի
ստորագրությունը հաստատում եմ

ԵՊԲՀ գիտքարտուղար,



Բ.Գ.Պ. պրոֆ. Տ.Գ. Ավագյան



25.08.2021թ.