

ՀՀ ԿՐԹՈՒԹՅԱՆ, ԳԻՏՈՒԹՅԱՆ, ՄՇԱԿՈՒՅԹԻ ԵՎ ՍՊՈՐՏԻ
ՆԱԽԱՐԱՐՈՒԹՅՈՒՆ
ԵՐԵՎԱՆԻ Մ. ՀԵՐԱՅՈՒ ԱՆՎԱՆ ՊԵՏԱԿԱՆ
ԲԺՇԿԱԿԱՆ ՀԱՄԱԼՍԱՐԱՆ

ԾԱՏՈՒԹՅԱՆ
ՎԱՐԴԱՆ ՎԻԿՏՈՐԻ

ՊԱՐԲԵՐԱԿԱՆ ՀԻՎԱՆԴՈՒԹՅԱՆ ՀԻՄՆԱԽՆԴԻՐՆԵՐԸ
ՀՀ ԶԻՆՎԱԾ ՈՒԺԵՐԻ ԱՆՁՆԱԿԱԶՄԻ ՇՐՋԱՆՈՒՄ

ԺԴ.00.03: ներքին հիվանդություններ
մասնագիտությամբ բժշկական գիտությունների դոկտորի
գիտական աստիճանի հայցման ատենախոսության

ՍԵՂՄԱԳԻՐ

Առենախոսության թեման հաստատվել է Մ. Հերացու անվան ԵՊԲՀ Գիտակորորդինացիոն խորհրդի 2018թ., դեկտեմբերի 5-ի նիստում, արձանագրություն թիվ 6:

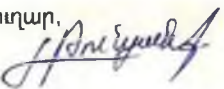
Գիտական խորհրդատու՝ ր.գ.դ. Ա.Գ. Գալստյան
Պաշտոնական ընդդիմախոսներ՝ ր.գ.դ. Է.Ե. Նազարեթյան
կ.գ.դ. Թ.Ֆ. Սարկիսովա
ր.գ.դ. Ե.Մ. Աղաջանովա

Առաջատար կազմակերպություն՝ «Միջայելյան» վիրաբուժության ինստիտուտ

Պաշտպանությունը կայանալու է հունիսի 9-ին 2022 թ. ժ. 15:00 Երևանի Մ. Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարանում գործող ՀՀ ԲՈԿ 028 «Թերապիա» մասնագիտական խորհրդի նիստում:

Հասցե՝ Երևան, Կորյունի 2:

Առենախոսությանը կարելի է ծանոթանալ ԵՊԲՀ ՌԲՖ գաղտնի բաժնում
Սեղմագիրն առաքված է 27 ապրիլի 2022թ.

Մասնագիտական խորհրդի գիտական քարտուղար,
բժշկական գիտությունների դոկտոր  Լ.Գ. Թունյան

Тема диссертации утверждена на заседании Научно-координационного совета Ереванского Государственного Медицинского Университета им. М. Гераци 5 декабря 2018г., протокол номер 6.

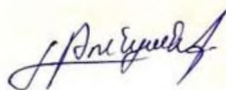
Научный консультант: д.м.н. С.Г. Галстян
Официальные оппоненты: д.м.н. Э.Е. Назаретян
д.б.н. Т.Ф. Саркисова
д.м.н. Е.М. Агаджанова

Ведущая организация : Институт хирургии “Микаелян”

Защита диссертации состоится 9 июня 2022 г. В 15:00 на заседании Специализированного совета ВАК РА 028 - «Терапия» при Ереванском Государственном Медицинском Университете им. М. Гераци (адрес: 0025, Ереван, ул. Корюна 2)

С диссертацией можно ознакомиться в секретном отделе ВМедФ ЕГМУ
Автореферат разослан 27 апреля 2022г.

Ученый секретарь Специализированного совета
доктор медицинских наук



Լ.Գ. Թունյան

ԹԵՄԱՅԻ ԱՐԴԻՎԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆԸ

Պարբերական հիվանդությունը (ՊՀ) կամ ընտանեկան միջերկրածովային տենդը առատոսով ռեցեսիվ հիվանդություն է, որի զարգացման համար պատասխանատու է MEFV գենը (պաշտոնական անբողջական անվանումը՝ innate immunity regulator, pyrin/ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/4210/>; քարտեզագրված է 16 քրոմոսոմի p 13,3 հատվածում), որը կոդավորում է մարեմոստրին (պիրին) սպիտակուց-ինֆլամասոմը: MEFV գենի մուտացիաները հնարավորություն են տալիս գնահատելու ՊՀ կլինիկայի և բարդությունների զարգացման հավանականությունը, հիվանդության ծանրությունը:

ՊՀ բուժման համար օգտագործվում է կոլխիցինը: Երկարատև կոլխիցինաթերապիան աղիքային միկրոբիոտայում բերում է նոր տեղաշարժերի՝ ազդելով կոլխիցինաթերապիայի հետագա կիրառման հնարավորությունների վրա: Ելնելով դրանից, կոլխիցինի կիրառմանը զուգահեռ իրականացվում են ՊՀ-ի բուժման ավելի արդյունավետ մոտեցումների և միջոցների հայտնաբերման ուղղությամբ հետազոտություններ:

Ձորակոչով իրականացնող երկրներում կան ՁՈՒ համալրման հետ առընչվող մի շարք խնդիրներ՝ կապված ՁՈՒ տվյալ քանակակազմի առողջական վիճակի և ֆիզիկական զարգացվածության հետ: ՀՀ ՁՈՒ համալրումը առողջ և ֆիզիկապես ամուր քանակակազմով պետական մակարդակի խիստ արդիական խնդիր է, իսկ զորակոչիկների (հետագայում արդեն որպես նորակոչիկ) թվաքանակի դեֆիցիտը և նրանց առողջական վիճակի բարելավումը ՀՀ ՁՈՒ-ի համար ներկայումս գլխավոր հիմնախնդիրներից է:

ՀՀ ՁՈՒ առանձնահատկություններից է զորակոչային տարիքի անձանց շրջանում ՊՀ առկայությունը և դրանով պայմանավորված ոչ հազվադեպ այդ անձանց ՁՈՒ ծառայության համար ոչ պիտանի ճանաչվելը: Այսպիսով, ՀՀ ՁՈՒ համալրման տեսակետից ՊՀ պարագայում առկա են հիմնախնդիրներ, որոնք պահանջում են բազմակողմանի և գիտական հիմքերով ու հիմնավորումներով լուծումներ:

Հետազոտության նպատակը: Հետազոտության նպատակն է նպաստել ՀՀ ՁՈՒ անձնակազմի առողջության բարելավմանը և մարտունակության բարձրացմանը, մշակելով պարբերական հիվանդության դրսևորումների կանխարգելումը՝ դրա պատճառագիտության, ախտաձագման, կլինիկայի, ախտորոշման և բուժական ելքի ուսումնասիրման արդյունքում:

Հետազոտության խնդիրները:

1. Ուսումնասիրել ՊՀ դերն ու նշանակությունը զորակոչային տարիքի անձանց և ՁՈՒ անձնակազմի շրջանում ռազմաթշկական փորձաքննության տեսակետից:
2. Ուսումնասիրել ՊՀ կլինիկական դրսևորումները զորակոչային տարիքի անձանց մոտ:
3. Ուսումնասիրել ՊՀ անձանց աղիքային միկրոբիոտայի ֆիլոգենետիկ և քանակական փոփոխությունները կոլտիվացիա-անկախ, քարձր խտությամբ ԴՆԹ միկրոչիպային վերլուծությամբ:
4. Ուսումնասիրել ՀՀ բնակչության, զորակոչային տարիքի անձանց և ՁՈՒ ՊՀ անձանց շրջանում դեպրեսիայի հիմնախնդիրը:
5. Ուսումնասիրել պարբերական և Կրոնի հիվանդությունների (ԿՀ) համատեղ դրսևորումները:
6. Ուսումնասիրել ՀՀ բնակչության, զորակոչային տարիքի անձանց և ՁՈՒ անձնակազմի շրջանում ՊՀ և ԿՀ հիվանդների աղիքային *Escherichia coli*-ների աճը՝ ախտորոշիչ և կանխարգելիչ առաջարկների զարգացման նպատակներով:
7. Գնահատել ՊՀ զորակոչային տարիքի անձանց և զինծառայողների համար պրոբիոտիկաթերապիայի մշակման անհրաժեշտությունը:

Աշխատանքի գիտական նորույթը:

Առաջին անգամ ցույց է տրվել, որ 17-20 և 21-50 տարեկան ՊՀ արական սեռի հիվանդների արյան շիճուկում ինչպես C-ՌՄ, ԷՆԱ, ՌԳ համեմատական համեմատական մակարդակները, այնպես էլ նրանց աղիներում լակտոբացիլների, էնտերոկոկների, *Enterobacteriaceae*-ների և դրանց համակեցությունների որակական և քանակական ցուցանիշները և բնութագրերը չեն

տարբերվում: Համեմատվել են նաև աղիքային *Escherichia*-ների ֆիլոգենետիկ բախշումները; տարբերություններ չեն արձանագրվել:

Հաստատվել է, որ ՊՀ արական և իգական սեռերի հիվանդների շրջանում *C. albicans*-ի նկատմամբ շեղումները արձանագրվում են հավասար բարձր հավանականությամբ, չնայած իգական սեռի անձանց շրջանում համեմատական ցածր է ՊՀ հանդիպման հաճախականությունը:

Առաջին անգամ ՀՀ բնակչության, զորակոչային տարիքի անձանց և ՁՈՒ ՊՀ անձանց մոտ ցույց է տրվել, որ հիվանդների մոտ բացակայում են ԿՀ երեք հիմնական մուտացիաները՝ R702W, G908R և 1007fs-insC:

Առաջին անգամ արձանագրվել է, որ ՊՀ հիվանդների սեռից կախված հիվանդների աղիքային միկրոբիոտայում նկատվում են պրոտթեյլանների ֆիլոգենետիկ փոփոխություններ: Առողջ իգական սեռի հետազոտվողներն ունեն աղիքային *Prevotella*- ների ավելի նոսր բազմազանություն, քան առողջ տղամարդիկ: ՊՀ արական և իգական սեռի հետազոտվողների մոտ, ըստ աղիքային պրոտթեյլանների ֆիլոգենետիկ բախշման, տարբերություններ չեն նկատվել: Առողջ տղամարդկանց հետ համեմատած, հիվանդ տղամարդկանց մոտ *Prevotella* ցեղի OTU-ների քանակությունները նվազում են:

Առաջին անգամ պարզաբանվել է, որ ռեմիսիայում գտնվող հայազգի ՊՀ հիվանդների շրջանում, ի համեմատ առողջ մարդկանց, կա դեպրեսիայի զգալի մակարդակ: Նկարագրվել է նաև կապի առկայությունը ՊՀ նոսրացման հաճախականության և հիվանդի դեպրեսիայի մակարդակի միջև:

Առաջին անգամ, ուսումնասիրելով ՀՀ բնակչության, զորակոչային տարիքի անձանց և ՁՈՒ անձնակազմի ՊՀ և Կրոնի հիվանդությամբ հիվանդների աղիքային կոմենսալ *Escherichia coli*-ների աճի առանձնահատկությունները, ցույց է տրվել, որ ի համեմատ առողջ ստուգիչ կամավորների, կոմենսալ *E. coli*-ների աճի նախապատրաստական փուլի տևողությունը զգալիորեն կարճ է ՊՀ հետազոտվողների շրջանում:

Առաջին անգամ ՊՀ ժամանակ պարզաբանվել են Նարինե պրոբիոտիկի մի շարք ազդեցությունները, մասնավորապես.

- M694V/V726A պիրին ինֆլամատոմ - աղիքային բակտերիաներ - *C. albicans* կապի ուսումնասիրման և դրական արդյունքի բացահայտմամբ հաստատվել է, որ *C. albicans*-ի նկատմամբ շեղումներ ունեցող և չունեցող ՊՀ արական սեռի հիվանդների շրջանում պրոբիոտիկը նվազեցնում է *C. albicans*-ի քանակը և էնտերոբակտերիաների բազմազանությունն ու քանակը;

- հայտնաբերվել է Նարինե պրոբիոտիկի սեռից կախյալ ազդեցությունը աղիների *Enterococcus faecalis*: ի բազմազանության և քանակի վրա, ինչը, հատկապես, դրսևորվում է ՊՀ իգական սեռի հիվանդների շրջանում աղիներում *E. faecalis*-ի աճով՝ անկախ *C. albicans*-ի կարգավիճակից, երբ նման փոփոխություն տղամարդկանց շրջանում արձանագրվում է միայն *C. albicans* չկրողների շրջանում: *Lactobacillus*-ի և *S. aureus*-ի համար Նարինե պրոբիոտիկի որևէ ազդեցություն չի արձանագրվել;

- Նկարագրվել է, որ Նարինե պրոբիոտիկն ավելացնում է հիվանդ տղամարդկանց աղիների *Prevotella*- ների բազմազանությունը՝ հիվանդների դեպրեսիայի մակարդակի նվազմանը զուգահեռ: Այնուամենայնիվ, ըստ աղիքային պրոտթեյլանների ֆիլոգենետիկ բախշման, Նարինե պրոբիոտիկի ընդունման հետազոտված տարբերակում, առողջ և պրոբիոտիկ ընդունած տղամարդկանց միջև դեռևս նկատվում են ֆիլոգենետիկ տարբերություններ:

- Ցույց է տրվել, որ Նարինե պրոբիոտիկը, կարգավորելով ՊՀ հիվանդների արյան C-ՌՍ և ԷՆՍ մակարդակների շեղումները, կարգավորում է նաև ՊՀ անձանց աղիքային միկրոբիոտայի կոմենսալ *E. coli*- ների աճման փուլերի տևողությունը:

Աշխատանքի գործնական նշանակությունը:

Հիմնավորվել է, որ բակտերիաների աճման բնութագրման համար հաճախակի օգտագործվող Վերուլատի հավասարումը հաջողությամբ կարող է օգտագործվել ՊՀ հիվանդների համար պրոբիոտիկային թերապիաների մշակման գործընթացում, իսկ աստենախոսական աշխատանքն, ունենալով առողջապահական, մանրէաբանական և մոլեկուլա-գենետիկական նշանակություն, որոշակիորեն կնպաստի լաբորատոր և կլինիկական ախտորոշիչ մեթոդների, նաև՝

ՀՀ բնակչության, զորակոչային տարիքի անձանց և ՁՈՒ անձնակազմի շրջանում կանխարգելիչ մոտեցումների կատարելագործմանն ու զարգացմանը:

Ելնելով ատենախոսական աշխատանքի արդյունքներից, մասնավորապես, Նարինե պրոբիոտիկի՝ առողջ և պարբերական հիվանդությամբ արական սեռի անձանց շրջանում դեպրեսիայի մակարդակի նվազմանը վերաբերվող հետազոտությունների արդյունքներից, մշակվում է պրոբիոտիկաթերապիաների առաջարկների օգնությամբ ՁՈՒ անձնակազմի հնարավոր դեպրեսիվ վիճակների կարգավորմանը ուղղված ուղղորդված ռազմավարություն:

Պաշտպանության ներկայացվող ատենախոսության հիմնական դրույթները

1. Պարբերական հիվանդությունը ՀՀ ՁՈՒ-ը ժամկետային զինծառայողներով համալրման համար ներկայացնում է բացասական գործոն. նրա առկայության պատճառով զորակոչային տարիքի անձինք տարիներ շարունակ ճանաչվել են ոչ պիտանի զինվորական ծառայության համար և չեն զորակոչվել ՀՀ ՁՈՒ շարքեր:

2. ՊՀ հիվանդների աղիքային միկրոբիոտայի վրա *L. acidophilus* INMIA 9602 Er-2 317/402՝ Նարինե պրոբիոտիկի, ազդեցության գնահատումը կատարվել է ԴՆԹ միկրոչիպային վերլուծությամբ:

Կուլտիվացիա-անկախ, բարձր խտությամբ ԴՆԹ միկրոչիպային համեմատական վերլուծությունը ցույց է տվել, որ 17-20 տարեկան և 21-50 տարեկան ՊՀ արական և իգական սեռերի անձանց աղիների *Enterobacteriaceae* spp., *Lactobacillus* spp. և *Enterococcus faecalis*-ը իրենց քանակական և որակական բնութագրմամբ զգալիորեն չեն տարբերվում:

ՊՀ արական և իգական սեռերի հիվանդների աղիների միկրոբիոտայում *C. albicans*-ի շեղումները հանդիպում են հավասար բարձր հաճախանականությամբ:

Նարինե պրոբիոտիկի ազդեցությունը դրսևորվում է *Enterobacteriaceae* spp. նվազմամբ՝ անկախ սեռից և *C. albicans*-ի կրությունից, այնինչ *E. faecalis*-ի նկատմամբ նկատվում է սեռից կախյալ ներգործություն՝ իգական սեռի անձանց շրջանում անկախ *C. albicans*-ի կրությունից պրոբիոտիկի ընդունումը նպաստում է աղիներում *E. faecalis*-ի ֆիլոգենետիկ աճին, իսկ արական սեռի անձանց աղիներում նման փոփոխություն գրանցվում է միայն *C. albicans* չկրողների շրջանում:

3. ՊՀ հիվանդների շրջանում կա դեպրեսիայի զարգացման հավանականություն: Հիմնվելով գլխուղեղ - հաստ աղիքի միկրոբիոտա փոխկապակցվածության վրա, ինչպես նաև հաշվի առնելով աղիքային միկրոբիոտայի *Prevotella*- ների հավանական դերը այդ փոխկապակցվածության պայմանավորման համար, կուլտիվացիա-անկախ, բարձր խտությամբ ԴՆԹ միկրոչիպային հետազոտությամբ ցույց է տրվել, որ պարբերական հիվանդության հետ կապված M694V / V726A պիրին ինֆլամասոմի մուտացիաները հիվանդների շրջանում կարող են առաջացնել սեռից կախված աղիների արևտթելաների համայնքային փոփոխություններ: Ընդ որում, հայտնաբերվել է, որ Նարինե պրոբիոտիկն ավելացնում է ՊՀ արական սեռի հիվանդների աղիների *Prevotella*-ների բազմազանությունը՝ հիվանդների դեպրեսիայի մակարդակի նվազմանը զուգահեռ:

4. ՊՀ հայագգի կամավորների շրջանում ԿՀ երեք հիմնական մուտացիաներից՝ R702W, G908R և 1007fs-insC, ոչ մեկն էլ չի հայտնաբերվել, ինչը վկայում է ՊՀ և ԿՀ համատեղման հնարավոր բացակայությունը հայագգի համապատասխան հիվանդների մոտ: Կուլտիվացիա-անկախ, բարձր խտությամբ ԴՆԹ միկրոչիպային հետազոտությամբ ցույց է տրվել, որ ՊՀ և ԿՀ հիվանդները տարբերվում են իրենց աղիքային բակտերիալ կազմով: Պրոբիոտիկ Նարինեի ազդեցությունը աղիքային *E. coli*-ների աճը գնահատելու և աճի էմպիրիկ կորերի կառուցման համար, կիրառելով Verhulst-ի լոգիստիկ մոդելը, ցույց է տվել աղիքային միկրոբիոտայի կոմենսալ *E. coli*-ների աճի նախապատրաստական փուլի զգալի երկարեցում՝ համեմատած պրոբիոտիկ չընդունած ՊՀ հիվանդների, ինչը վկայում է, որ, Վերիոպտի հավասարումը հաջողությամբ կարող է օգտագործվել ՊՀ հիվանդների համար պրոբիոտիկային թերապիաների մշակման գործընթացում:

Ատենախոսության նախնական փորձաքննությունը:

Ատենախոսության նյութերը քննարկվել են ԵՊԲՀ ԳԿԿ-ի հատուկ հանձնաժողովում: Ատենախոսության հիմնական դրույթները ներկայացված են 34 տպագրված հոդվածում՝ առանց համահեղինակների 5 և 1 գաղտնի հաշվետվությունում:

Ատենախոսության կառուցվածքն և ծավալը:

Ատենախոսությունը շարադրված է 221 էջի վրա: Այն բաղկացած է ներածությունից, գրականության տեսությունից, հետազոտության նյութից և մեթոդները, սեփական հետազոտության գլխից իր ենթագլուխներով, եզրահանգումներից և գործնական առաջարկություններից:

Ատենախոսությունն ունի 18 աղյուսակ և 34 նկար:

Գրականության ցանկը ներառում է 325 անվանում, որից 12 հայերեն, 58 ռուսերեն և 255 անգլերեն լեզուներով:

ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ՆՅՈՒԹՆ ՈՒ ՄԵԹՈԴՆԵՐԸ

Կատարվել է ռետրոսպեկտիվ և պրոսպեկտիվ հետազոտություն: Հետազոտությունները կատարվել են ՀՀ ՊՆ ԿԿԶՀ, «Արմենիա» և «Էրեբունի» ԲԿ-ներում: Հետազոտությունում ընդգրկվել են ՀՀ ՊՀ քաղաքացիներ զորակոչային և ավելի բարձր տարիքային խմբի և հսկողական խմբի անձինք:

Հետազոտությունների համար կիրառվել են մի շարք մեթոդներ. կլինիկական-լաբորատոր, գործիքային և վիճակագրական՝ համակարգչային վերլուծությամբ: Ուսումնասիրության ժամանակ կիրառվել են նաև մանրէաբանական մեթոդներ՝ բակտերիաների դիֆերենցման կոլտիվացիոն մեթոդ, մանրադիտային վերլուծություն, բատերիաների հակաբիոտիկակայունության որոշում և այլն: Մյուս կողմից կատարվել են ՊՀ, ԿՀ և հսկողական խմբի անձանց կղանքի միրոբիոտայի կոլտիվացիա-անկախ, մեծ խտությամբ ԴՆԹ կենսաչիպային հետազոտություններ:

Կոլտիվացվող աղիքային միկրոօրգանիզմների քանակական և որակական կազմի տարբերակումն ու գնահատումն իրականացվել են նաև համաձայն մանրէաբանական հետազոտությունների համար անցկացման համընդհանուր ընդունված սխեմայի (Holt et al., 1994):

Անհրաժեշտության դեպքում միկրոօրգանիզմների մորֆոլոգիական առանձնահատկությունները դիտվել են էլեկտրոնային և բևեռային մանրադիտակներով (Bensheim, Germany): Էլեկտրոնային պատրաստուկների մանրադիտարկումն իրականացվել է տրանսմիսիոն Tesla BS-500 և տեսացրող Tesla BS-301 մանրադիտակներով:

Կղանքի միկրոբիոտայի կոլտիվացիա-անկախ, մեծ խտությամբ ԴՆԹ կենսաչիպային հետազոտությունները իրականացվել են համաձայն Փեփոյանի և համաեդինակների (Pepoyan et al., 2015): Նկարագիրը ներկայացվում է GEO Series accession GSE1118351 համարով և հասանելի է համապատասխան կայքում՝ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/query/acc.cgi?acc=GSE111835>:

Ոչ կոլտիվացիոն հետազոտությունների համար ուսումնասիրվող անձանց թարմ կղանքի նմուշներից ԴՆԹ-ն առանձնացվել է ինչպես «Քայլեջեն Քայլեձմպ Մինի քիտ» (“Qiagen QIAamp Mini kit”), այնպես էլ «Չայնո» արտադրության “ZR Fecal DNA MiniPrep™” հավաքածուներով: ԴՆԹ նմուշները բազմակի պատճենվել են պոլիմերազային շղթայական ռեակցիայի (ՊՀՌ) միջոցով՝ 16S ռեկոմբինանտ ԴՆԹ-ի հաջորդական (16S rDNA) կիրառմամբ: ՊՀՌ առաջին շրջանի խառնուրդը 1xՊՀՌ բուֆերային լուծույթն էր՝ բաղկացած 95,5 մմոլ մագնեզիումի քլորիդից (MgCl₂), 0,2 մմոլ դեզօքսիդիբոնուկլեոտիդի եռաֆոսֆատներից (dNTPs), 0,25 մկմոլ 1-ին և 2-րդ փրայմերներից, 0,75 միավոր ԴՆԹ «Թակ» (Taq) ջերմակայուն պոլիմերազայից, ինչպես նաև 4 մկլ ԴՆԹ նմուշից, որոնց գումարը կազմել է 30 մկլ: Նախորդ շրջանից վերցված չզտված նյութի 4 մկլ-ն օգտագործվել է որպես երկրորդ շրջանի համար նույն: Փուլայնության պայմաններն էին՝ 35 պտույտ/95°C, 30 պտույտ/58°C, 30 պտույտ/72°C, տևողությունը՝ 2 րոպե: ՊՀՌ արգասիքը հիմնականում վերլուծվել է էլեկտրաֆորեզի միջոցով՝ 2%-անոց ազարոզային դոնորդի կիրառմամբ: Թրիս-ացետատային բուֆերում (1 միավոր լուծույթում 89մմոլ թրիս, 89մմոլ բորաթթու, 2մմոլ էթիլենդիամինիքսառաքացայաթթու (էԷՔԹ, EDTA) լուծված ազարոզային դոնորդը գունավորվել է էթիդիումի բրոմիդով (1մկլ): 5 մկլ ՊՀՌ արգասիքն ու ստուգիչ ԴՆԹ հետքանշիչը խառնվել են ներմուծման 1մկլ բուֆերային լուծույթի հետ և ավելացվել դոնորդին: Էլեկտրաֆորեզը կատարվել է 100Վ հաստատուն լարման պայմաններում (մոտ 1 ժամ տևողությամբ): Էլեկտրաֆորեզի արդյունքներն ուսումնասիրվել են ուլտրամանուշակագույն անդրուսարկիչի (տրանսիլյումինատոր) միջոցով՝ ալիքի 302 նանոմետր երկարությամբ: 16S հաջորդական ռեկոմբինանտ

ԴՆԹ շտեմարան ստեղծելու նպատակով ՊՇՌ արգասիքի՝ պլազմիդի արագ կլոնավորման համար օգտագործվել է «Ինփորդե» ապրանքանիշի «ԹՕՓՕ ԹԱ» կլոնավորիչ հավաքածուն:

Նմուշների կլոնավորման համար օգտագործվել են 5 մկլ լուծույթներ, որոնք պարունակել են 1մկլ ՊՇՌ արգասիք, ադի 1մկլ լուծույթ, մանրէազերծված ջուր (մինչև 5մկլ): Կլոնավորման լուծույթներն զգուշությամբ խառնվել են, ապա լուծույթներից յուրաքանչյուրը 3 րոպե պահվել է սենյակային ջերմաստիճանում (22-23°C): Փոխակերպումները կատարվել են մեկ անգամ ունակ (կոմպետենտ) բջիջների օգտագործմամբ: Կլոնները պատրաստվել են, իսկ դրանց հաջորդականությունը կազմվել է «Բիգ Դայ Թերմինատոր քիտ» «Էպլայդ Բիոսիստեմ» հավաքածուի և Մ13Ֆ ու Մ13Ռ հաջորդական հիմքերի միջոցով:

ՊՀ և ԿՀ հիվանդների աղիքային միկրոբիոտայի համեմատական բնութագրումների համար ընտրվել են 28 ՊՀ և 20 ԿՀ հիվանդներ արյան և կղանքային կալպրոտեկտինի որոշակի ցուցանիշներով. ԷՆԱ՝ 10 մմ/ժ, հեմոգլոբին 120 գ/լ, Էրիտրոցիտներ՝ $4.0 \cdot 10^{12}/լ$, լեյկոցիտներ՝ $6.7 \cdot 10^9/լ$, նեոփիլոցիտներ՝ 1%, ցուպիկակորիզավոր նեյտրոֆիլներ՝ 1%, սեզմենտակորիզավոր նեյտրոֆիլներ՝ 32%, լիմֆոցիտներ՝ 45%, մոնոցիտներ՝ 4%, էոզինոֆիլներ՝ 10-16%, թրոմբոցիտներ՝ 53 պրոմիլ/ $212 \cdot 10^9/լ$, կղանքային կալպրոտեկտին՝ 350-500 միավոր/գ:

Կրկնակի կույր, մասամբ պատահականորեն ընտրված, պլացերո-վերահսկվող փորձարկումների ժամանակ օգտագործվել են վաճառքում հասանելի Նարինե (Vitamax-E, Երևան, Հայաստան) պարկույնները, որոնք պարունակել են *Lactobacillus acidophilus* INMIA 9602 Er 317/402 շտամը:

Դեպրեսիայի գնահատման համար օգտագործվել է Յունգի սանդղակը: Դեպրեսիային վերաբերվող տվյալները ևս վերլուծվել են երկու անգամ՝ պրոբիոտիկ ընդունումից առաջ և հետո:

Աշխատանքի դիտարկումների օրինաչափությունները գնահատվել են համակարգչային Excel ծրագրի միջոցով: Հիմնականում արդյունքների մշակման համար օգտագործվել է CHITEST և TTEST (ստուգվել է 0-ական վարկածը):

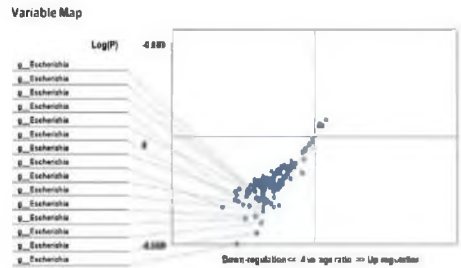
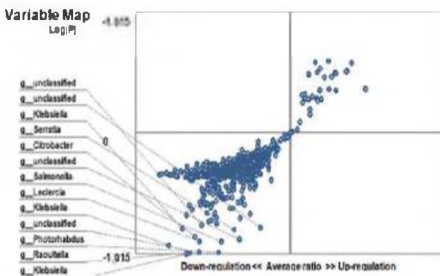
ՀԵՏԱՀՈՏՈՒԹՅԱՆ ԱՐԴՅՈՒՆՔՆԵՐԸ ԵՎ ՔՆՆԱՐԿՈՒՄԸ

ՊՀ հիմնախնդրի վերլուծությունը զորակոչային տարիքի անձանց շրջանում գաղտնի է, դրա հետ կարելի է ծանոթանալ ԵՊԲՀ ՌԲՖ գաղտնի բաժնում:

ՊՀ անձանց աղիքային միկրոբիոտայի ֆիլոգենետիկ և քանակական փոփոխությունների ուսումնասիրումը կուլտիվացիա-անկախ, բարձր խտությամբ ԴՆԹ միկրոչիպային վերլուծությամբ

ՊՀ արական սեռի անձանց աղիքային Enterobacteriaceae-ների. լակտոբացիլների և Էնտերոկոկերի ֆիլոգենետիկ և քանակական բաշխումն ուստ տարիքի.

ՊՀ հիվանդների աղիքային միկրոբիոտայի Enterobacteriaceae-ների և Escherichia-ների ֆիլոգենետիկ վերլուծությունը ցույց է տվել, որ 17-20 տարեկան և 21-50 տարեկան ՊՀ արական սեռի անձինք ըստ Enterobacteriaceae-ների և Escherichia-ների ֆիլոգենետիկ բնութագրման չեն տարբերվում (նկար 1):



Աղիքային Enterobacteriaceae ներ

Աղիքային Escherichia ներ

Նկար 1. Աղիքային Enterobacteriaceae-ների և Escherichia-ների համեմատական ֆիլոգենետիկ բաշխումը զորակոչային տարիքի ՊՀ հիվանդների շրջանում: Վերին աջ և ստորին ձախ անկյուններ՝ 17-20 տարեկան ՊՀ տղամարդիկ / 21-50 տարեկան ՊՀ տղամարդիկ:

Հակահնֆեցկոն պաշտպանության գործում կարևոր դեր է խաղում էպիթելային լորձային պատնեշը, որը հանդիսանում է մակրոօրգանիզմի և նրա աուտոֆլորայի սիմբիոտիկ գործունեության արդյունք և խոչընդոտում է ախտածին բակտերիաների ադիեզիան, գաղութացումը և տեղաբաշխումն օրգանիզմի ներքին միջավայրում:

ՀՀ զորակոչային տարիքի ՊՀ անձանց կղանքի *Enterobacteriaceae*-ների, լակտոբացիլների և էնտերոկոկերի համակեցությունների ուսումնասիրությունները ներկայացված են աղյուսակ 1-ում: Համաձայն աղյուսակ 1-ի, հավաստի տարբերություններ չկան նաև 17-20 տարեկան և 21-50 տարեկան ՊՀ տղամարդկանց աղիների *Enterobacteriaceae*-ների (5257 ± 377 ի հակադրություն 5208 ± 459), լակտոբացիլների (3425 ± 101 ի հակադրություն 3556 ± 97) և էնտերոկոկերի (7502 ± 207 ի հակադրություն 7341 ± 187) քանակություններում:

Աղյուսակ 1

ՀՀ ում ՊՀ արական սեռի անձանց կղանքի *Enterobacteriaceae* ների, լակտոբացիլների և էնտերոկոկերի համակեցությունների հիբրիդացման ինտենսիվություններն ըստ տարիքի

Բակտերիաներ	ՊՀ տղամարդիկ	
	17-20 տարեկան (N=20)	21-50 տարեկան (N=16)
<i>Enterobacteriaceae</i> spp.	5208 ± 459	5257 ± 377 (P > 0.05)
Լակտոբացիլներ	3556 ± 97	3425 ± 101 (P > 0.05)
Էնտերոկոկեր	7341 ± 187	7502 ± 207 (P > 0.05)

Candida albicans-ը օպորտունիստիկ հարուցիչ է, ինչն ավելի հաճախ մարդու միկրոբիոտայում գոյատևում է որպես մարդու անվնաս կոմենսալ միկրոօրգանիզմ: *C. albicans*-ի՝ աղիքային միկրոբիոտայի որոշ ներկայացուցիչների հետ փոխշահավետ համագործակցությունների մասին կան բավականին հարուստ տեղեկություններ: Հարությունյանի կողմից ցույց էր տրվել, որ հայազգի ՊՀ հիվանդների մոտ նկատվում են *C. albicans*- ի բարձր քանակություններ /1գ կղանքում ավելի, քան 10^3 ԳԱՄ/, չնայած հետազոտությունների ընթացքում և հետազոտություններից 2-3 ամիս ընկած ժամանակահատվածում ոչ մի մասնակից հակաբիոտիկներ չէր օգտագործել:

Հաշվի առնելով վերոհիշյալը, առենախոսական հետազոտությունների իրականացման ընթացքում ՊՀ մասնակիցների մոտ ուսումնասիրվեց *C. albicans*-ի քանակությունների նորմայից տատանումները: Չնայած ի հակադրություն կին հիվանդների հայազգի ՊՀ հիվանդների շրջանում տղամարդկանց գերակշռությանը, և չնայած *C. albicans*- ի սեռից կախյալ վարակման կանանց բարձր հնարավորությանը, այս ուսումնասիրությունները ցույց տվեցին, որ հետազոտություններին մասնակցող *C. albicans* կրող ՊՀ արական հիվանդների քանակը չի տարբերվում իգական սեռի *C. albicans* կրողների քանակից: Հիմք ընդունելով սա, նպատակ դրվեց առենախոսության 3-7 խնդիրների լուսաբանումն իրականացնել հաշվի առնելով ՊՀ հիվանդների մոտ *C. albicans*- կրության հանգամանքը:

Պորոբիոտիկ ազդեցությունը ՊՀ հիվանդների աղիքային *C. albicans*-ի վրա: Ուսումնասիրությունները ցույց տվեցին, որ պորոբիոտիկ ընդունումը ՊՀ հիվանդների մոտ իջեցնում է *C. albicans*-ի տիտրը: Միայն մեկ «չփորձարկված» ՊՀ կին հիվանդ, ով ուներ 10^7 ԳԱՄ/գ կղանքի նյութում *C. albicans* և մեկ «չփորձարկված» ՊՀ տղամարդ հիվանդ, ով ուներ 10^6 ԳԱՄ/գ կղանքի նյութում *C. albicans*, պորոբիոտիկ ընդունումից հետո ունեցան կղանքի նյութում 10^6 ԳԱՄ/գ *C. albicans*:

Ինչպես սպասվում էր, պլացեբո ընդունող խմբում *C. albicans*-ի քանակություններում էական տարբերություններ չնկատվեցին (ինչպես սնկի քանակի, այնպես էլ հիվանդների թվի):

ՊՀ անձանց աղիքային միկրոբիոտայի փոփոխությունները (աղիքային *Enterobacteriaceae*-ներ, լակտոբացիլներ, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*):

***Enterobacteriaceae*-ներ.** *C. albicans* կրող հիվանդների աղիքային միկրոբիոտայում էնտերոբակտերիաների հարաբերական բազմազանությունը ներկայացված է Նկար 2-ում: Արդյունքները ցույց են տալիս, որ *C. albicans*- կրող ՊՀ կանայք տարբերվում են աղիների միկրոբիոտաների կազմով ՊՀ տղամարդկանցից: Համեմատած հիվանդ տղամարդկանց հետ, այս կանայք *Salmonella*, *Escherichia*, *Averyella*, *Cronobacter*, *Klebsiella* և *Serratia* ների ավելի մեծ թվով OTU

ունեին ($P < 0.00021$) (Նկար 2 A): Տղամարդ / կին ՊԸ հիվանդների հիբրիդիզացիոն ինտենսիվությունների տարբերությունները ցույց են տալիս, որ *Enterobacteriaceae* spp- ին պատկանող մանրէների միջին ինտենսիվության արժեքը *C. albicans* կրող ՊԸ կանանց աղիքային միկրոբիոտայում ավելի բարձր է, քան ՊԸ տղամարդկանց մոտ (8141 ± 473 ընդդեմ 6417 ± 347 ; $P < 0.05$) (աղյուսակ 2): Առողջ մարդկանց և *C. albicans* կրող արական հիվանդների OTU- ների միջև չի հայտնաբերվել զգալի տարբերություն ($P > 0.05$) (Նկար 2 D):

C. albicans կրող և չկրող կին հիվանդների մոտ աղիքային բակտերիաների OTU համեմատությունը բացահայտեց *Klebsiella* և *Erwinia* spp-ի OTU- ների վիճակագրորեն հավաստի աճ *C. albicans*-կրողներում ($P = 0.011$): Մյուս կողմից, *C. albicans*-կրող կին հիվանդների էնտերոբակտերիաների բազմազանությունը էապես տարբերվում է առողջ մարդկանցից (Նկար 2 B): Առողջ կանանց հետ համեմատած *C. albicans*-կրողները պարունակում են *Escherichia*, *Salmonella*, *Shigella*, *Klebsiella* և *Trabulsiella*-ի բարձր OTU-ներ ($P < 10^{-5}$):

Պրոբիոտիկ ազդեցությունները աղիքային էնտերոբակտերիաների վրա.

Պրոբիոտիկ Նարինեի ընդունումը *C. albicans* կրող ՊԸ կանանց շրջանում հանգեցրեց կղանքի *Enterobacteriaceae*-ի OTU-ների նվազմանը՝ հատկապես *Escherichia* և *Shigella* ցեղերում ($P = 0.0036$) (Նկար 2 C):

Պլացերոն հանգեցրեց աղիքային *Enterobacteriaceae*-ի հիբրիդիզացիոն ինտենսիվությունների բարձրացմանը, երկուսն էլ տղամարդկանց մոտ (6992 ± 558 (*C. albicans* չկրողներ, պլացերոն խումբ) ի համեմատ 5208 ± 459 (*C. albicans* չկրողներ, ստուգիչ խումբ); $P < 0.05$; և 5267 ± 325 (*C. albicans*-կրողներ, պլացերոն խումբ) ի համեմատ 4853 ± 378 (*C. albicans*-կրողներ, սկողական խումբ); $P > 0.05$) և կին (9590 ± 794 (*C. albicans* չկրողներ, պլացերոն խումբ) ի համեմատ 6417 ± 347 (*C. albicans* չկրողներ, սկողական խումբ); և 9780 ± 422 (*C. albicans*-կրողներ, պլացերոն խումբ) ի համեմատ 8141 ± 473 (*C. albicans* կրողներ, սկողական խումբ); $P < 0.05$) ՊԸ հիվանդներ, մինչդեռ Նարինե պրոբիոտիկը, ընդհանուր առմամբ, ՊԸ հիվանդների մոտ նվազեցրել է աղիների *Enterobacteriaceae*-ի հիբրիդիզացիոն ինտենսիվությունները (աղյուսակ 2):

Լակտոբացիլներ. Լակտոբացիլների վիճակագրորեն զգալի նվազում է հայտնաբերվել ՊԸ *C. albicans*- կրողների աղիների միկրոբիոտայում (3192 ± 107 ընդդեմ 3556 ± 97 ; $P < 0.05$ և 2834 ± 112 ընդդեմ 4112 ± 93) (աղյուսակ 2): Ցածր *C. albicans*-ի տիտրով ՊԸ հիվանդների (ինչպես արական, այնպես էլ իգական սեռի) աղիքային միկրոբիոտան պարունակում էր լակտոբացիլների մեծ թվով OTU-եր, երբ համեմատվում էր *C. albicans*- կրողների հետ ($P < 10^{-5}$) (Նկար 3 A և D): Թե՛ արական, թե՛ իգական *C. albicans* կրող ՊԸ հիվանդները լակտոբացիլների համեմատական բազմազանությամբ ավելի մոտ էին առողջ կամավորներին, քան ՊԸ հիվանդներին: Համեմատած առողջ կամավորների և *C. albicans* կրողների հետ, ցածր տիտր *C. albicans* ունեցող ՊԸ հիվանդները լակտոբացիլների ավելի մեծ քանակություն ունեին (Նկար 3 C և B):

Պլացերոն ընդունելուց հետո ՊԸ հիվանդների լակտոբացիլների բազմազանության համար հայտնաբերվեց հիբրիդիզացիոն ինտենսիվությունների որոշ փոփոխություններ (4560 ± 299 ընդդեմ 3556 ± 97 , 4360 ± 173 ընդդեմ 3192 ± 107 , 4978 ± 138 ընդդեմ 4112 ± 93 և 3813 ± 201 ընդդեմ 2834 ± 112 ; $P < 0.05$): Պրոբիոտիկների ընդունումը հավաստի ազդեցություն չունեցավ ՊԸ հիվանդների աղիքային լակտոբացիլների վրա (4793 ± 289 ընդդեմ 4560 ± 299 , 3834 ± 263 ընդդեմ 4360 ± 273 , 4873 ± 185 ընդդեմ 4978 ± 138 և 3941 ± 217 ընդդեմ 3813 ± 201 ; $P > 0.05$) (աղյուսակ 2):

Staphylococcus aureus. *S. aureus*-ի բազմազանության մեջ հայտնաբերվել են փոփոխություններ *C. albicans* կրող և չկրող ՊԸ կանանց շրջանում: *C. albicans*-ի բարձր տիտրով ՊԸ կանայք ունեին *S. aureus*- ի նոսր բազմազանություն (տվյալները չեն ցուցադրվում): *S. aureus*- ի բազմազանություն մեջ չեն նկատվել վիճակագրորեն հավաստի փոփոխություններ *C. albicans*-կրող և չկրող ՊԸ տղամարդկանց և առողջ տղամարդկանց միջև ($P > 0.05$):

Պրոբիոտիկ ազդեցությունները աղիքային *S. aureus*-ի վրա. Հարցադրումը հետևյալն էր, թե արդյոք կան ՊԸ կանանց մոտ տարբերություններ աղիքային *S. aureus*- ի բազմազանություն մեջ նախկան պրոբիոտիկ ընդունելը և դրանից հետո, քանի որ ի սկզբանե տարբերություններ չնկատվեցին *C. albicans* կրող և չկրող ՊԸ տղամարդկանց, ինչպես նաև, առհասարակ ՊԸ և առողջ տղամարդկանց միջև ($P > 0.05$): Արդյունքները ցույց տվեցին, որ պրոբիոտիկը հավաստի

ազդեցություն չունի կին Պ< հիվանդների *S. aureus*-ի մակարդակի վրա ($P>0,05$) (տվյալները ցույց չեն տրված):

Enterococcus faecalis. *E. faecalis*-ի հիբրիդիզացիոն ինտենսիվությունները ցույց տվեցին տարբերություններ Պ< հիվանդների ինչպես տղամարդկանց, այնպես էլ կանանց *C. Albicans* կրողների միջև, համեմատած *C. albicans* չկրողների ($P<0,05$) (աղյուսակ 2): Սակայն, տվյալները ցույց չտվեցին *E. faecalis*-ի հարաբերական բազմազանություն մեջ էական տարբերություններ կին Պ< *C. albicans*-կրողների և չկրողների համար ($P> 0,08$), մինչդեռ *C. albicans*-կրող Պ< տղամարդկանց աղիքային միկրոբիոտայում նկատվեց *E. faecalis* -ի բազմազանության մեծացում համեմատած *C. albicans*-ի ցածր մակարդակով տղամարդ հիվանդների հետ ($P=0.006$) (նկար 4 A և B):

Մյուս կողմից, արդյունքները ցույց տվեցին, որ Պ< կանանց *C. albicans*- կրող և չկրող խմբերը առողջ կամավորներից տարբերվում են աղիքային միկրոբիոտայում *E. faecalis*-ի բազմազանությամբ ($P<0,05$) (նկար 5 A և B): Աղիքային միկրոբիոտայում, *E. faecalis*-ի բազմազանության առումով, առողջ տղամարդկանց և Պ< տղամարդկանց միջև որևէ տարբերություն չկար ($P>0,05$) (նկար 6 A), մինչդեռ *C. albicans*- կրող Պ< տղամարդիկ տարբերվում էին առողջ տղամարդ կամավորներից ($P<0,05$) (նկար 6 C):

Պրոբիոտիկների ազդեցությունը աղիների *Enterococcus faecalis*-ի վրա. Պրոբիոտիկաթերապիան նվազեցրեց սնկերի քանակը *C. albicans* կրող կանանց մոտ: Այնուամենայնիվ, *C. albicans*-կրող / առողջ կանանց և *C. albicans* չկրող / առողջ կանանց և նրանց աղիների *E. faecalis*-ի բազմազանության մեջ չնկատվեց հավաստի էական տարբերություններ ($P>0,05$) (նկար 5 C և D): Չնայած սրան, հավաստի տարբերություններ նկատվեց *C. albicans* կրող և *C. albicans* չկրող կանանց միջև ըստ իրենց աղիների *E. faecalis*-ի բազմազանության ($P<0,05$) (նկար 5 F): Պլացեբո խմբերը ցույց տվեցին աղիների *E. faecalis*-ի հիբրիդիզացիոն ինտենսիվությունների աճ՝ ինչպես տղամարդկանց (6374 ± 169 ընդդեմ 4441 ± 128 ; $P<0,05$ և 5689 ± 109 ընդդեմ 4928 ± 144 ; $P<0,05$), այնպես էլ կին Պ< հիվանդների շրջանում (6534 ± 205 ընդդեմ 6405 ± 157 ; և 5070 ± 244 ընդդեմ 4168 ± 213 ; $P<0,05$): Պլացեբո էֆեկտի հետ համեմատած, աղիքային *E. faecalis*-ի հիբրիդիզացիոն ինտենսիվությունների հավաստի աճ նկարագրվեց *C. albicans* չկրող, պրոբիոտիկ ընդունած տղամարդ Պ<- հիվանդների մոտ (7108 ± 273 ընդդեմ 5689 ± 109 ; $P<0,05$), մինչդեռ պրոբիոտիկաթերապիան նվազեցրեց *E. faecalis*-ի հիբրիդիզացիոն ինտենսիվությունները *C. albicans* կրող և չկրող կին հիվանդների մոտ (3771 ± 123 ընդդեմ 5070 ± 244 և 5602 ± 189 ընդդեմ 6534 ± 205 ; $P<0,05$) (Աղյուսակ 2): Պրոբիոտիկ Նարինե ընդունումից հետո առողջ տղամարդկանց և Պ< *C. albicans*- կրող տղամարդկանց աղիքային *E. faecalis*-ի կազմում վիճակագրորեն էական տարբերություններ չգրանցվեցին (նկար 6 B): Հավաստի տարբերություններ *C. albicans* կրող Պ< տղամարդկանց միջև նկատվեցին Նարինե ընդունումից առաջ և հետո (նկար 6 D):

Նախկինում կային տեղեկություններ տղամարդ և կին հիվանդների վարակիչ հիվանդությունների պաթոգենեզի տարբերությունների մասին (Ruggieri et al., 2016), և նկարագրվել էին սեռի էական ազդեցությունները աուտոիմուն հիվանդությունների զարգացման վրա (Ngo et al., 2014, Ruggieri et al., 2016): Նկարագրվել էր, որ կանանց ստերոիդ հորմոնը՝ էստրոգենը, կարող է ազդել *C. albicans*-ի արտահայտումների վրա Kumwenda et al., (2022), ինչպես նաև կարող է կարևոր դեր կատարել աղիների խիտ հանգույցի արտահայտման և աղիների թափանցելիության համար. ինչն էլ կարող է կանանց մոտ աուտոիմուն հիվանդությունների պատճառ հանդիսանալ (Zhou et al., 2017): Ավելին, նախկինում նկարագրվել էր սեռից կախված իմունային տարբերությունների և առանձին մանրէների հատուկ իմունային պատասխանի միջև փոխազդեցությունների մասին (McClelland and Smith, 2011): Գրականության մեջ կան նաև որոշ ցուցումներ սեռից կախյալ *C. albicans* վարակների մասին (Klein, 2000, Najar et al., 2009): Ամենայն հավանականությամբ, մեծ քանակությամբ աղիքային բակտերիաները հատկապես *Klebsiella- ն*՝ բարձր *C. albicans*-ի տիրույթ Պ< կին հիվանդների, և *E. faecalis*- ը՝ բարձր *C. albicans*-ի տիրույթ արական Պ< հիվանդների մոտ, կարող են նպաստել *C. albicans*-ի քանակական աճին:

Պրոբիոտիկաթերապիայից հետո *C. albicans* կրող և չկրող ՊՀ հիվանդների աղիքային բակտերիաների հիբրիդիզացիոն ինտենսիվությունները: միջին \pm ստանդարտ շեղում

Բակտերիա	ՊՀ ստուգիչ խումբ (N=31)				պլացերո խումբ ** (N=15)				Նարինե խումբ *** (N=16)			
	Տղամարդ (N=20)		Կին (N=11)		Տղամարդ (N=9)		Կին (N=6)		Տղամարդ (N=9)		Կին (N=7)	
	<i>C. albicans</i> - (N=12)	<i>C. albicans</i> + (N=8)	<i>C. albicans</i> - (N=3)	<i>C. albicans</i> + (N=8)	<i>C. albicans</i> - (N=6)	<i>C. albicans</i> + (N=3)	<i>C. albicans</i> - (N=3)	<i>C. albicans</i> + (N=3)	<i>C. albicans</i> - (N=4)	<i>C. albicans</i> + (N=5)	<i>C. albicans</i> - (N=4)	<i>C. albicans</i> + (N=3)
<i>Enterobacteriaceae</i> spp.	5208 \pm 459	4853 \pm 378 $P_1 > 0.05$	6417 \pm 347	8141 \pm 473 $P_1 < 0.05$	6992 \pm 558 $P_2 < 0.05$	5267 \pm 325 $P_2 > 0.05$	9590 \pm 794 $P_2 < 0.05$	9780 \pm 422 $P_2 < 0.05$	5046 \pm 578 $P_2 > 0.05$ $P_3 < 0.05$	4483 \pm 429 $P_2 > 0.05$ $P_3 < 0.05$	4062 \pm 529 $P_2 < 0.05$ $P_3 < 0.05$	6883 \pm 789 $P_1 > 0.05$ $P_2 > 0.05$ $P_3 < 0.05$
<i>Lactobacillus</i> spp.	3556 \pm 97	3192 \pm 107 $P_1 < 0.05$	4112 \pm 93	2834 \pm 112 $P_1 < 0.05$	4560 \pm 299 $P_2 < 0.05$	4360 \pm 273 $P_2 < 0.05$	4978 \pm 138 $P_2 < 0.05$	3813 \pm 201 $P_2 < 0.05$	4793 \pm 289 $P_2 < 0.05$ $P_3 > 0.05$	3834 \pm 263 $P_2 < 0.05$ $P_3 > 0.05$	4873 \pm 85 $P_2 < 0.05$ $P_3 > 0.05$	3941 \pm 217 $P_2 < 0.05$ $P_3 > 0.05$
<i>Enterococcus faecalis</i>	4441 \pm 128	4928 \pm 14 $P_1 < 0.05$	6405 \pm 157	4168 \pm 213 $P_1 < 0.05$	6374 \pm 169 $P_2 < 0.05$	5689 \pm 109 $P_2 < 0.05$	6534 \pm 205 $P_2 < 0.05$	5070 \pm 244 $P_2 < 0.05$	7108 \pm 273 $P_2 < 0.05$ $P_3 < 0.05$	5418 \pm 211 $P_1 < 0.05$ $P_2 > 0.05$ $P_3 > 0.05$	5602 \pm 89 $P_2 < 0.05$ $P_3 < 0.05$	3771 \pm 123 $P_1 < 0.05$ $P_2 < 0.05$ $P_3 < 0.05$

«+» - *C. albicans* կրողներ: «-» - *C. albicans* չկրողներ

P1 - հետազոտված խմբի շրջանակներում կին / ՊՀ կին հիվանդների համեմատություն

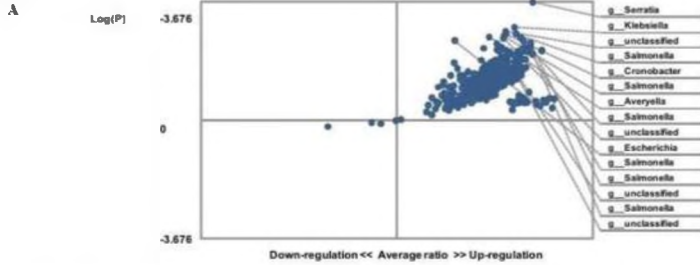
P2 - համեմատություն հսկողական ՊՀ հիվանդներին հետ

P3 - համեմատություն պլացերո խմբի հիվանդներին հետ

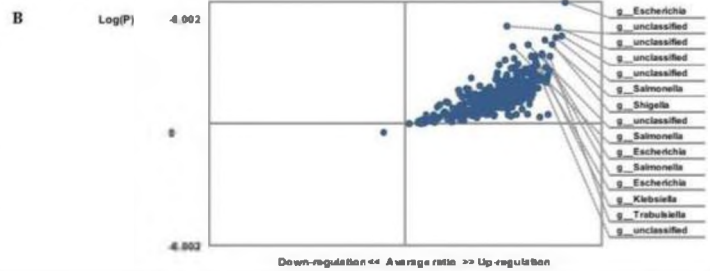
«**» - չկա *C. albicans*-ի զգալի փոփոխություն պլացերո խմբի մոտ (ինչպես սնկի քանակի այնպես էլ հիվանդների թվի)

«***» - պրոբիոտիկը իջեցրեց *C. albicans*-ի տիտրը բոլոր *C. albicans* կրողների շրջանում

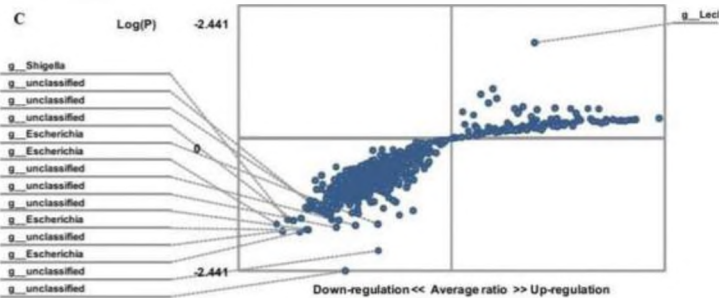
Variable Map



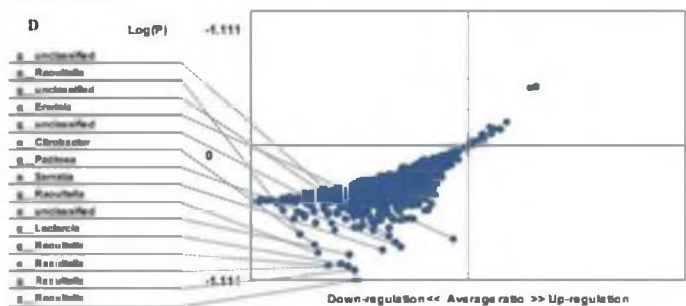
Variable Map



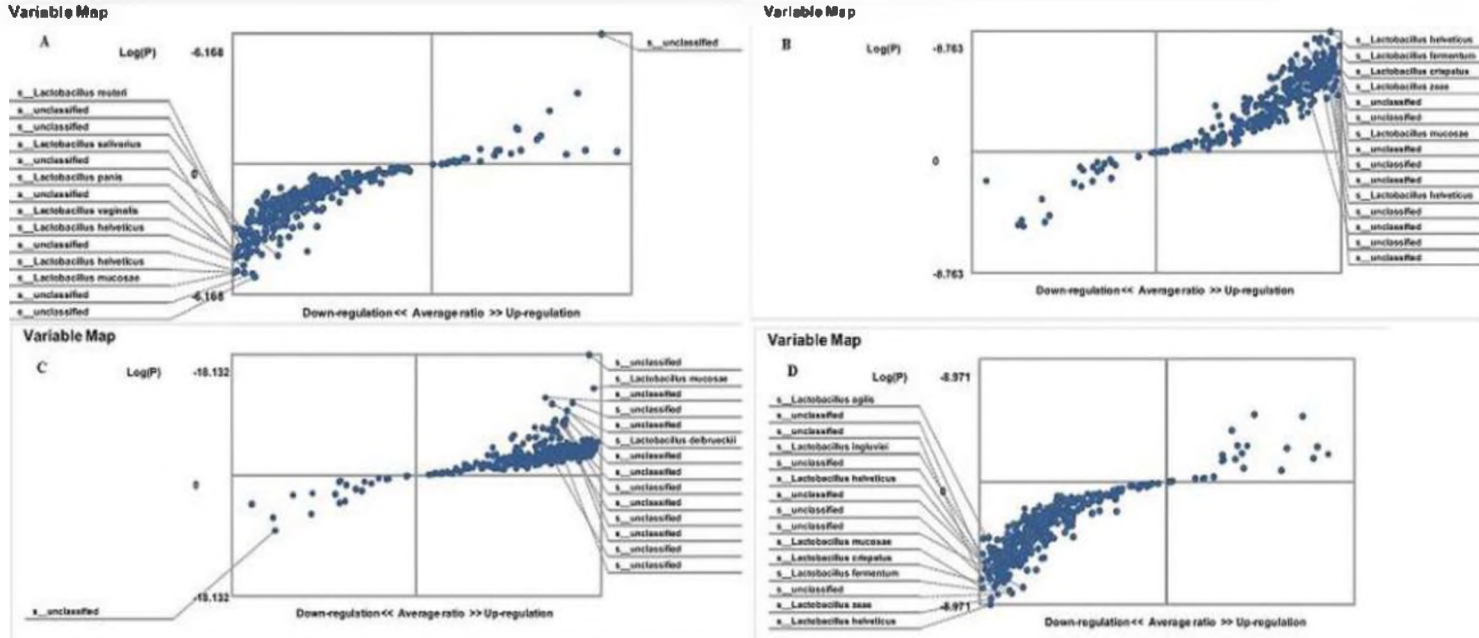
Variable Map



Variable Map

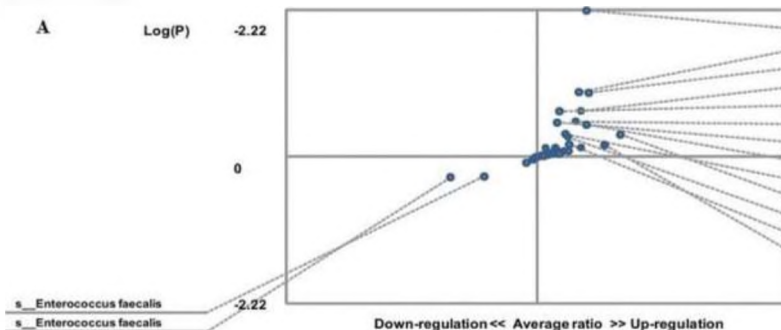


Նկար 2. Աղիքային *Enterobacteriaceae*-ի բաշխումը *Candida albicans* կողմից հիվանդների մոտ: Երկու խմբերի տարբերական համար փոփոխականների ներկայացում (X առանցք, երկու խմբերի միջև միջին հարաբերակցություն; Y առանցք, $-\text{Log}(P)$): Վերին աջ և ստորին ձախ անկյուններ՝ (A) - ՊՀ կանայք *C. albicans*-ի աղիքային բարձր տիտրով / ՊՀ տղամարդիկ *C. albicans*-ի աղիքային բարձր տիտրով; (B) - ՊՀ կանայք նախքան պրոբիոտիկ-թերապիան *C. albicans*-ի աղիքային բարձր տիտրով / առողջ կանայք; (C) - պրոբիոտիկ թերապիայից հետո ՊՀ կանայք *C. albicans*-ի աղիքային բարձր տիտրով / աղիքային *C. albicans*-ի աղիքային բարձր տիտրով կանայք նախքան պրոբիոտիկ թերապիան. (D) - ՊՀ տղամարդիկ *C. albicans*-ի աղիքային բարձր տիտրով / առողջ տղամարդիկ

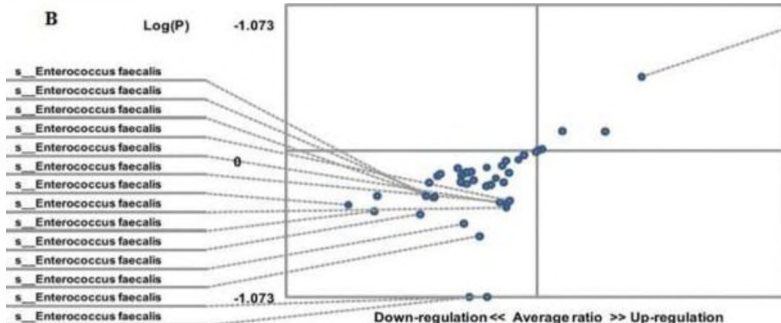


Նկար 3. Աղիքային լակտոբացիլների բաշխումը *Candida albicans* կողմից հիվանդների շրջանում: Երկու խմբերի տարբերական համար փոփոխականների ներկայացում (X առանցք, երկու խմբերի միջև միջին հարաբերակցություն; Y առանցք, $-\log (P)$): Վերին աջ և ստորին ձախ անկյուններ՝ (A) - ՊՀ կանայք *C. albicans*-ի աղիքային բարձր տիտրով / ՊՀ կանայք *C. albicans*-ի աղիքային ցածր տիտրով; (B) - ՊՀ տղամարդիկ *C. albicans*-ի աղիքային ցածր տիտրով / առողջ տղամարդիկ; (C) - ՊՀ կանայք *C. albicans*-ի աղիքային ցածր տիտրով / առողջ կանայք. (D) - ՊՀ տղամարդիկ *C. albicans*-ի աղիքային բարձր տիտրով / ՊՀ տղամարդիկ *C. albicans*-ի աղիքային ցածր տիտրով:

Variable Map



Variable Map



s Enterococcus faecalis

s Enterococcus faecalis

s Enterococcus faecalis

s Enterococcus faecalis

s Enterococcus faecalis

s Enterococcus faecalis

s Enterococcus faecalis

s Enterococcus faecalis

s Enterococcus faecalis

s Enterococcus faecalis

s Enterococcus faecalis

s Enterococcus faecalis

s Enterococcus faecalis

s Enterococcus faecalis

s Enterococcus faecalis

s Enterococcus faecalis

s Enterococcus faecalis

s Enterococcus faecalis

s Enterococcus faecalis

s Enterococcus faecalis

s Enterococcus faecalis

s Enterococcus faecalis

s Enterococcus faecalis

s Enterococcus faecalis

s Enterococcus faecalis

s Enterococcus faecalis

s Enterococcus faecalis

s Enterococcus faecalis

s Enterococcus faecalis

s Enterococcus faecalis

s Enterococcus faecalis

s Enterococcus faecalis

s Enterococcus faecalis

s Enterococcus faecalis

s Enterococcus faecalis

s Enterococcus faecalis

s Enterococcus faecalis

s Enterococcus faecalis

s Enterococcus faecalis

s Enterococcus faecalis

s Enterococcus faecalis

s Enterococcus faecalis

s Enterococcus faecalis

s Enterococcus faecalis

s Enterococcus faecalis

s Enterococcus faecalis

s Enterococcus faecalis

s Enterococcus faecalis

s Enterococcus faecalis

s Enterococcus faecalis

s Enterococcus faecalis

s Enterococcus faecalis

s Enterococcus faecalis

s Enterococcus faecalis

s Enterococcus faecalis

s Enterococcus faecalis

s Enterococcus faecalis

s Enterococcus faecalis

s Enterococcus faecalis

s Enterococcus faecalis

s Enterococcus faecalis

s Enterococcus faecalis

s Enterococcus faecalis

s Enterococcus faecalis

s Enterococcus faecalis

s Enterococcus faecalis

s Enterococcus faecalis

s Enterococcus faecalis

s Enterococcus faecalis

s Enterococcus faecalis

s Enterococcus faecalis

s Enterococcus faecalis

s Enterococcus faecalis

s Enterococcus faecalis

s Enterococcus faecalis

s Enterococcus faecalis

s Enterococcus faecalis

s Enterococcus faecalis

s Enterococcus faecalis

s Enterococcus faecalis

s Enterococcus faecalis

s Enterococcus faecalis

s Enterococcus faecalis

s Enterococcus faecalis

s Enterococcus faecalis

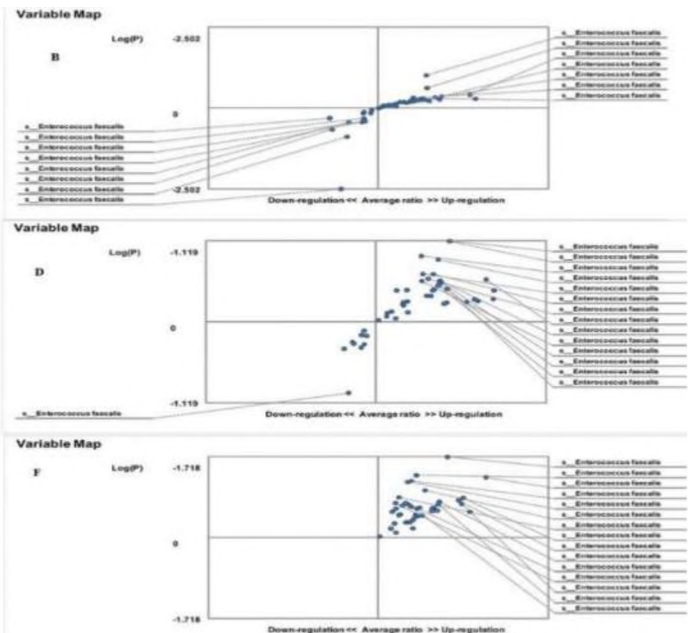
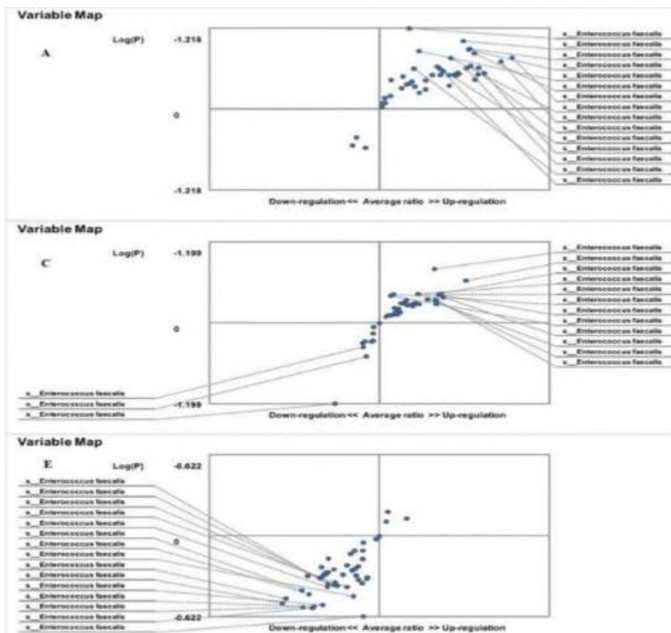
s Enterococcus faecalis

s Enterococcus faecalis

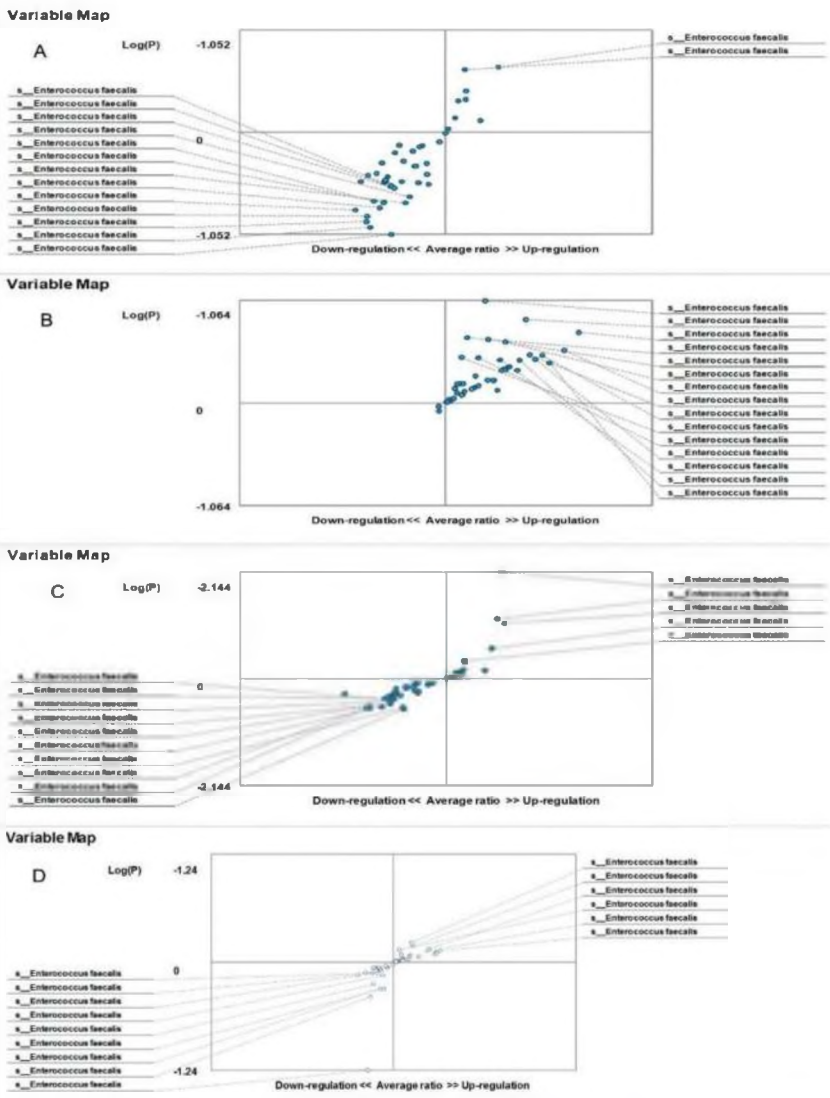
s Enterococcus faecalis

s Enterococcus faecalis

Նկար 4. Աղիքային *Enterococcus faecalis* -ի բաշխումը *Candida albicans* կրող ՊՀ հիվանդների մոտ: Երկու խմբերի տարբերակման համար փոփոխականների ներկայացում (X առանցք, երկու խմբերի միջև միջին հարաբերակցություն; Y առանցք, $-\text{Log}(P)$): Վերին աջ և ստորին ձախ անկյուններ՝ (A) - ՊՀ տղամարդիկ աղիքային *C. albicans*-ի բարձր տիտրով / ՊՀ տղամարդիկ աղիքային *C. albicans*-ի ցածր տիտրով; (B) - ՊՀ կանայք *C. albicans*-ի աղիքային բարձր տիտրով / ՊՀ կանայք *C. albicans*-ի աղիքային ցածր տիտրով:



Նկար 5. Աղիքային *Enterococcus faecalis*-ի բաշխումը *Candida albicans* կողմից կանանց մոտ: երկու խմբերի տարբերակման համար փոփոխականների ներկայացում (X առանցք, երկու խմբերի միջև միջին հարաբերակցություն; Y առանցք, $-\log(P)$): Վերին և ն ստորին ձախ անկյուններ՝ (A) – ՊՀ կանայք *C. albicans*-ի աղիքային ցածր տիտրով / առողջ կանայք; (B) – ՊՀ կանայք *C. albicans*-ի աղիքային բարձր տիտրով / առողջ կանայք; (C) – ՊՀ կանայք *C. albicans*-ի աղիքային ցածր տիտրով / առողջ կանայք. (D) - պրոբիոտիկ թերապիայից հետո ՊՀ կանայք *C. albicans*-ի աղիքային բարձր տիտրով / առողջ կանայք.(E) - պրոբիոտիկ թերապիայից հետո ՊՀ կանայք *C. albicans*-ի աղիքային ցածր տիտրով / աղիքային *C. albicans*-ի աղիքային ցածր տիտրով կանայք նախքան պրոբիոտիկ թերապիան; (F) - պրոբիոտիկ թերապիայից հետո ՊՀ կանայք *C. albicans* ի աղիքային բարձր տիտրով / աղիքային *C. albicans*-ի աղիքային բարձր տիտրով կանայք նախքան պրոբիոտիկ թերապիան:



Նկար 6. Աղիքային *Enterococcus faecalis*-ի բաշխումը *Candida albicans* կողմից ՊՀ տղամարդկանց մոտ: երկու խմբերի տարբերակման համար փոփոխականների ներկայացում (X առանցք, երկու խմբերի միջև միջին հարաբերակցություն; Y առանցք, $-\log(P)$): Վերին աջ և ստորին ձախ անկյուններ՝ (A) - ՊՀ տղամարդիկ *C. albicans*-ի աղիքային ցածր տիտրով / առողջ տղամարդիկ; (B) - Պրոբիոտիկաթերապիայից հետո ՊՀ տղամարդիկ *C. albicans*-ի աղիքային բարձր տիտրով / առողջ տղամարդիկ; (C) - ՊՀ տղամարդիկ *C. albicans*-ի աղիքային բարձր տիտրով / առողջ տղամարդիկ; (D) - Պրոբիոտիկաթերապիայից առաջ ՊՀ տղամարդիկ *C. albicans*-ի աղիքային բարձր տիտրով / Պրոբիոտիկաթերապիայից հետո ՊՀ կանայք *C. albicans*-ի աղիքային ցածր տիտրով

Այս ուսումնասիրությունների համաձայն, ՊՀ հիվանդների սեռը աղիքային միկրոբիոտայի կազմի վրա ազդող հիմնական գործոններից մեկն է: Ըստ գրական տվյալների, MEFV M694V / V726A մուտացիայի հավանականության հարաբերակցությունը հայազգի ՊՀ հիվանդ տղամարդկանց և կանանց համար 1,16-1,2: 1 է (Հարությունյան, 2014, Cazeneuve et al., 1999, Sarkisian et al., 2008): Բացի այդ, մեր նախորդ ուսումնասիրությունները պարզել էին սեռից կախված տարբերություններ ՊՀ հիվանդների արյան մի քանի պարամետրերում, ինչպիսիք են C-ՌՍ և ԷԼԱ-ի մակարդակները (Pepoyan et al., 2015): Նախկինում նկարագրվել էր նաև սեռով պայմանավորված տարբերություններ IL-6 ազդանշանի և ադրենոկորտիկոտրոպային հորմոնի փոխհարաբերություններում հորմոնը, սփորաբար, արտադրվում է ի պատասխան կենսաբանական սթրեսի (Yenokyan and Armenian, 2012): 177 տղամարդ և 98 կին ՊՀ հիվանդների վրա իրականացված հետազոտությունները ցույց տվեցին, որ ցրտից սթրեսը ամենատարածված տրիգերային (անզվ. triggering) գործոններից մեկն է սերոզիտով ՊՀ նուպաների համար (Karadag et al, 2013): Ավելին, բացահայտվել են տրիգերային գործոնների և M694V և V726A ալելների փոխհարաբերությունները (Karadag et al, 2013): Ավելի վաղ, օգտագործելով IL6 գոյական մկներ (IL6 - / -), ցույց էր տրվել IL-6- ի կարևորությունը *E. coli*- և *C. Albicans*-ի իմունային պատասխանում (Kopf et al, 1994, Ladel et al, 1997): Այսպիսով, IL-6- ը իր պրոբրոբոքային և հակաբրոբոքային հատկություններով, լինելով պատասխանատու բնածինից ծեղք բերովի իմունային վիճակի անցման համար, կարող է մասնակցել ՊՀ տղամարդկանց և կանանց «իմունային դիմորֆիզմի» պայմանավորմանը: Ընդհանրապես, պետք էր սպասել, որ տարբերություններ կլինեն ինչպես առողջ մարդկանց և *C. albicans* կրող ՊՀ հիվանդների առանձին բակտերիալ OTU-ներում (*Enterobacteriaceae* / *lactobacilli* / *E. faecalis* / *S. aureus*), այնպես էլ *C. albicans* կրող և չկրող ՊՀ հիվանդների OTU-ներում: Այս տարբերությունները պետք է ակնկալվեն, եթե հետազոտված աղիքային բակտերիաների և *C. albicans*- ի միջև հարաբերությունները կարևոր են ՊՀ հիվանդների աղիքային միկրոբիոտայում սնկի ավելացված քանակի համար: Ըստ մեր ուսումնասիրությունների, էնտոբակտերիաների բազմազանությունը կին *C. albicans* կրող հիվանդների մոտ էապես տարբերվում է առողջ մասնակիցների և *C. albicans* չկրող ՊՀ հիվանդներից: Բացի այդ, իզական սեռի *C. albicans* չկրող հիվանդները, ըստ *Enterobacteriaceae*-ների, ավելի բազմազան են՝ համեմատած առողջ կանանց հետ: Տարբերություններ չեն նկատվել առողջ տղամարդկանց և *C. albicans* կրող ՊՀ տղամարդկանց *Enterobacteriaceae*- ների OTU-ների միջև, չնայած այն հանգամանքին, որ պրոբիոտիկ ընդունումը նաև նվազեցրել էր աղիքային *Enterobacteriaceae*-ների հարաբերական բազմազանությունը *C. albicans*-ի կրող ՊՀ տղամարդկանց մոտ:

Հնարավոր է, ՊՀ հիվանդների աղիքային միկրոբիոտայում *Enterobacteriaceae*-ների ավելի բազմազան լինելը ազդում է ՊՀ կանանց աղիներում *C. albicans*-ի գերաճի վրա: Նարինե պրոբիոտիկից հետո ՊՀ կին հիվանդների աղիքային մանրէների OTU- ների և *C. albicans*-ի միաժամանակյա «նորմալացման» միտումը սատարում է այս վարկածը: Այնուամենայնիվ, ՊՀ տղամարդկանց շրջանում նման հակում չի նկատվել:

Ելնելով պրոբիոտիկի՝ կղանքի *Enterobacteriaceae*-ների հարաբերական բազմազանության վրա ունեցած ազդեցությունից, կարելի է ենթադրել, որ աղիների *C. albicans*-ի վրա պրոբիոտիկի ազդեցության մեխանիզմները տարբեր են ՊՀ տղամարդ և կին հիվանդների համար: Նմանատիպ վերլուծությամբ պարզվում է, որ հնարավոր է կապը *C. albicans*-ի և տղամարդ ՊՀ հիվանդների աղիքային միկրոբիոտայում *E. faecalis*-ի OTU- ների միջև:

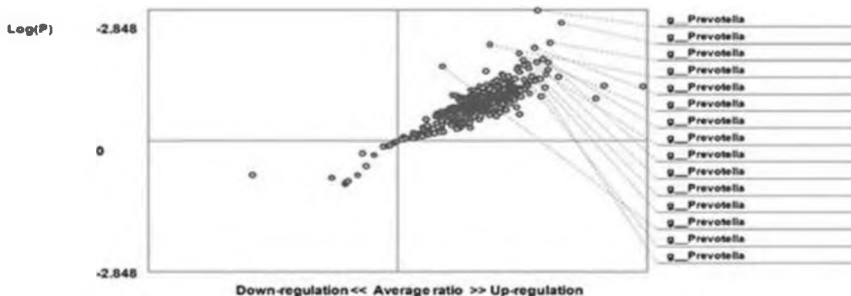
Ի տարբերություն կղանքի *Enterobacteriaceae*-ների OTU-ների և *E. faecalis*-ի OTU-ների, ցածր տիտրով *C. albicans* ունեցող ՊՀ հիվանդների՝ ինչպես արական, այնպես էլ իզական, աղիքային միկրոբիոտայում նկատվում է լակտոբացիլների համեմատաբար մեծ բազմազանություն՝ համեմատած *C. albicans* կրողների հետ: Այնուամենայնիվ, պրոբիոտիկային հավելումը չի ազդում *C. albicans* կրող ՊՀ կանանց և տղամարդկանց լակտոբացիլների բազմազանության վրա: *C. albicans*- կրող / չկրող ՊՀ և առողջ մարդկանց շրջանում *S. aureus* OTU- ների վերաբերյալ նախնական համեմատական վերլուծությունը հերքում է *S. aureus*-ի և *C. albicans*- ի միջև ուժեղ սիներգետիկ փոխազդեցության վարկածը:

Ըստ գրականության տվյալների, տարբեր ինֆլամատոմներ են մասնակցում *C. albicans* վարակի արձագանքմանը, ներառյալ NLRP3 ինֆլամատոմը՝ կասպագի հավաքագրման տիրույթով և կասպագ-1-ով: NLRP3 ինֆլամատոմի միջոցով ինտերլեյկին-1 բետայի (IL-1 β) և IL-18-ի արտադրությունը կարևոր է *C. albicans*-ից բջջային ադապտիվ պաշտպանության համար (Richardson and Moyes, 2015): Մեկ այլ ինֆլամատոմ՝ NLR4-ը, որը մասնակցում է *C. albicans* վարակի պատասխանին (Tomalka et al., 2011), ի վիճակի է ճանաչել ֆլագելինը և մանրէների սեկրեցիայի համակարգերի բաղադրիչները, որոնք ապահովում են տեր օրգանիզմի պաշտպանությունը մի շարք ախտածինների, այդ թվում՝ *K. pneumoniae*-ի և Յերսինիայի նկատմամբ (Cai et al., 2012 թ.) (Brodsky et al., 2010): NLRP3-ը և NLR4-ը միասին թույլ են տալիս ճանաչել նույն պարզեցնի տարբեր վտանգավոր ազդանշանները (Weng et al., 2014): Վայրի տիպի պիրինը բացասաբար է մոդուլացնում NLRP3 ինֆլամատոմ-կախված IL-1 β արտանետումը (Omenetti et al., 2012): Այս ուսումնասիրությունները ցույց են տալիս, որ պիրին ինֆլամատոմի M694V / V726A մուտացիան, որը հանգեցնում է ՊՀ-ի, ազդում է աղիների միկրոբիոտայի վրա և նպաստում տղամարդ և կին հիվանդների մոտ միկրոբիոտայի կազմում տարբերությունների ձևավորմանը: *C. albicans* կրող ՊՀ արական սեռի հիվանդների թիվը չի տարբերվում իգական սեռի *C. albicans* կրողների քանակից, այսինքն տեր օրգանիզմի գենետիկայի և աղիների միկրոբիոտայում *C. albicans*-ի պարունակության միջև անմիջական կապը բացակայում է: Այնուամենայնիվ, այլ գործոնների զգալի ազդեցությունները, ինչպիսիք են կոլիսիցինի համեմատաբար բարձր կոնցենտրացիաները և (կամ) կոլիսիցինի երկարատև օգտագործումը շրջակա միջավայրի այլ գործոնների հետ, կարող են մեծացնել տեր օրգանիզմի գենետիկական հնարավորությունը: ՊՀ-ի ամենաարդյունավետ բուժումը իրականացվում է կոլիսիցինի միջոցով (Kalnich et al., 2013), ինչը խանգարում է մակրոֆագերի ներսում ինֆլամատոմների ակտիվացմանը (Martinon et al., 2006, Misawa et al., 2013): Տղամարդ և կին հիվանդների համար չեն նկարագրվել բուժման տարբեր ազդեցություններ: Ամենայն հավանականությամբ, կոլիսիցինը զսպում է NLRP3 ինֆլամատոմ-կախված IL-1 β արտանետումը՝ դրանով իսկ ազդելով ՊՀ հիվանդների աղիքային միկրոբիոտայում *C. albicans*-ի գերաճի վրա:

ՀՀ բնակչության, զորակոչային տարիքի անձանց և ՁՈՒ անձնակազմի ՊՀ հիվանդների մոտ դեպրեսիայի ուսումնասիրությունները

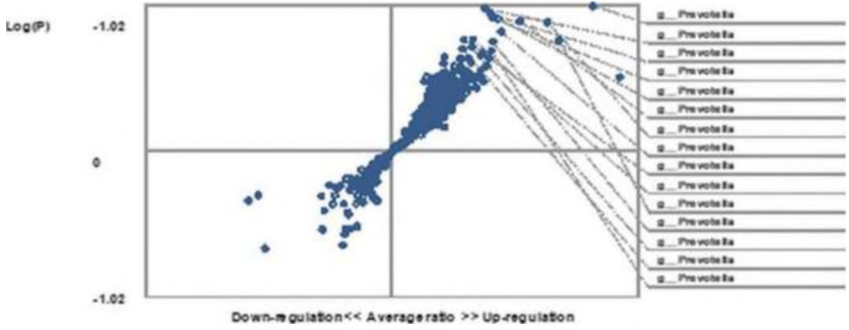
Առողջ մարդկանց աղիների *Prevotella*-ների համեմատական բաշխումը ներկայացված է նկար 7-ում: Համաձայն սրա, փոփոխություններ են նկատվում առողջ տղամարդկանց և առողջ կանանց աղիքային միկրոբիոտայի *Prevotella*-ների բազմազանության մեջ: Առողջ կանանց խմբում *Prevotella*-ները հանդիպում են ավելի քիչ բազմազանությամբ՝ ի համեմատ առողջ տղամարդկանց ($P < 0,05$) (նկար 7):

Variable Map



Նկար 7. Առողջ մարդկանց աղիների *Prevotella* ների համեմատական բաշխումը: երկու խմբերի տարբերական համար փոփոխականների ներկայացում (X առանցք, երկու խմբերի միջև միջին հարաբերակցություն; Y առանցք, $-\text{Log}(P)$): Ստորին ձախ (առողջ կին) և վերին աջ (առողջ տղամարդ) անկյունը ամենանշանակալին են:

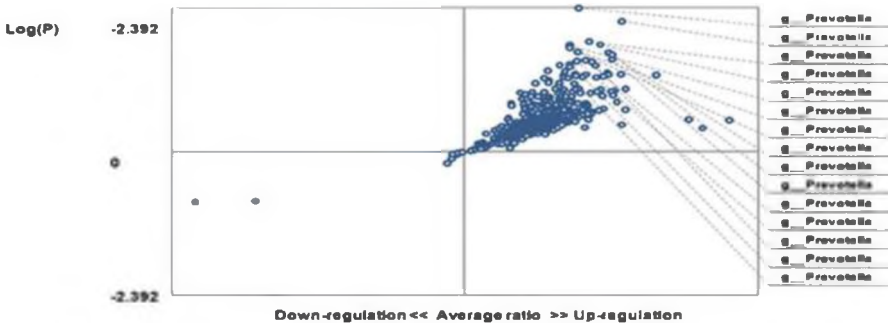
Variable Map



Նկար 7A. Աղիքային *Prevotella*-նրի համեմատական բաշխումը ՊՀ հիվանդների շրջանում: Երկու խմբերի տարբերական համար փոփոխականների ներկայացում (X առանցք, երկու խմբերի միջև միջին հարաբերակցություն; Y առանցք, $-\log(P)$): Ստորին ծախս (ՊՀ կին) և վերին աջ (ՊՀ տղամարդ) անկյունը ամենանշանակալին են:

ՊՀ հիվանդների աղիների *Prevotella*- ների բաշխման համեմատական տվյալները բերված են Նկար 7 A, B-ում: Նկար 7 A-ի տվյալների համաձայն, ՊՀ խմբում էական տարբերություններ չկան ՊՀ տղամարդկանց և ՊՀ կին հիվանդների համար ($P > 0,05$) (Նկար 7 A): Տղամարդկանց և կին հիվանդների մոտ պրոբիոտիկ Նարինեն «վերականգնում» է աղիքային միկրոբիոտայի՝ *Prevotella*- ների առողջ վիճակը ըստ *Prevotella*- ների «առողջ» բազմազանության նկարագրի (նկար 7 B):

Variable Map

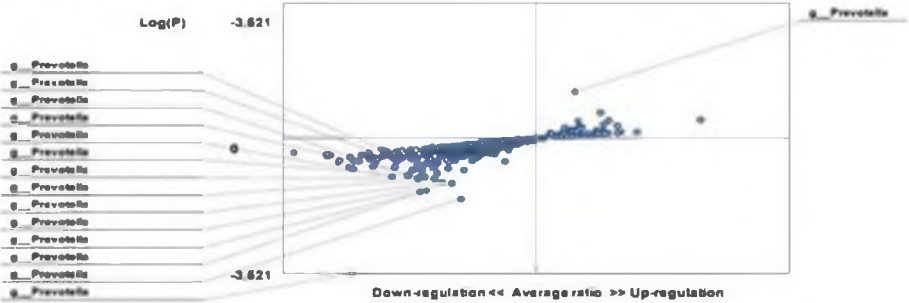


Նկար 7B. Աղիքային *Prevotella*-նրի համեմատական բաշխումը ՊՀ պրոբիոտիկ հիվանդների շրջանում Նարինեն ընդունումից հետո: Երկու խմբերի տարբերական համար փոփոխականների ներկայացում (X առանցք, երկու խմբերի միջև միջին հարաբերակցություն; Y առանցք, $-\log(P)$): Ստորին ծախս (ՊՀ կին) և վերին աջ (ՊՀ տղամարդ) անկյունը ամենանշանակալին են:

Աղիքային *Prevotella*-ների բաշխումը ՊՀ արական հիվանդների մոտ ներկայացված է նկարներ 8-ում, 8A-ում և 8B-ում: Արդյունքները ցույց են տալիս, որ ՊՀ տղամարդիկ տարբերվում են աղիների միկրոբիոտաների կազմով առողջ տղամարդկանցից: Համեմատած հիվանդ տղամարդկանց հետ, առողջ տղամարդիկ կրում էին *Prevotella* ցեղերի ավելի մեծ թվով OTU-ներ ($P < 0,05$) (նկար 8):

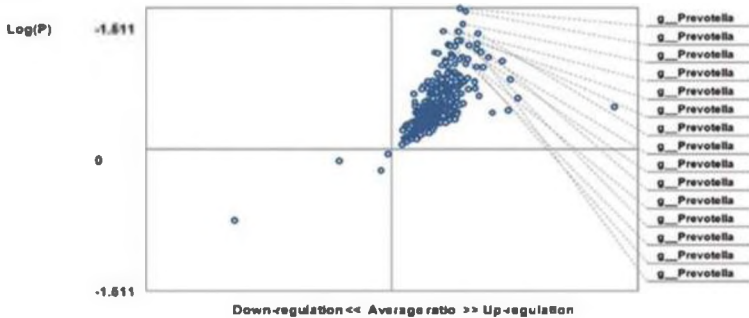
Պրոբիոտիկ ընդունումն ավելացնում է *Prevotella*- ների բազմազանությունը հիվանդ տղամարդկանց շրջանում (նկար 8 A): Տվյալները վկայում են, որ պրոբիոտիկ Նարինեն ընդունումից հետո, այնուամենայնիվ, *Prevotella*-ների կենսաբազմազանության նկարագրերում կան տարբերություններ առողջ տղամարդկանց և ՊՀ տղամարդկանց համար (նկար 8 B):

Variable Map



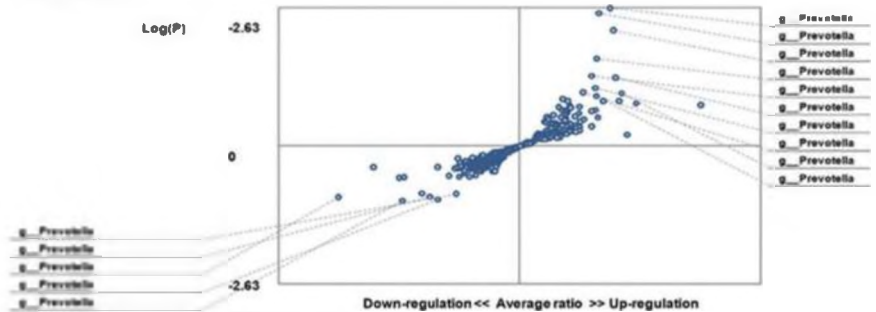
Նկար 8. Աղիքային *Prevotella* նրի համեմատական բաշխումը ՊՀ հիվանդ տղամարդկանց մշջանում: Երկու խմբերի տարբերական համար փոփոխականների ներկայացում (X առանցք, երկու խմբերի միջև միջին հարաբերակցություն; Y առանցք, $-\text{Log}(P)$): Ստորին ծախ (առողջ տղամարդ) և վերին աջ (ՊՀ տղամարդ) անկյունը ամենանշանակալի են:

Variable Map



Նկար 8A. Աղիքային *Prevotella* նրի համեմատական բաշխումը ՊՀ հիվանդ տղամարդկանց շրջանում: Երկու խմբերի տարբերական համար փոփոխականների ներկայացում (X առանցք, երկու խմբերի միջև միջին հարաբերակցություն; Y առանցք, $-\text{Log}(P)$): Ստորին ծախ (ՊՀ տղամարդ) և վերին աջ (ՊՀ տղամարդ պրոբիոտիկ Նարինե ընդունումից հետո):

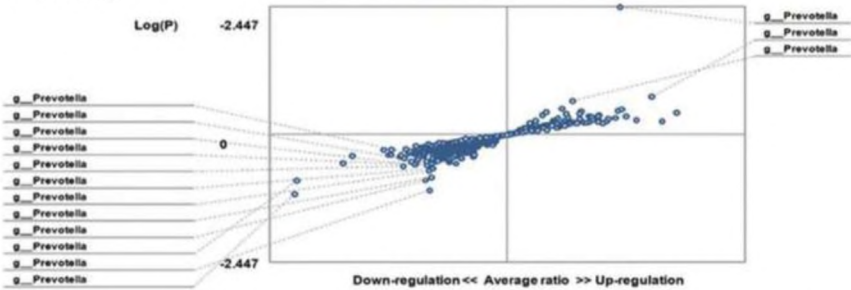
Variable Map



Նկար 8B. Աղիքային *Prevotella* ների համեմատական բաշխումը ՊՀ հիվանդ տղամարդկանց շրջանում պրոբիոտիկ Նարինե ընդունումից հետո: Երկու խմբերի տարբերական համար փոփոխականների ներկայացում (X առանցք, երկու խմբերի միջև միջին հարաբերակցություն; Y առանցք, $-\text{Log}(P)$): Ստորին ծախ (առողջ տղամարդ) և վերին աջ (ՊՀ տղամարդ):

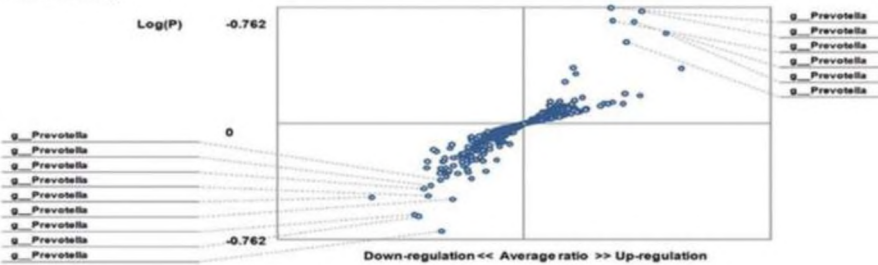
Առողջ և $\mathcal{T}<$ կանանց աղիների *Prevotella*-ների բաշխումը ներկայացված է նկար 9-ում: Վերլուծությունը ցույց են տալիս, որ կին հիվանդները տարբերվում են առողջ կանանցից իրենց աղիքային միկրոբիոտաների կազմով (նկար 9): Նարինեի ընդունումից առաջ և հետո $\mathcal{T}<$ կանանց միջև տարբերություններ չեն նկատվում ($P>0,05$) (նկար 9A): Միաժամանակ բացահայտվել է, որ իգական սեռի հիվանդների աղիքային միկրոբիոտայում կան տարբերություններ պրոբիոտիկ ընդունումից հետո՝ ըստ իրենց աղիքային միկրոբիոտայի *Prevotella*-ների բազմազանության ($P<0,05$) (նկար 9 B):

Variable Map



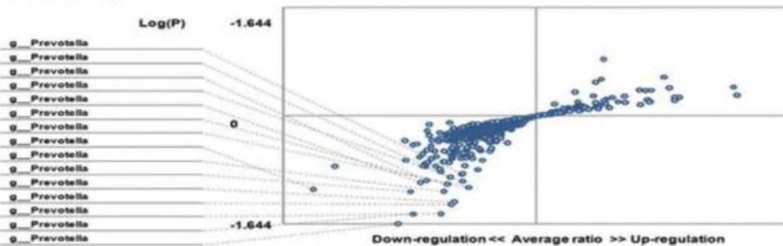
Նկար 9. Աղիքային *Prevotella*-նրի համեմատական բաշխումը ընտանեկան միջերկրաձովյան տենդով հիվանդ կանանց մոտ: Երկու խմբերի տարբերակման համար փոփոխականների ներկայացում (X առանցք, 2 խմբերի միջև միջին հարաբերակցություն; Y առանցք, $-\text{Log}(P)$): Ստորին ձախ (Առողջ կին) և վերին աջ ($\mathcal{T}<$ կին):

Variable Map



Նկար 9A. Աղիքային *Prevotella*-նրի համեմատական բաշխումը ընտանեկան միջերկրաձովյան տենդով հիվանդ կանանց մոտ: Երկու խմբերի տարբերակման համար փոփոխականների ներկայացում (X առանցք, երկու խմբերի միջև միջին հարաբերակցություն; Y առանցք, $-\text{Log}(P)$): Ստորին ձախ ($\mathcal{T}<$ կին) և վերին աջ ($\mathcal{T}<$ կին պրոբիոտիկ Նարինե ընդունելուց հետո):

Variable Map



Նկար 9B. Աղիքային *Prevotella*-նրի համեմատական բաշխումը $\mathcal{T}<$ հիվանդ կանանց շրջանում պրոբիոտիկ Նարինե ընդունելուց հետո: Երկու խմբերի տարբերակման համար փոփոխականների ներկայացում (X առանցք, երկու խմբերի միջև միջին հարաբերակցություն; Y առանցք, $-\text{Log}(P)$): Ստորին ձախ (Առողջ կին) և վերին աջ ($\mathcal{T}<$ կին պրոբիոտիկ Նարինե ընդունելուց հետո):

Պրոբիոտիկ ազդեցությունը ՊՀ հիվանդների դեպրեսիայի մակարդակի վրա: ՊՀ հիվանդների դեպրեսիայի մակարդակի հետազոտությունները ցույց տվեցին, որ համեմատած առողջ մարդկանց հետ, ռեմիսիայում գտնվող ՊՀ հիվանդները ունեն դեպրեսիայի բարձր մակարդակ ($58,37 \pm 3,25$ ընդդեմ $45,88 \pm 2,6$, $P < 0,05$) (աղյուսակ 3): Բացի այդ, վերլուծությունը պարզեց, որ հիվանդների բարձր դեպրեսիայի մակարդակը և ՊՀ նոպաները փոխկապակցված են: Այնուամենայնիվ, ըստ տվյալ ուսումնասիրությունների, հետազոտված հիվանդների մեծ մասը չունեին դեպրեսիայի ծանր մակարդակ (բնութագրվում է դեպրեսիայի 70-ից բարձր միավորով):

Նարինեն նշանակալի ազդեցություն չթողեց հիվանդների դեպրեսիայի մակարդակի վրա՝ տարբերությունները դեռևս առկա էին ՊՀ և առողջ մարդկանց դեպրեսիայի մակարդակների միջև ($P < 0,05$), և ՊՀ մարդկանց միջև տարբերություններ չնկատվեցին իմունոբիոտիկ ընդունումից առաջ և հետո ($P > 0,05$) (Աղյուսակ 3):

Աղյուսակ 3

Հալ ՊՀ հիվանդությանը հիվանդների դեպրեսիայի մակարդակները:

Դեպրեսիայի մակարդակ, միջին \pm ստանդարտ սխալ		
Առողջ մարդիկ*	ՊՀ հիվանդներ	ՊՀ հիվանդներ պրոբիոտիկ Նարինեն ընդունելուց հետո
45.88 ± 2.6	58.37 ± 3.25	53.88 ± 2.1
	$P_1 < 0.05$	$P_2 < 0.05$
		$P_2 > 0.05$
* Ստուգիչ՝ Քննությունից առաջ կամավոր համալսարանականները: P_1 - համեմատություն առողջ մարդկանց հետ; և P_2 - համեմատություն ՊՀ հիվանդների հետ:		

Մյուս կողմից, չնայած վիճակագրորեն հաստատված հետազոտության տվյալների բացակայությանը, ՊՀ կանանց շրջանում հայտնաբերվել է դեպրեսիայի համեմատական բարձր մակարդակ՝ ի համեմատ ՊՀ տղամարդկանց: Տղամարդ ՊՀ հիվանդների մոտ, սակայն, իմունոբիոտիկ ընդունելուց հետո հայտնաբերվեց դեպրեսիայի ցուցանիշների նվազման միտում (տվյալները չեն ցուցադրվում):

Ակտիվացված ինֆլամատոմները, ի պատասխան վարակի և բջջային սթրեսի, ներգրավված են տեր-օրգանիզմի պաշտպանողական գործընթացներում և հիվանդությունների պաթոֆիզիոլոգիայում (Abais et al., 2015): Չնայած, սովորաբար *Prevotella* spp. համարվում են որպես կոմենսալ տեսակներ, *Prevotella* spp-ի լայն բազմազանություն հանդիպում է պարոդոնտիտով, բակտերիալ վագինոզով, ռևմատոիդ արթրիտով, տարբեր նյութափոխանակության խանգարմամբ և ցածր աստիճանի համակարգային բորբոքում ունեցող հիվանդների լորձաթաղանթային մասերում (Larsen, 2017), ինչը ամենայն հավանականությամբ, վկայում է, որ որոշ *Prevotella*-ներ կարող են մասնակցել այս հիվանդությունների առաջացմանը՝ խթանելով քրոնիկ բորբոքումը:

Այլ հեղինակների կողմից ևս աղիքային միկրոբիոտա - գլխուղեղ հետազոտություններում հայտնաբերվել էր սեռի հետ կապված *Prevotella* ցեղի բակտերիաների շեղումներ: Ցույց էր տվել *Prevotella*-ի մեծ բազմազանություն տղամարդկանց միկրոբիոտայում կանանց հետ համեմատած (Mueller et al., 2006): Հեղինակները նկարագրել էին, որ կանանց շրջանում գլխուղեղի ակտիվությունը կախված է նրանց աղիքային միկրոբիոտայում *Prevotella* ցեղերի տարածվածությունից (Tilfisch et al., 2017): Մյուլլերի և համահեղինակների (Mueller et al., 2006) արդյունքներին համապատասխան, ներկայիս ուսումնասիրությունների արդյունքում պարզվեց, որ առողջ կանանց շրջանում աղիքային *Prevotella*-ներն ավելի քիչ են առողջ տղամարդկանց հետ համեմատած ($P < 0,05$) (նկար 7): Էական տարբերություն ՊՀ արական և ՊՀ կին հիվանդների միջև ըստ աղիքային *Prevotella*-ների չկար ($P > 0,05$):

Գրամ-բացասական մանրէների արտաքին թաղանթի լիպոպոլիսախարիդները (LPS) մարդու բնածին իմունային համակարգի ամենաուժեղ խթանիչներից են, և *Prevotella*-այի առանձին շտամները կապված են բորբոքային խանգարումների հետ, ամենայն հավանականությամբ, նրա LPS-ի միջոցով: (Pepoyan et al., 2020): Հայտնի է նաև, որ ՊՀ հիվանդների պիրին ինֆլա-

մասունքները ի վիճակի են հայտնաբերել բակտերիալ տոքսիններով միջնորդավորված Rho-GTPase-ի փոփոխությունները (Ng et al., 2004): Մյուս կողմից, էնդոտոքսին կախյալ դեպրեսիա-յի-նման վարքը (Van Gorp et al., 2016) և դեպրեսիայի և IL-6- ի ու C- ՌՄ- ի բարձր մակարդակի միջև կապը, որը նշվում է որպես ախտաձևային վարակի համար պատասխանատու մոլեկուլ (Pepeyan et al., 2020) գերակշռում է ՊՇ հիվանդների մոտ նույնիսկ ռեմիսիայի ժամանակ (Yirmiya, 1996): Հեղինակների կողմից հաղորդվել էր տեր-օրգանիզմի արյան և աղիքային մանրէ-ների միջև կապի գոյության մասին (Gimeno and Kivima, 2009): Հետաքրքիր է, որ նախկինում մեր կողմից բացահայտվել էին նաև ռեմիսիայում գտնվող ՊՇ հիվանդ տղամարդկանց և կին հիվանդների քանակի տարբերությունները: Ավելին, ցույց էր տրվել, որ C- ՌՄ- ի նորմայից շեղված արժեք ունեցող կանանց թիվը 2,5 անգամ պակաս էր տղամարդկանցից (P <0.05) (Pepeyan et al., 2015): Ավելի վաղ հեղինակների կողմից ցույց էին տրվել առողջ կանանց անհանգստության և դեպրեսիայի ավելի բարձր ցուցանիշներ, ի համեմատ առողջ տղամարդկանց (Albert et al., 2015; Songtchalert et al., 2018): Չնայած վիճակագրորեն հաստատված հետազո-տական տվյալների բացակայությանը, ինչի պատճառը, հավանաբար, հարցազրույցի մասնա-կիցների փոքր քանակն էր, այս հետազոտության ընթացքում ՊՇ կանանց մոտ հայտնաբերվեց դեպրեսիայի համեմատաբար ավելի բարձր մակարդակ, քան ունեին ՊՇ տղամարդիկ, հաս-տատելով սեռից կախված դեպրեսիայի արտահայտման հնարավորությունը ՊՇ ժամանակ:

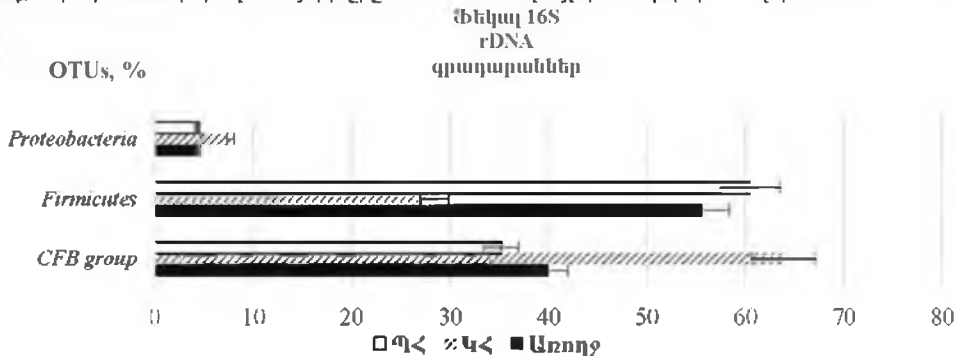
Ներկայումս հայտնի են կաթնաթթվային ծագմամբ պրոբիոտիկների / փսիխոբիոտիկների օգտակար ազդեցությունները սթրեսի վրա (Sudo et al., 2004; Gareau et al., 2007; Kato-Kataoka et al., 2016; Sarkar et al., 2016): Կաթնաթթվային պրոբիոտիկի ընդունումն էապես նվազեցնում է կորտիկոստերոնի մակարդակը հետվնասվածքային սթրեսի ենթարկված մկների շրջանում (Bravo et al., 2011) ի համեմատություն ջրնիկակալ սթրեսի (Liang et al., 2015): Հանի և համահեղինակների առաջարկված մեխանիզմներից մեկը, որով պրոբիոտիկները հնարավոր է նպաստում և պահպանում են աղիների հոմեոստազը, ինքնալուծարումն է, միջնորդավորված պրոբիոտիկներով և պրոբիո-տիկների ներգրավմամբ էնտերոպաշտպանողական գործընթացներում՝ LPS-ի կողմից աղիների էպիթելի թունավորության դեմ (Han et al., 2016): Ըստ ընթացիկ ուսումնասիրությունների, պրոբիո-տիկը մեծացնում է *Prevotella*- ների բազմազանությունը հիվանդ տղամարդկանց մոտ (նկար 8 A) զուգահեռ նրանց մոտ դեպրեսիայի նվազող միտումներին (աղյուսակ 3): Պրոբիոտիկ Նարինեի ըն-դունումը նաև «շտկում» է *Prevotella*-ների որակական տարբերությունները կին և տղամարդ հի-վանդների աղիների միկրոբիոտայում: Սա, հնարավոր է, բացատրվում է ՊՇ տղամարդկանց մոտ պրոբիոտիկ՝ աղիքային *Prevotella*-ների բազմազանության վրա սեռից կախված ազդեցությամբ:

ՀՀ բնակչության, զորակոչային տարիքի անձանց և ԶՈՒ անձնակազմի շրջանում ՊՇ և ԿՀ համատեղ դրսևումների ուսումնասիրություն

Վերջին տարիներին, ՊՇ ընդահեռ, աշխարհում էապես աճել է ԱՄՆ, ներառյալ՝ ԿՀ և ՌԽԿ տառապող մարդկանց թիվը: Ընդ որում, ԿՀ-ն լայնորեն տարածված է ՊՇ հիվանդների շրջանում (Herma Fiddler M.D. at all, 2002; Uslu et al, 2010): Ե՛վ աղիների բորբոքային հիվանդությունները, և՛ թե ընտանեկան միջերկրածովյան տենդը բորբոքային հիվանդություններն են, որոնք բնութագրվում են որովայնի շրջանում ցավերով և տենդով: Հետազոտությունների համաձայն, ԿՀ (պայմանավորված է NOD2/CARD15 գենի մուտացիայով) (D P B McGovern et al., 2001) և ՊՇ հակվածության MEFV գենը (Nersisian VM et al., 2006, Grateau et al., 2000) վերաբերում են մահվան միևնույն դրմենային (տիրույթ) սպիտակուցների ընտանիքին, ինչը կարևոր է ապոպտոզի, ցիտոկինի արտադրության և բորբոքա-յին կենսոլնաթացի կարգավորման համար (Herma Fiddler M.D. et al., 2002; Uslu et al., 2010): Այնուամենայ-նիվ, ցույց է տրվել նաև, որ MEFV մուտացիաները կապված չեն ԿՀ զգայունության հետ, թեև, MEFV մուտացիաների առկայությունը պայմանավորում է ԿՀ կլինիկական նկարագրերի դրսևորումները: ՌԽԿ հիվանդների շրջանում MEFV գենի մուտացիաների աճող դրսևորումները, հատկապես էպի-զոդիկ արթորտի ժամանակ, հիմք է տվել ենթադրելու, որ MEFV-ի մուտացիաների ազդեցությամբ հիվանդությունն իր զարգացման ընթացքում ենթարկվում է փոխակերպումների, ազդելով նաև հողի կառուցվածքային-ֆունկցիոնալության վրա (Herma Fiddler M.D. at all, 2002): MEFV գենի էկզոնի երկու հապլոտիպների բաշխման տարբերությունը ՌԽԿ հիվանդների, և թե ՊՇ հիվանդների ու

առողջ անձանց շրջանում հուշում է, որ ՈւՍԿ հիվանդները, հավանաբար, կազմում են գենետիկորեն առանձնացվող խումբ (Kim. et al., 2015): Այս վարկածներն ապացուցելու համար, սակայն անհրաժեշտ են ծավալուն ու խորը ուսումնասիրություններ: Համեմայն դեպս, ՊՀ և ԿՀ նման փոխկապվածությունը կարող է առաջացնել ախտորոշման և բուժման դժվարություններ: ԿՀ և ՊՀ ժամանակ հիվանդների հետազոտությունը ցույց է տվել, որ ԿՀ-ն դրսևորվում է ավելի ուշ, եթե չկա ՊՀ MEFV գենի մուտացիա: Նման հիվանդների շրջանում նաև ՊՀ բնութագրվում է նոպաների ավելի մեծ հաճախականությամբ և ավելի հաճախ է ուղեկցվում ամիոիդոզով պայմանավորված բարդություններով (Kim et al., 2015):

ԿՀ հիվանդների շրջանում MEFV գենի ներկա ուսումնասիրությունը ցույց տվեց, որ, ի տարբերություն գրական պնդումների, ըստ որոնց ԿՀ հիվանդների մեծամասնությունը նաև ՊՀ հիվանդներ են (Fidder et al., 2002; Uslu et al., 2010), հայ ոչ մի ԿՀ հիվանդ չի կրել ՊՀ համապատասխան գենային մուտացիա և չի դրսևորել ՊՀ հիվանդություն: Այս հետազոտությունների ժամանակ հայազգի հիվանդների համար բնութագրվել է նաև R702W, G908R և 1007fs մուտացիաների փոխկապակցվածությունը ԿՀ հիվանդության հետ: Պարզվել է այս մուտացիաների բացակայությունը հետազոտված հայ ԿՀ հիվանդների մոտ: Սակայն այս գենետիկական վերլուծությունը չպետք է համարվի որպես հայ հիվանդների մոտ ԿՀ-ՊՀ համատեղ դրսևումների բացասական ախտորոշում. քանի որ ԿՀ-ն կարող է հայերի շրջանում ունենալ այլ գենետիկ հիմնավորում:



Նկար 10. ՊՀ հիվանդների ֆեկալ միկրոբիոտայի *Firmicutes spp.*, *Proteobacteria*-ի և *Cytophaga-flavobacter-bacteroides*-ի 16S r rDNA-ի վերլուծություն՝ համեմատած առողջ ստուգիչների և ԿՀ հիվանդների հետ:

Հետագա ուսումնասիրությունների ընթացքում ցույց տրվեց ԿՀ ու ՊՀ անձանց աղիների միկրոբիոտայի բակտերիալ բազմազանությունների տարբերությունները (Նկար 10): Չնայած ԱԲՀ, և ՊՀ բորբոքային հիվանդություններ են, որոնք բնութագրվում են որովայնի ցավով և տենդով, նաև ԿՀ-ի համար պատասխանատու NOD2 / CARD15 գենը և FMF-ի համար պատասխանատու MEFV գենը պատկանում են Նոյն մահվան տիրույթի և ապոպտոզի կարգավորման, ցիտոկինների և բորբոքումների համար կարևոր սպիտակուցների ընտանիքին, այս ամենը կարևոր չեն ՊՀ և ԿՀ հիվանդների միանման աղիքային բակտերիալ կազմի ձևավորման համար:

ՊՀ և Կրոնի հիվանդությամբ հիվանդների աղիքային *Escherichia coli* -ների աճի ուսումնասիրություն

Հետազոտությունները ցույց են տվել, որ կրծքագեղձի քաղցկեղով (Mirzoyan et al. 2006) և ԿՀ հիվանդների (Gasparyan et al. 2013) աղիքային միկրոբիոտայից մեկուսացված կոմերսալ *E. coli*-ների աճի պարամետրերը տարբերվում են առողջ կամավորների աղիքային միկրոբիոտայից մեկուսացված կոմենսալ *E. coli*-ների աճի պարամետրերից: Տարբեր պայմաններում մանրէների պոպուլյացիաների աճը քանակապես վերլուծելու և նկարագրելու համար, սովորաբար, օգտագործվում է մաթեմատիկական մոդելավորում (Belkina et al. 2011);

Logvenkov 2011) : Մասնավորապես, մանրէների պոպուլյացիաների աճի մոդելավորումը հիմք է ստեղծում կենսատեխնոլոգիական գործընթացներում միկրոօրգանիզմների աճը կառավարելու, ինչպես նաև արհեստական և բնական կենսաբանական համայնքներում տարբեր փոփոխությունների կանխատեսման համար (Adair et al. 1989; Gibson et al. 1989): Բազմաթիվ մաթեմատիկական մոդելներ կան մանրէների աճը նկարագրելու համար (Gibson et al. 1989; Wijtzes et al. 1995; Fujikawa and Morozumi 2005; Pla et al. 2015; Skandamis et al. 2015), բայց բակտերիաների աճը բնութագրելու համար, սովորաբար, հաջողությամբ օգտագործվում է Verhulst- ի լոգիստիկ մոդելը: Աճի կրիտիկական կետերի հաշվարկը Verhulst- ի լոգիստիկ մոդելի օգնությամբ թույլ է տալիս հստակ որոշել բակտերիաների պոպուլյացիաների աճի տարբեր փուլերը: Այս մաթեմատիկական մոդելի հիմնական առավելություններից մեկը դա պարամետրերի քիչ քանակն է, ինչը կարևոր է փորձարարական հետազոտությունների դեպքում:

Աղիքային *E. coli*- ների աճը գնահատելու և աճի էմպիրիկ կորերի կառուցման համար Verhulst- ի լոգիստիկ ֆունկցիան օգտագործվել է հետևյալ ձևով (Gasparyan et al., 2013)՝ (գործառույթ 1)

$$X = \frac{(A-C)}{(1+10^{\alpha+\beta \cdot t})} + C, \text{ որտեղ՝}$$

- X - ը t պահին օպտիկական խտությունն է,
- A - ասիմպտոտ, առավելագույն օպտիկական խտություն,
- C - օպտիկական խտության սկզբնական արժեքը,
- t - ընդհանուր դիտարկման ժամանակը,
- α և β - կինետիկ պարամետրեր, որոնք սահմանում են կորի ձևը, ճկման կետը և թեքությունը:

Աճի փորձարարական տվյալների հավաքագրումից հետո, յուրաքանչյուր բակտերիալ առանձնյակի համար տեսական կորերը և կրիտիկական կետերը ստացվել են մոտավորության սկզբունքով, ինչպես ցույց է տրված նկար 11-ում / $\mathcal{M} <$ հիվանդներից և առողջներից ստացված 1-1 անջատուկներ/: A և β պարամետրերը որոշվել են գործառույթ 1-ի գծային անամորֆոզից: Պարամետրերի կախվածությունը t ժամանակից նկարագրված է գծային ռեգրեսիայի հավասարմամբ, որտեղ R2- ը որոշման գործակիցն (անգլ.՝ coefficient of determination) է:

1 գործառույթի առաջին ածանցյալը ներկայացնում է մանրէալ պոպուլյացիայի dx / dt աճի բացարձակ արագությունը:

Ֆունկցիան T_e կետում ունի մեկ ծայրագույն արժեք /անգլ.՝ extremum/, որը համապատասխանում է աճի արագության առավելագույն արժեքին.

$$T_e = -\frac{\alpha}{\beta}$$

Պոպուլյացիայի μ (h-1) սպեցիֆիկ աճի արագությունը հաշվարկվել է օգտագործելով հետևյալ բանաձևը.

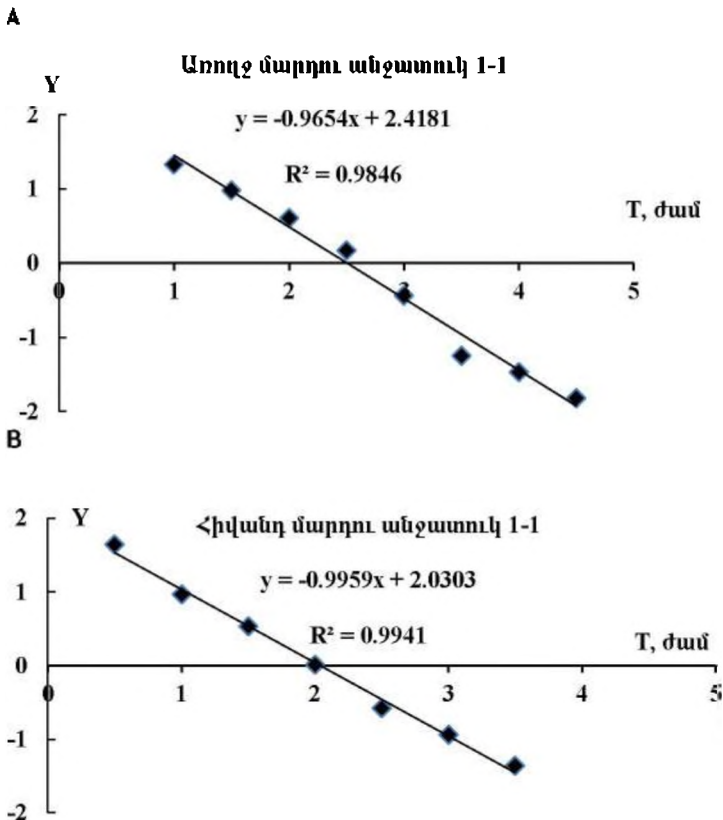
$$\mu = \frac{dx}{dt} * x^{-1}$$

Լոգիստիկական կորի (T_e , x_e) կորորինատներով կետը համապատասխանում է շեղման կետին, որը ցուցում է մանրէների պոպուլյացիայի աճի լոգարիթմական փուլի ավարտը (T_e - ում՝ աճի արագացումը հավասար է զրոյի):

1 գործառույթի երկրորդ ածանցյալը ներկայացնում է աճի արագացումը: Աճի արագացման կախվածությունը *E. coli* շտամի դիտարկման սկզբնական ժամանակից ունի երկու ծայրագույն արժեք՝ maximum T1- ում և minimum T2- ում: 1-ի գործառույթի երրորդ ածանցյալի առավելագույն և նվազագույն արժեքները գտնելու համար T1- ի և T2- ի արժեքները ստացվեցվում են, երբ երրորդ ածանցյալը զրո է:

Աճի նախապատրաստական փուլը ներառում է աճի lag փուլը, երբ աճը բացակայում է, և արագացված աճի փուլը, որտեղ աճի արագությունը հասնում է առավելագույն արժեքի (մինչև աճի լոգարիթմական փուլ): Աճի կորի վրա T1 (t_1 , x_1) և T2 (t_2 , x_2) կետերը բնութագրում են պոպուլյացիայի նախապատրաստական և առավելագույն դանդաղեցման փուլը (բացասական

արագացում): Այսպիսով, աճի կորի վրա կրիտիկական կետերի հաշվարկը թույլ է տալիս նույնացնել մանրէների պոպուլյացիայի աճի տարբեր փուլերը, որոնք համապատասխանում են մանրէային բջիջներում տարբեր ֆիզիոլոգիական վիճակներին:



Նկար 11. Լոգիստիկ ֆունկցիայի գծային անամորֆոզները առողջ (A) և ՊՀ (B) մասնակիցների աղիների *Escherichia coli* բակտերիաների աճի կինետիկ կորերի համար:

A - ասիմպտոտ, առավելագույն օպտիկական խտություն; C - օպտիկական խտության նախնական արժեքը; X - օպտիկական խտությունը t պահին; R²- ը՝ որոշիչ գործակից:

Աղյուսակ 4-ը ցույց է տալիս ՊՀ մասնակիցների աղիների գերակշռող *E. coli* առանձնյակների աճի պարամետրերի հաշվարկված միջին արժեքները և ստանդարտ սխալները: Փորձարարական արդյունքները ցույց են տալիս, որ կոմենսալ *E. coli*- ների աճի պարամետրերը տարբեր են ՊՀ հիվանդ կամավորների և առողջ կամավորների համար, ինչը, ամենայն հավանականությամբ, բացատրվում է այդ մանրէների աճի և վերարտադրության վրա աղիքի քրոնիկ բորբոքային գործընթացով: Այսպես, ինչպես երևում է Աղյուսակ 4-ից և Նկար 12-ից, նախապատրաստական փուլի տևողությունը հիվանդներից անջատված *E. coli*-ների համար միջինում 1,36 ժամ է: ՊՀ-դրական մասնակիցների *E. coli* շտամների լոգարիթմական աճի փուլի (T1 - T_e) տևողությունը 0,68 ժամ է, երբ առողջ կամավորներից *E. coli*- ների լոգարիթմական աճի փուլը միջինում կազմել է 0,55 ժամ:

ՊՀ մասնակիցների աղիքային միկրոբիոտայի կոմենսալ *E. coli*- ների աճի պարամետրերը

M±m

Անջատուկներ	μ_{max} (1/h)	Պրեպարատոր ֆազ (h)	Լոգարիթմիկ ֆազ (h)	Մաքսիմալ կենսազանգված (OD)
<i>E. coli</i> – առողջ N [*] =5, n ^{**} =30	0,74±0,21	2,01±0,11	0,55±0,02	0,476±0,06
<i>E. coli</i> – ՊՀ մասնակիցներ N [*] =9, n ^{**} =54	0,84±0,05	1,36±0,08	0,68±0,03	0,46±0,05

* - օբյեկտների քանակը

** - անջատուկների քանակը

~ օպտիկական խտություն

P – Ստյուդենտի t-test ի արդյունքները, առողջ և ՊՀ մասնակիցների պարամետրերի միջև

P=0,05 -ն դիտվում է հավաստի:

Պրոբիոտիկ Նարինեի ազդեցության ուսումնասիրությունը ՊՀ և ԿՀ մասնակիցները աղիքային կոմենսալ *Escherichia coli*- ների աճի բնութագրերի վրա:

Նախկինում մենք ցույց էինք տվել, որ ռեմիսիայի մեջ գտնվող ՊՀ հիվանդների արյան C-ռեակտիվ սպիտակուցի մակարդակը, ինչը բարձր էր նախքան թերապիան, կարգավորվել էր Նարինե-պրոբիոտիկաթերապիայից հետո (Balayan et al 2015; Pepoian et al. 2015): Բացի այդ, մենք հայտնաբերել էինք, որ թերապիայից հետո այս հիվանդների աղիքային միկրոբիոտայում նկատվել է *Escherichia* անջատուկների OTU-ների ավելացում (Pepoyan et al. 2015):

Laetobacillus acidophilus INMIA 9602 Er-2 317/402՝ Նարինե-պրոբիոտիկային շտամը հանդիսանում է հիմնական պրոբիոտիկներից մեկը, ինչն օգտագործվում է Հայաստանի ՊՀ հիվանդների ստամոքսաաղիքային վիճակը բարելավելու համար (Pepoyan et al. 2015):

Ներկա ուսումնասիրության նպատակն էր հետազոտել Նարինե-պրոբիոտիկի ազդեցությունը ՊՀ մասնակիցների աղիքային միկրոբիոտայի կոմենսալ *E. coli* անջատուկների աճի բնութագրերի վրա օգտագործելով Վերիոլյուսի լոգիստիկ հավասարումը:

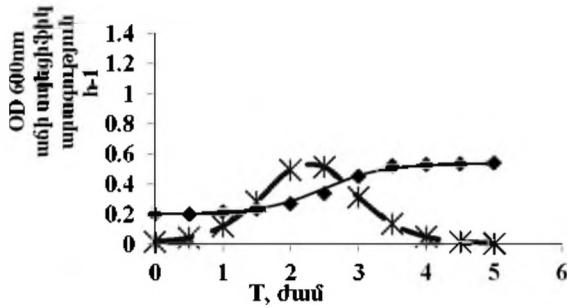
Հետազոտությունների արդյունքները ներկայացված են աղյուսակ 5-ում:

Աղյուսակ 5.

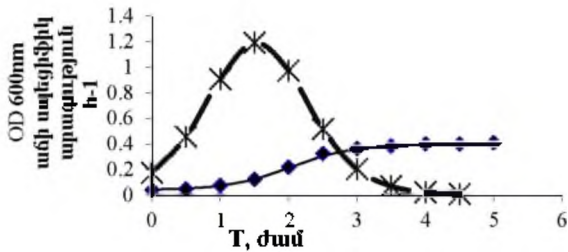
Նարինե պրոբիոտիկաթերապիայից հետո *E. coli*-ի կոմենսալ բակտերիաների աճի նախապատրաստական և լոգարիթմական փուլերի նկարագրությունը (M±m)

Աճման ֆազ	Առողջ N [*] = 5 n ^{**} = 30	Նարինե A N [*] = 5 n ^{**} = 30	Նարինե b N [*] = 5 n ^{**} = 30	Նարինե c N [*] = 5 n ^{**} = 30	Պլացերո a N [*] = 4 n ^{**} = 24	Պլացերո b N [*] = 4 n ^{**} = 24	Պլացերո c N [*] = 4 n ^{**} = 24
Նախապատրաստական	2.01±0.11	1.29±0.1 P _H <0.005 P _{Nb} =0.313	1.54±0.06 P _H <0.01 P _{Na} <0.05 P _{Nb} =0.819	1.79±0.055 P _H =0.115 P _{Na} <0.005 P _{Nb} =0.05	1.44±0.09 P _H <0.01	1.57±0.074 P _H <0.05 P _{Na} =0.418	1.47±0.11 P _H <0.01 P _{Na} =0.11
Լոգարիթմական	0.55±0.02	0.66±0.04 P _H <0.05	0.66±0.03 P _H <0.01	0.68±0.05 P _H <0.005	0.70±0.03 P _H <0.05	0.66±0.03 P _H <0.05	0.69±0.03 P _H <0.05

* - օբյեկտների քանակը
 ** - անջատուկների քանակը
 A՝ պրոբիոտիկից / պլացերոյից առաջ
 B՝ պրոբիոտիկի / պլացերոյի դադարեցումից անմիջապես հետո
 C՝ պրոբիոտիկի ընդունումը դադարեցվելուց մեկ ամիս հետո
 P՝ t- թեստ
 P_H՝ առողջ և ՊՀ անհատների պարամետրերի տարբերությունները
 P_{Na}՝ Նարինեի ընդունումից առաջ և հետո ՊՀ հիվանդների պարամետրերի տարբերությունները
 P_{Pa}՝ Placebo-ի ընդունումից առաջ և հետո ՊՀ հիվանդների պարամետրերի տարբերությունները
 P_{Nb}՝ Նարինե և Պլացերո ընդունված ՊՀ հիվանդների պարամետրերի տարբերությունները



A



B

Նկար 12. ՊՀ՝ (A) (Նարինեից առաջ) և առողջ՝ (B) կամավորների աղիների գերակշռող կոմենսալ *Escherichia coli*-ների աճը: Փորձարարական տվյալներ, (◆); մոտավորություն, (—); սպեցիֆիկ աճի արագություն (h^{-1}), (*):

Համաձայն այս տվյալների, հավաստի աճ է գրանցվել Նարինե-պրոբիոտիկ ընդունումից հետո «c» խմբի ՊՀ մասնակիցների գերակշռող *E. coli*-ների նախապատրաստական փուլի տևողության մեջ՝ ի համեմատ «a» խմբի ($1,79 \pm 0,055$ և $1,29 \pm 0,11$; $P < 0,05$): Հավաստի տարբերություններ չեն նկատվել պլացեբո «c» և «ա» խմբերի կամ պլացեբո «գ» և «b» խմբերի միջև՝ ($1,47 \pm 0,1$ ընդդեմ $1,44 \pm 0,09$ և $1,57 \pm 0,074$ և $1,47 \pm 0,1$) (աղյուսակ 5):

Համաձայն Sartor և Mazmanian-ի (2012) հնարավոր է աղիների կոմենսալ միկրոբիոտայի մասնակցությունը ԱԲՀ-ի պաթոգենեզում, և աղիների բակտերիաների աճը կարող փոփոխվել պաթոլոգիական գործընթացների զարգացման ընթացքում (Winter et al. 2013): Աճի տեմպերի փոփոխությունը ցույց է տալիս, որ աղիներում տեղի է ունենում *E. coli*-ների մրցում այլ բակտերիաների հետ (Tenaillon et al. 2010): Հեղինակների ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ կրծքագեղձի քաղցկեղով հիվանդների աղիքային միկրոբիոտայից մեկուսացված *E. coli* շտամն ունի էպսես վելի ցածր սպեցիֆիկ աճի արագություն (նաև զգալիորեն ցածր ընդհանուր կենսազանգված՝ աէրոբիկ և անաէրոբ աճի պայմաններում) ի համեմատ առողջ անհատի աղիքի *E. coli* շտամների (Mirzoyan et al. 2006):

ԿՀ թերապիայում կիրառվող հակաբիոտիկ մետրոնիդազոլի *in vitro* հավելումը բակտերիաների աճի կուլտուրալ միջավայր չի ազդում առողջ անհատների *E. coli* անջատուկների աճի պարամետրերի վրա ի հակադրություն ԿՀ հիվանդների աղիների բակտերիաների, երբ մետրոնիդազոլի *in vitro* հավելումը զգալիորեն ազդել էր ԿՀ հիվանդների *E. coli* անջատուկների աճի պարամետրերի վրա (Pepoyan et al., 2014):

Այսպիսով, պրոբիոտիկ *L. acidophilus* INMIA 9602 Er-2 Նարինեն շտամը, կարգավորում է ՊՀ կամավորների արյան պարամետրերը, և բերում է ՊՀ հիվանդների աղիքային միկրոբիոտայից մեկուսացված *E. coli* կոմենսալ բակտերիաների աճի նախապատրաստական փուլի զգալի երկարացման՝ ի համեմատ պրոբիոտիկ չընդունած ՊՀ հիվանդների *E. coli* բակտերիաների: Մյուս կողմից, ներկա հետազոտությունը բացահայտեց, որ Վերհուլստի հավասարումը հաջողությամբ կարող է օգտագործվել ՊՀ հիվանդների համար կոմենսալ *E. coli*-ների աճի միջոցով թերապիաների արդյունավետությունը գնահատելու վավեր կենսամարկեր:

Պրոբիոտիկաթերապիայի անհրաժեշտության գնահատումը ՊՀ զորակոչային ցարիքի անձանց և զինծառայողների շրջանում:

Դեպրեսիան տրամադրության ամենատարածված խանգարումներից է, որը ցանկացած պահի կարող է ազդել յուրաքանչյուրի վրա: Ուսումնասիրությունները ցույց են տալիս, որ դեպրեսիան շատ ավելի հաճախ է նկատվում զինծառայողների շրջանում, քան խաղաղ բնակչության շրջանում: Նրանց զգալի մասը դեպրեսիայի մեջ է ընկնում զորակոչվելուց անմիջապես հետո (Britton et al., 2012): Դեպրեսիա ունեցողների տոկոսը կարող է նույնիսկ ավելի բարձր լինել, քանի որ զինծառայողներին վերաբերվող այսպիսի ուսումնասիրությունները շատ սահմանափակ են: Դեպրեսիան հետևանք է իրադարձությունների լայն սպեկտրի՝ ռազմական ուսուցում, աշխատանքային առաջադրանքներ, անսովոր միջավայր, ինչը զինվորականներին անընդհատ ենթարկվում է սթրեսների: Զինվորական կանանց շրջանում ավելանում են նաև այլ ստրեստային գործոնները՝ կապված ֆիզիկական և սոցիալական մոտեցումների և տղամարդկանց աշխատանքային միջավայրում գտնվելու հետ (Bray et al., 2001): Մյուս կողմից, զինծառայության միջին աստիճանի փորձ ունեցողներն իրենց աշխատանքը կատարում են առավել արդյունավետ և առանց սթրեսի: Մինչդեռ նորակոչիկների կամ զորացրվածների շրջանում, կապված ծառայողական կամ նոր բնույթի աշխատանքի կամ չաշխատելու հետ, նկատվում են դեպրեսիոն վիճակներ և պակաս արդյունավետություն (նոր աշխատանք ունենալու դեպքում):

Ռազմական վարժությունների և մարտերի ընթացքում կարող են լինել նաև գլխուղեղի տրամադրական վնասվածքներ, ցնցումներ, որոնք կարող են զարգացնել դեպրեսիվ ախտանշանները (McKee et al., 2014)

ԶՈՒ համալրումը առողջ և ֆիզիկապես ամուր քանակակազմով, ինչպես նաև զինվորականների, ներառյալ նորակոչիկների հոգեֆիզիոլոգիական վիճակի բարելավումը պետական նշանակությամբ արդիական խնդիր է և պահանջվում է առանձնակի ռազմավարության մշակում:

Այսպիսով, անհատի սթրեսի հարթահարումը և դեպրեսիոն վիճակների վերացումը կարևոր սոցիալական, իսկ երկրի և զինծառայողների համար էլ՝ կարևոր ռազմական խնդիր է և պահանջում է համակարգային լուծումներ (Bray et al., 2001):

Եթե մարդու զգացմունքները ունեն պահային բնույթ, ապա տրամադրությունները ավելի երկար տևողությամբ աֆեկտիվ վիճակներ են, որոնք պարտադիր չէ, որ կապված լինեն ստրեսային գործոնների (Scherer et al., 2005): Տարբեր պրոբիոտիկային միկրոօրգանիզմներ կարող են ունենալ տարբեր ազդեցություններ զգացմունքների և տրամադրությունների վրա: Այսպես, ցույց է տրվել, որ *L. casei* Shirota պարունակող կաթնային ըմպելիքի օգտագործումը մեծահասակների մոտ հանգեցնում է դեպրեսիայի նվազմանը, բայց ոչ տրամադրության վիճակի փոփոխմանը (Benton et al., 2007): Ընդհանրապես, ըստ ուսումնասիրությունների արդյունքների, միջին սթրես ապրող անհատների կողմից պրոբիոտիկների կիրառումը կարող է բարելավել սթրեսի և անհանգստության զգացողությունները, նվազեցնել կորտիզոլի և նախաբորբոքային ցիտոկինի մակարդակը և բարձրացնել հակաբորբոքային ցիտոկինի մակարդակը (Chong et al., 2019):

Այսպիսով, զորակոչային տարիքի անձանց և զինծառայողների համար պրոբիոտիկաթերապիաների մշակումը զգալիորեն կբարելավի ԶՈՒ վիճակը, և հետևաբար, ներկայացնում է անհրաժեշտություն:

ԵՐԲԱԿԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ

1. 17-20 տարեկան և 21-50 տարեկան արական սեռի ՊՀ անձինք չեն տարբերվում արյան C-ՌՍ, ԷՆԱ, ՌՖ ցուցանիշներով և աղիների լակտոբացիլների, էնտերոկոկերի, և *Enterobacteriaceae*-ների, ներառյալ աղիքային *Escherichia*-ների, համակեցությունների որակական և քանակական բնութագրերով:

2. ՊՀ իգական և արական սեռի հիվանդների աղիների միկրոբիոտայում *C. albicans*-ի նկատմամբ շեղումները հանդիպում են հավասար բարձր հավանականությամբ:

3. ՊՀ հիվանդների արյան և աղիքային միկրոբիոտայի վրա *L. acidophilus* INMIA 9602 Er-2 317/402՝ Նարինե պրոբիոտիկ ազդեցության գնահատումը ցույց է տալիս, որ պրոբիոտիկը նվազեցնում է *C. albicans*-ի քանակը և էնտերոբակտերիաների բազմազանությունն ու քանակը *C. albicans*-ի նկատմամբ շեղումներ ունեցող և շեղումներ չունեցող ՊՀ հիվանդ արական սեռի անձանց շրջանում:

4. Բացի *C. albicans*-ի քանակների կարգավորման գործառույթից, Նարինե պրոբիոտիկը ազդում է նաև ՊՀ հիվանդների աղիների *Enterococcus faecalis*-ի բազմազանության և քանակի վրա, դրսևորելով սեռից կախյալ ազդեցություն. այն է՝ ՊՀ իգական սեռի անձանց շրջանում Նարինե պրոբիոտիկի ազդեցությունը անկախ *C. albicans*-ի քանակական կարգավիճակից նպաստում է հիվանդների աղիներում *E. faecalis*-ի աճմանը, երբ նման փոփոխություն արական սեռի անձանց աղիներում գրանցվում է միայն *C. albicans* չկրողների շրջանում:

5. Նարինե պրոբիոտիկը ոչ մի ազդեցություն չի թողնում ՊՀ հիվանդների աղիներում *Lactobacillus*-ի և *S. aureus*-ի՝ որակական-քանակական բնութագրերի վրա:

6. ՊՀ հետ կապված M694V/V726A պիրին ինֆլամասոմի մուտացիաները կարող են առաջացնել տվյալ քանակակազմի հիվանդների շրջանում սեռից կախված աղիների պրոբիոտիկների համայնքային փոփոխություններ: Ընդ որում, ցույց է տրվել, որ Նարինե պրոբիոտիկն ավելացնում է ՊՆ արական սեռի հիվանդների աղիների *Prevotella*-ների բազմազանությունը՝ հիվանդների դեպրեսիայի մակարդակի նվազմանը զուգահեռ:

7. Հետազոտված հայազգի կամավորների շրջանում բացակայում է ԿՀ և ՊՀ համատեղումը: Ընդ որում, ԿՀ երեք հիմնական մուտացիաներից՝ R702W, G908R և 1007fs-insC, ոչ մեկն էլ չի հայտնաբերվել:

Հայազգի ԿՀ հիվանդների աղիքային միկրոբիոտայի կազմի համեմատությունը արյան նույն կլինիկական բնութագրերով /ԷՆԱ՝ 10 մմ/ժ, հեմոգլոբին՝ 120գ/լ, էրիթրոցիտներ՝ 4,0·10¹²/լ, լեյկոցիտներ՝ 6,7·10⁹/ՊՀ/ հիվանդների աղիքային միկրոբիոտայի կազմի հետ պարզվել է, որ ՊՀ և ԿՀ հիվանդները տարբերվում են իրենց աղիքային բակտերիալ կազմով:

8. ՊՀ և ԿՀ հիվանդների աղիքային կոմենսալ *E. coli*-ների աճի առանձնահատկությունների հետազոտումը ցույց է տրվել, որ պրոբիոտիկ Նարինե շտամը, կարգավորելով ՊՀ հիվանդների արյան C-ՌՍ և ԷՆԱ մակարոգակների շեղումները, բերում է նրանց աղիքային միկրոբիոտայի կոմենսալ *E. coli*-ների աճի նախապատրաստական փուլի զգալի երկարեցման՝ համեմատած պրոբիոտիկ չընդունած ՊՀ հիվանդների: Ընդ որում, Վերիուստի հավասարումը հաջողությամբ կարող է օգտագործվել ՊՀ հիվանդների համար պրոբիոտիկային թերապիաների մշակման գործընթացում:

9. Գնահատվել և հիմնավորվել է ՊՀ զորակոչային տարիքի անձանց և գինձառայողների համար պրոբիոտիկաթերապիայի ներդրման անհրաժեշտությունը:

ԳՈՐԾՆԱԿԱՆ ԱՌԱՋԱՐԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ

1. Մշակել ՊՀ պայմանավորված հնարավոր դեպրեսիվ վիճակների կարգավորման ռազմավարություն՝ հիմնվելով արական սեռի առողջ անձանց և ՊՀ հիվանդների շրջանում դեպրեսիայի մակարդակի նվազմանը վերաբերվող Նարինե պրոբիոտիկի հետազոտությունների արդյունքների վրա:

2. Պատրաստել ուղեցույց Վերիուստի հավասարման տարբերակված կիրառման վերաբերյալ մշակելով ՊՀ հիվանդների համար պրոբիոտիկաթերապիաների կիրառման գործընթացը:

3. Առաջարկություններ մշակել և ներկայացնել ՀՀ ՊՆ ՀՀ Կառավարության 404 որոշման մեջ փոփոխություններ կատարելու նպատակով և պատրաստել ուղեցույց ՀՀ ԶՈՒ պայմանագրային ծառայության գորակոչվող ՊՀ հիվանդների պիտանի է սահմանափակումով:

Ատենախոսության հիմնական դրույթներն արտացոլված են հեղինակի հետևյալ հրապարակումներում՝

1. Pepoyan A., Kachvoryan E., Harutyunova M., Muradyan L., Petrosyan S., Tsaturyan V. Impact of environmental factors on Crohn's disease. GEE 2009, June 10-12, Vancouver, Canada. <http://gee2009.civil.ubc.ca/ConfAbstracts.htm>
2. Mirzabekyan S., Manvelyan A., Tsaturyan V., Malkhasyan L. et al. Impact of lifestyle-nutrition on fecal 16S rDNA libraries of Armenian Crohn's disease patients. Euroscience Mediterranean Event 2009, ESME 2009, 15-19 October 2009, in Athens. <http://www.esme2009.org/>
3. Manvelyan A., Petrosyan S., Tsaturyan V. et al Gut bacteria composition for Armenian Crohn's disease patients. Electronic Journal of Natural Science. Jan2010, V.14 Issue 1, p33-35. 3p.1Chart, 1 Graph.
4. Manvelyan A., Balayan M., Pepoyan E., Mirzabekyan S., Malkhasyan L., Tsaturyan V., Pepoyan A. Effects of probiotics on gut microbiota composition in familial Mediterranean fever and Crohn's disease patients. Microbial Ecology in Health & Disease 2012, 23: 17462, <https://doi.org/10.3402/mehd.v23i0.18794>
5. Pepoyan E., Harutyunyan N., Balayan M., Karagyozyan M., Hakobyan L., Mirzabekyan S., Pepoyan A., Tsaturyan V. Depression and anxiety in association with clinical blood characteristics and quality of life in Armenian Familial Mediterranean fever disease patients. Iranian Journal of Nursing and Midwifery Research Conference: 1st International Nursing & Midwifery Conference on Health and Wellbeing At: Isfahan, Iran, May 2014, p.336
6. Pepoyan A., Balayan M., Manvelyan A., Tsaturyan V. Comparative analysis of growth, UV-resistance and cell wall structure of Salmonella enterica serovar Derby ('S. derby') cells, <https://febs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/febs.12919>, FEBS Journal 281 (Suppl. 1) (2014) p.191.
7. Harutyunyan N., Balayan M., Tsaturyan V., Manvelyan A. et al Effects of probiotics on the gut microbiota composition of armenian populations with Familial Mediterranean Fever disease. International Conference "Trends in Microbiology and Microbial Biotechnology", 5-8 October, YSU press, October 2014 Yerevan, p.33. ISBN 978-5-8084-1895-0
8. Harutyunyan N., Tsaturyan V., Manvelyan A., Balayan M. et al Comparative analysis of bacterial enumerations in fecal samples of patients with Familial Mediterranean Fever disease by culture-based and phylochip techniques. 3rd International Conference on Clinical Microbiology & Microbial Genomics, September 24-26, 2014 Valencia, Spain.
9. Pepoyan, A., Balayan, M., Manvelyan A., Tsaturyan V. Growth and motility of gut commensal *Escherichia coli* in health and disease. *Biophysical Journal* Volume 106, Issue 2, Supplement 1, 28 January 2014, Page 792a, <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2013.11.4343>.
10. Balayan M., Manvelyan A., Marutyun S., Isajanyan M., Tsaturyan V. et al Impact of lactobacillus acidophilus immia 9602 Er-2 and *Escherichia coli* M-17 on some clinical blood characteristics of Familial Mediterranean Fever disease patients from the Armenian cohort. International Journal of Probiotics & Prebiotics. May-Aug2015, v.10 Issue 2/3, p.91-95.
11. Пепоян А., Арутюнян Н., Григорян А., Цатурян В., Манвелян А. и соавт. Некоторые клинические характеристики крови у больных семейной средиземноморской лихорадкой армянской популяции. Клиническая лабораторная диагностика 2015; 60(6), с. 46–48.
12. Pepoyan A., Balayan M., Manvelyan A., Marutyun S., Minasbekyan L., Hovhannyan K., Tsaturyan V. DNA Fluorescence Parameters and Methylation Levels of Gut Commensal *Escherichia coli* from Crohn's Disease Patients. *Biophysical Journal* v.108, issue 2, supplement 1, p.314a, January 27, 2015, <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2014.11.1708>
13. Пепоян А., Балаян М., Мирзабекян С., Григорян Г., Цатурян В. И соавт. Антибиотикорезистентность комменсальных *escherichia coli* кишечной микробиоты больных семейной средиземноморской лихорадкой. Клиническая медицина 93(7), 2015, с.37-39.
14. Pepoyan, A., Balayan, M., Manvelyan A., Isajanyan M., Tsaturyan V. et al Cell surface properties of probiotic *Escherichia coli* strains. *Life Sciences Membrane Interaction* 20 December 2016,
15. Pepoyan A.Z., Balayan M.H., Manvelyan A.M., Mamikonyan V., Isajanyan M., Tsaturyan V.V. Lactobacillus acidophilus INMIA 9602 Er-2 strain 317/402 probiotic regulates growth of commensal *Escherichia coli* in gut microbiota of Familial Mediterranean fever disease subjects. *Lett. Appl. Microbiol.* (017. 64, p.254-260.
16. Lewis Z., Sidamonidze K., Tsaturyan V., Tsereteli D. et al The Fecal Microbial Community of Breast-fed Infants from Armenia and Georgia. *Scientific Reports*, 2017; 7:40932., DOI:10.1038/srep40932

17. Pepoyan A., Balayan M., Manvelyan A., Galstyan L., Pepoyan S., Petrosyan S., Tsaturyan V. et al. Probiotic *Lactobacillus acidophilus* Strain INMIA 9602 Er 317/402 Administration Reduces the Numbers of *Candida albicans* and Abundance of Enterobacteria in the Gut Microbiota of Familial Mediterranean Fever Patients. *Frontiers in Immunology*. 2018 Jun 26;9:1426. doi: 10.3389/fimmu.2018.01426.
18. Չատուրյան Լ.Ս., Փեկոյան Ա.Չ. Շատուրյան Վ.Վ. Պրո- և պրոբիոտիկթերապիայի օգուտը քրոման աղյուսավետությունը պարբերական հիվանդության և նրա միջնորդի հիպոսպիլ-իլեյնի կնցեֆալաու-թյայի դեպքում NLRP3 ինֆլամուսոմ. ՓԱՐՄԱ, ISSN: 1829-2895, 17-2018, Երևան, էջ 49-51.
19. Pepoyan A.Z., Tsaturyan V.V., Letter to the editor, *Romanian archives of microbiology and immunology* v.77, Issue 3, p.245-246, 2018.
20. Pepoyan A., Balayan M., Manvelyan A., Pepoyan S., Malkhasyan L., Bezhanyan T., Paronikyan R., Malakyan M., Bajinyan S., Tsaturyan V. et al Radioprotective effects of lactobacilli with antagonistic activities against human pathogens. 62 Annual Meeting of The Biophysical Society. San Francisco, California Moscone Center, February 17-21, 2018. v.114, issue 3, supplement 1, 665a, February 02, 2018
21. Pepoyan A., Manvelyan A., Pepoyan S., Grogoryan B., Tsaturyan V. Antagonistic Activity of Novel Human Lactobacilli Strains Against *Klebsiella Pneumoniae* in Vitro Submitting author. 12th international scientific conference on probiotics, prebiotics, gut microbiota and health -IPC2018, 18-21 June, Budapest, Hungary
22. Pepoyan A.Z., Harutyunyan N.A., Pepoyan E.S., Tsaturyan V.V., Torok T. (2019b). Relationship between the numbers of *Candida albicans* and abundance of *Helicobacter* spp. in the gut microbiota of Familial Mediterranean Fever patients. *Helicobacter*. 24, S1. doi: 10.1111/hel12647.
23. Pepoyan A.Z., Balayan M.H., Malkhasyan L., Manvelyan A.M., Bezhanyan T., Paronikyan R., Tsaturyan V.V. et al. Effects of Probiotic *Lactobacillus acidophilus* Strain INMIA 9602 Er 317/402 and Putative Probiotic Lactobacilli on DNA Damages in the Small Intestine of Wistar Rats In Vivo. *Probiotics and Antimicrobial proteins*, v.11, p.905-909(2019).
24. Pepoyan A. Z., Tsaturyan V. V., Badalyan M., Weeks R. et al Blood protein polymorphisms and the gut bacteria: impact of probiotic *Lactobacillus acidophilus* Narine on *Salmonella* carriage in sheep. *Brief. Microbes*, v.11, 2020, p.183-189. doi:10.3920/BM2019.0138.
25. Balayan M.H., Pepoyan A.Z., Manvelyan A.M., Tsaturyan V.V. et al Combined use of eBeam irradiation and the potential probiotic *Lactobacillus rhamnosus* Vahe for control of foodborne pathogen *Klebsiella pneumoniae*. *Annals of Microbiology*, V. 69, Issue 13, 1 December 2019, p.1579-1582.
26. Շատուրյան Վ.Վ. ՀՀ զորակոչային սարիքի պարբերական հիվանդությանը անձանց աղիքային *Escherichia* ընտանիքի համեմատական ֆիլոգենետիկ ընդթափանցիչ. Բանբեր ստոմատոլոգիայի և դիմաձևաբանության վերաբուժության, հ 17, №2 2020, Երևան է.35-37.
27. Շատուրյան Վ.Վ. ՀՀ զորակոչային սարիքի Պարբերական հիվանդությանը անձանց աղիքային *Enterobacteriaceae*-ների ֆիլոգենետիկ և քանակական բաշխումը. Բանբեր ստոմատոլոգիայի և դիմաձևաբանության վերաբուժության, հ 17, №2 2020, Երևան, է. 38-40.
28. Շատուրյան Վ.Վ. Կրոնի և պարբերական հիվանդություններով հիվանդների աղիքային միկրոֆորայի բակտերիոցենոզի և պրոտեոբակտերիաների համեմատական ընթացիչը: Հայկական Բանակ 2(104), 2020, է. 112-121.
29. Հակոբյան Լ.Լ., Շատուրյան Վ.Վ., Մանվելյան Ա.Ս., Փեկոյան Ե.Ս. Կաթնաթթվային պրոբիոտիկային բակտերիաների և մրգերի ու հատապտուղների մզվածքների հակամանրէային հատկությունների ուսումնասիրումը: Գրքակի Ս. Նալբանդյանի անվան պետական համալսարան, գիտական տեղեկագիր 2020 թվ. ԴՐԱԿ Ա, էջ 61-68.
30. Pepoyan A.Z., Manvelyan A.M., Balayan M.H., Galstyan S.G., Tsaturyan V.V., Grigoryan B., Chikindas M.L. Low-Dose Electron-Beam Irradiation for the Improvement of Biofilm Formation by Probiotic Lactobacilli. *Probiotics and Antimicrobial Proteins* V.12, 2020, p.667-671,
31. Pepoyan A.Z., Manvelyan A.M., Balayan M.H., McCabe G, Tsaturyan V.V., Melnikov V.G., Chikindas M.L., Weeks R., Karlyshev A.V. The Effectiveness of Potential Probiotics *Lactobacillus rhamnosus* Vahe and *Lactobacillus delbrueckii* LAHAH1 in Irradiated Rats Depends on the Nutritional Stage of the Host. *Probiotics and Antimicrobial Proteins* V. 12, p 1439-1450(2020).
32. Pepoyan A.Z., Pepoyan E.S., Harutyunyan N.A, Tsaturyan V.V., Torok T., Ermakov A.M, Popov I.V, Weeks R., Chikindas M.L. The role of immunobiotic/psychobiotic *Lactobacillus acidophilus* strain INMIA 9602 Er 317/402 Narine on gut *Prevotella* in familial Mediterranean fever: gender-associated effects. *Probiotics and Antimicrobial Proteins* 2021. 10.1007/s12602-021-09779-3.
33. Շատուրյան Վ.Վ. ՀՀ պարբերական հիվանդության անձանց կղանքի լակտոբացիլների և էնտերոկոկների համակենցությունների գնահատումը կուլտիվացիա-անկախ, բարձր խտությամբ ԴՆԹ-կենսաախիլային վերլուծությամբ: Բժշկություն, գիտություն և կրթություն, Թ. 31,2021, էջ 36-38
34. Շատուրյան Վ.Վ. Պարբերական հիվանդության հիմնախնդիրների վերաբերյալ: Հայկական քանակ 1(107), 2021, էջ 110-114

РЕЗЮМЕ ВАРДАН ВИКТОРОВИЧ ЦАТУРЯН

ПРОБЛЕМЫ ПЕРИОДИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СРЕДИ ВОЕННОСЛУЖАЩИХ ВООРУЖЕННЫХ СИЛ РЕСПУБЛИКИ АРМЕНИЯ

Одной из особенностей вооруженных сил (ВС) Республики Армения (РА) является наличие периодической болезни (ПБ, семейная средиземноморская лихорадка) в возрастной группе призывников, и обусловленное с этим признание этих лиц негодными к службе в ВС. Целью данного исследования было способствовать улучшению здоровья личного состава ВС РА повышению боеспособности, разработке профилактики приступов и проявлений периодической болезни в результате изучения ее этиологии, патогенеза и клиники.

Было проведено ретроспективное и проспективное исследование в которое были включены пациенты с ПБ - призывники, добровольцы старшей возрастной группы и контрольная группа. Был использован ряд методов - клинико-лабораторный, инструментальный и статистический с компьютерным анализом. Для изучения микробиоты кишечника использовались классические методы и культивационно-независимый метод высокоплотного ДНК микрочипирования. Морфологические особенности бактерий наблюдали с помощью световой и электронной микроскопии. Электронную микроскопию препаратов выполняли с помощью микроскопов Tesla BS-5001 и Tesla BS-301. Для оценки депрессии использовали шкалу Цунга.

Изучение клинических проявлений ПБ среди призывников и военнослужащих, совместных проявлений ПБ и болезни Крона, депрессии среди военнослужащих с ПБ, изучение филогенетических и количественных изменений микробиоты кишечника при ПБ и после пробиотикотерапии с препаратом Наринэ установило, что сравнительные уровни СРБ, СОЭ, РФ в сыворотке крови больных мужского пола в возрасте 17-20лет и 21-50 лет, а также качественные и количественные характеристики лактобацилл, энтерококков и *Enterobacteriaceae* в кишечнике не различаются. Также сравнивались филогенетические распределения кишечных *Escherichia* - различий не зафиксировано.

Установлено, что отклонения в отношении *C. albicans* одинаково высоко вероятны среди мужчин и женщин, больных ПБ, хотя частота ПБ среди женщин относительно низкая.

Показано, что у пациентов с ПБ среди популяции РА, лиц призывного возраста и военнослужащих отсутствуют три основные мутации болезни Крона: R702W, G908R и 1007fs-insC.

Установлено наличие филогенетических изменений *Prevotella* в кишечной микробиоте пациентов в зависимости от пола больных ПБ. У здоровых исследуемых женского пола выявлено меньшее количество разнообразий превотелл, чем у здоровых мужчин. Различий в филогенетическом распределении кишечных превотелл у мужчин и женщин с ПБ не наблюдалось. По сравнению со здоровыми, больные мужчины с ПБ, имеют более низкие уровни OTU *Prevotella*.

Выяснено, что больные ПБ в стадии ремиссии имеют значительный больший уровень депрессии по сравнению со здоровыми людьми. Описана взаимосвязь между частотой приступов ПБ и уровнем депрессии у больного.

При изучении особенностей роста комменсальной кишечной палочки у больных ПБ популяции РА, призывного возраста, личного состава ВС было показано, что по сравнению со здоровыми добровольцами контрольной группы продолжительность подготовительного этапа комменсальной *Escherichia coli* значительно короче у пациентов с ПБ.

Впервые при ПБ установлен ряд эффектов пробиотика Наринэ, в частности:

- При изучении связи «M694V/V726A пириновая инфламасома - бактерии кишечника - *C. albicans*», при положительном результате исследования выявлено, что у мужчин с ПБ с изменениями в отношении *C. albicans* и без изменений, пробиотик Наринэ снижает количество *C. albicans*, а также наблюдается снижение разнообразия и количества энтеробактерий.
- Обнаружено зависимое от пола влияние пробиотика Наринэ на количество и разнообразие кишечных *Enterococcus faecalis*, что особенно проявляется в повышении кишечной *E. faecalis* у женщин, больных ПБ, независимо от статуса *C. albicans*, в то время как такое изменение у мужчин с ПБ встречается только в группе без *C. albicans*. На *Lactobacillus* и *S. aureus* эффект пробиотика Наринэ не наблюдался.

- Обнаружено что пробиотик Наринэ увеличивает разнообразие *Prevotellas* в кишечнике больных ПБ мужчин, одновременно снижая уровень депрессии у пациентов с ПБ. Однако по филогенетическому распределению кишечных превотел после пробиотика Наринэ, все же, существуют филогенетические различия между группой здоровых мужчин и принимающими пробиотики.
- Было показано, что пробиотик Наринэ нормализует уровни СРБ, СОЭ в сыворотке крови у пациентов с ПБ, регулирует также длительность фазы роста *E. coli* кишечной микробиоты у пациентов с ПБ.

Результаты исследования, имеющие фундаментальное значение в области медико-биологических наук, имеют также большое практическое значение в деле пополнения личным составом ВС РА, улучшения здоровья личного состава, повышения боеспособности, в частности, исследование является основой для разработки стратегии управления возможными депрессивными состояниями у личного состава и с помощью уравнения Ферхюльста разработки руководства по применению пробиотикотерапии.

SUMMARY
VARDAN VIKTOR TSATURYAN

THE PROBLEMS OF FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER DISEASE AMONG MILITARY PERSONNEL OF THE ARMED FORCES OF THE REPUBLIC OF ARMENIA

One of the specifics of the Armed Forces (AF) of the Republic of Armenia (RA) is the presence of FMF (Familial Mediterranean Fever) in the age group of military conscripts, and in consequence, recognition of these persons as not qualified for military service in the Armed Forces. The purpose of this study was to improve the health of the personnel of the Armed Forces of RA, increase combat capability, develop preventive measures of attacks and manifestations of FMF as a result of studying its etiology, pathogenesis and clinic.

Retrospective and prospective studies were conducted, patients with FMF – military conscripts, volunteers of the older age group and the control group were involved. Clinical laboratory, instrumental and statistical methods were used, and classical methods and a culture-independent method of high-density DNA microarray were used to study the intestinal microbiota. The morphological features of bacteria were observed using light and electron microscopy. Electron microscopy was performed using Tesla BS-5001 and Tesla BS-301 microscopes. Zung scale was used to assess depression levels.

The study of the clinical manifestations of FMF among military conscripts and military personnel, the joint manifestations of FMF and Crohn's disease, depression among military personnel with FMF, the study of phylogenetic and quantitative changes in the intestinal microbiota in FMF and after probiotic therapy with Narine found that the comparative levels of CRP, ESR, RF in blood serum of male patients aged 17-20 years and 21-50 years, as well as the qualitative and quantitative characteristics of Lactobacilli, Enterococci and Enterobacteriaceae in the intestine didn't differ. The phylogenetic distributions of intestinal Escherichia were also compared - no differences were recorded.

It has been found that *C. albicans* abnormalities are equally probable among men and women with FMF, although the frequency of FMF among women is relatively low.

Three major mutations of Crohn's disease were shown to be absent in patients with FMF among the population of Armenia, military men and military personnel : R702W, G908R и 1007fs-insC.

The presence of phylogenetic changes in *Prevotella* in the intestinal microbiota of patients depending on the sex of patients with FMF was established. In healthy female subjects, fewer varieties of *Prevotella* were found than in healthy males. There were no differences in the phylogenetic distribution of intestinal *Prevotella* in males and females with FMF. Compared to healthy subjects, male patients with FMF had lower levels of *Prevotellas* operational taxonomic unit.

It was found that patients with FMF in remission had a higher level of depression compared to healthy people. The relationship between the frequency of FMF attacks and the level of depression in patients was described.

When studying the characteristics of the growth of commensal *Escherichia coli* in patients with FMF among the population of Armenia, men of military conscript age, military personnel, it was shown that, compared with healthy volunteers of the control group, the duration of the preparatory stage of commensal *Escherichia coli* is significantly shorter in patients with FMF.

For the first time, many effects of the probiotic Narine were established in FMF, in particular:

- When studying the relationship of "M694V / V726A pyrin inflammasome - intestinal bacteria - *C. albicans*" in men with FMF with changes in relation to *C. albicans* and without change, as a positive outcome of the study, it was found that probiotic Narine reduces the number of *C. albicans*, and there is also a decrease in the diversity and number of Enterobacteria.
- The sex-dependent effect of the probiotic Narine on the number and diversity of intestinal *Enterococcus faecalis* was found, which is especially manifested in an increase in intestinal *E. faecalis* in women with FMF, regardless of the status of *C. albicans*, while such a change in men with FMF occurs only in the group without *C. albicans*. The effect of probiotic Narine on *Lactobacillus* and *S. aureus*, was not observed.

- The probiotic Narine has been found to increase the diversity of Prevotellas in the gut of male FMF patients, while at the same time reducing the level of depression in FMF patients. However, according to the phylogenetic distribution of intestinal probiotics after the probiotic Narine, there are still phylogenetic differences between the group of healthy men and those taking probiotics.
- It has been shown that probiotic Narine normalizes the levels of CRP, ESR in blood serum in patients with FMF and also regulates the duration of the growth phase of E. coli of the intestinal microbiota in patients with FMF.

The results of the study, which are of fundamental importance in the field of biomedical sciences, are also of great practical importance in replenishing the personnel of the Armed Forces of RA, improving the health of personnel, increasing combat capability, in particular, the study is the basis for developing a strategy for managing possible depressive states among personnel and using the Verhulst equation to develop guidelines for the use of probiotic therapy.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'A. Sargsyan', with a long horizontal stroke extending to the right.