ՊԱՇՏՈՆԱԿԱՆ ԸՆԴԴԻՄԱԽՈՍԻ ԿԱՐԾԻՔ

Մարիամ Ռուբիկի Մովսիսյանի
«SARS-CoV-2 ՎԱՐԱԿԻՑ ՀԵՏՈ ՀԱԿԱՄԱՐՄԻՆՆԵՐՈՎ ՄԻՋՆՈՐԴՎԱԾ ՀՈՒՄՈՐԱԼ ԻՄՈՒՆԱՅԻՆ ՊԱՏԱՍԽԱՆԻ ՏԱՐԻՔԱՅԻՆ ԱՌԱՆՁՆԱՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ»
թեմայով ատենախոսության վերաբերյալ, որը ներկայացվում է ԺԴ.00.03 «Ներքին հիվանդություններ» մասնագիտությամբ բժշկական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի հայցման նպատակով

Աշխատանքի արդիականությունը

2020թ.-ին Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպության (ԱՀԿ) կողմից հայտարարվեց կորոնավիրուսային համավարակ,որի ընթացքում բացահայտվեց վարակների հանդեպ տարեց մարդկանց խոցելիությունը և հիվանդության ծանր հետևանքների մեծ ռիսկը: 65-ից բարձր տարիքի անձինք առավել հակված էին հոսպիտալացվելու,վերակենդանացման բաժանմունք տեղափոխվելու և մահվան մեծ ռիսկի՝ երիտասարդների համեմատ, որտեղ մահացության մակարդակը չափազանց ցածր էր՝ 10 և 25 տարեկանում, և շարունակաբար ավելանում էր՝ հասնելով 1.4%-ից 15%-ի՝ 65-ից 85 տարեկանում:

Տարեցների շրջանում վարակների նկատմամբ բարձր զգայունությունը և հիվանդության բարդություններ առաջացնելը պայմանավորված են իմունածերացման գործընթացով, քրոնիկական հիվանդությունների առկայությամբ, նաև պաթոգենների դեմ պայքարելու ունակությամբ՝ հանգեցնելով վիրուսների նկատմամբ թուլացած իմունային պատասխանի և պատվաստումների արդյունավետության զգալի նվազման:

Իմունածերացմամբ պայմանավորված իմունային փոփոխությունները նվազեցնում են օրգանիզմի կարողությունը արդյունավետորեն արձագանքելու ոչ միայն առաջնային վարակին, այլև մեծացնում են կրկնավարակների ռիսկը:

Նախորդ վիրուսային վարակների փորձը ցույց է տվել, որ տարեցների շրջանում հաճախ արձանագրվում է թուլացած իմունային պատասխան թե՛ վարակի, թե՛ պատվաստման դեպքում, ինչը բնութագրվում է հակամարմինների ցածր տիտրերով և պատվաստանյութերի արդյունավետության անկումով:

Կորոնավիրուսային համավարակի վաղ փուլերում իրականացված հետազոտությունները ցույց են տվել հակասական արդյունքներ. որոշ ուսումնասիրություններում տարեց մեծահասակների շրջանում արձանագրվել են հակամարմինների տիտրերի և չեզոքացնող հատկության ավելի ցածր արժեքներ, մինչդեռ մի շարք հեղինակներ նկարագրել են

պահպանված կամ նույնիսկ ուժեղացված հումորալ պատասխան՝ համեմատած երիտասարդ անհատների հետ:

Այսպիսով, չնայած վերջին տարիներին իմունային պատասխանի ոլորտում արձանագրված զգալի առաջընթացին, հումորալ պաշտպանության տարիքային առանձնահատկությունների վերաբերյալ մի շարք հարցեր շարունակում են մնալ անպատասխան:

Տարբեր տարիքային խմբերում կորոնավիրուսային վարակից հետո առաջացող հակամարմինների քանակական և որակական բնութագրերը, նաև ձևավորվող կապի առանձնահատկությունները բավարար չափով ուսումնասիրված չեն, ինչը թելադրում է վերոնշված հարցի ուսումնասիրման անհրաժեշտությունը և առաջադրված նպատակի և խնդիրների կարևորությունը:

Տարիքային խմբերի միջև SARS-CoV-2-ի հանդեպ հումորալ իմունային պատասխանի տարբերությունները առանձնահատուկ կարևորություն ունեն կլինիկական պրակտիկայի համար, քանի որ դրանք ուղղակիորեն անդրադառնում են հիվանդության ծանրության, կրկնավարակների ռիսկի, պատվաստումների արդյունավետության և հիվանդի երկարաժամկետ մոնիտորինգի վրա: Այս տեսանկյունից ատենախոսության արդիականությունը բարձր է, քանի որ աշխատանքը հնարավորություն է տալիս հասկանալու ոչ միայն հակամարմինների քանակական, այլև ֆունկցիոնալ փոփոխությունները, ինչը գերազանցում է սովորական սերոլոգիական մոտեցումների շրջանակները և արժեքավոր է կլինիկական որոշումների կայացման գործում:

Աշխատանքի արդիականությունն ընդգծվում է նաև այն հանգամանքով, որ ուսումնասիրությունն իր եզրակացություններով կարող է ուղղակիորեն օգտագործվել թերապևտիկ պրակտիկայում՝ հիվանդների կառավարման և անհատականացված կանխարգելիչ մոտեցումների մշակման նպատակով:

Աշխատանքի կառուցվածքը և բովանդակությունը

Մովսիսյան Մ.Ռ.-ի գրախոսվող աշխատանքը նվիրված է ներքին բժշկության կարևոր հարցերից մեկին՝ SARS-CoV-2 վարակից հետո հակամարմիններով միջնորդված հումորալ իմունային պատասխանի տարիքային առանձնահատկություններին, որը պարզաբանելու նպատակով առաջադրված խնդիրները լիովին համապատասխանում են նպատակին և արդյունքում թույլ են տալիս հասնելու դրան:

Ատենախոսությունը կառուցված է դասական ձևով՝ ներառում է 112 էջ, բաղկացած է ներածությունից, գրականության տեսությունից, հետազոտության նյութը և մեթոդները ներկայացնող բաժնից, սեփական հետազոտության արդյունքները և դրանց քննարկումը արտացոլող գլխից, ամփոփումից, եզրակացություններից, գործնական առաջարկություններից,

գրականության ցանկից, 10 նկարից, 1 գծապատկերից և 7 աղյուսակից: Գրականության ցանկը ներառում է 116 սկզբնաղբյուր:

Ատենախոսված աշխատանքը ներկայացված է գրագետ և հստակ ձևակերպված հայերենով, որն ապահովում է տեքստի բարձր ընթեռնելիություն և գիտական միտքերի համարժեք փոխանցում: Ատենախոսության կառուցվածքը տրամաբանական է, բաժինների հաջորդականությունը՝ հստակ, պատկերները, աղյուսակներն ու նկարները ներկայացված են տեխնիկապես պատշաճ ձևով և նպաստում են հետազոտության հիմնական արդյունքների ընկալելիությանը: Ընդհանուր առմամբ, աշխատանքի տեխնիկական կողմը համապատասխանում է գիտական ատենախոսությունների ընդունված չափանիշներին:

Աշխատանքի հիմնական արդյունքներն ու դրույթները ամբողջությամբ ներառված են հեղինակի կողմից հրապարակված 3 միջազգային և մեկ տեղական ամսագրում, ինչպես նաև սեղմագրում:

Աշխատանքի արդյունքները

Հետազոտության մեջ ընդգրկվել է ՔՈՎԻԴ–19 հիվանդությունից ապաքինված և լաբորատոր հաստատում ունեցող 1611 պացիենտ, որոնց արյան շիճուկում 21 ամսվա ընթացքում մեկամսյա միջակայքերով որոշվել է հակա–SARS-CoV -2 (N) և (S) հակամարմինների կոնցենտրացիան:

Աշխատանքի առանցքային կողմերից է տվյալների մեծածավալ բազան և երկարատև դինամիկ դիտարկումը: Քիչ են այն հետազոտությունները, որոնք ծառայում են հակամարմինների ավելի քան մեկուկես տարվա դինամիկայի վերլուծությանը: Այս տեսանկյունից ատենախոսությունը ոչ միայն եզակի է ՀՀ-ում, այլ նաև արժեքավոր ներդրում է միջազգային իմունոլոգիական համայնքի համար:

Աշխատանքի շրջանակներում հեղինակը մանրամասն ուսումնասիրել է հակամարմնային պատասխանի ձևավորմանը նպաստող կանխատեսական գործոնները՝ առանձնացնելով ընդհանուր կանխատեսող գործոններ, որոնք բնորոշ են և՛ հակա-SARS-CoV-2 (N), և՛ հակա-SARS-CoV-2 (S) հակամարմինների ձևավորմանը, և հատուկ կանխատեսող գործոններ, որոնք առավելապես բնորոշ են կամ հակա-SARS-CoV-2 (N), կամ հակա-SARS-CoV-2 (S) հակամարմիններով միջնորդված իմունային պատասխանին:

Հիվանդության ծանրությունը (միջին,ծանր) և իգական սեռը գործում են որպես ընդհանուր կանխատեսող գործոններ, որոնք պայմանավորում են ինչպես հակա-SARS-CoV-2 (N), այնպես էլ հակա-SARS-CoV-2 (S) հակամարմինների ձևավորումը: Ինչ վերաբերում է ռեզուս գործոնի դերին հակա-SARS-CoV-2 հակամարմինների արտադրության գործընթացում, ապա ռեզուս բացասական մասնակիցները դրսևորել են հակա-SARS-CoV-2 (N) հակամարմինների սինթեզի

ավելի մեծ հավանականություն, ինչը թույլ է տվել հեղինակին ռեզուս գործոնը սահմանել որպես հակա-SARS-CoV-2 (N) հակամարմինների ձևավորման հատուկ կանխատեսող գործոն:

Տարիքն ու սեռը զգալի ազդեցություն են ունեցել հակամարմինների քայքայման տեմպերի վրա, որտեղ կանայք և երիտասարդ մասնակիցները դրսևորել են հակամարմինների ավելի արագ անկում: Իգական սեռի շրջանում դիտվել է նաև հակա-SARS-CoV-2 (S) հակամարմինների գագաթնակետին հասնելու ավելի արագ ընթացք: Հիվանդության ծանրությունը եղել է հակա-SARS-CoV-2 (S) հակամարմինների քայքայման տեմպի հատուկ կանխատեսող գործոն՝ դրսևորելով հակամարմինների ավելի արագ անկում անախտանիշ և թեթև ընթացքով մասնակիցների շրջանում:

Հեղինակի կողմից 1528 անձանց 21-ամսյա դիտարկման ընթացքում ≥ 60 տարեկան անձանց շրջանում արձանագրվել է հակա-SARS-CoV-2 (S) և հակա-SARS-CoV-2 (N) հակամարմինների էապես բարձր մակարդակ՝ երիտասարդ և միջին տարիքային խմբերի համեմատությամբ, ինչը հակասում է այն տեսակետին, որ իմունածերացումը հանգեցնում է տարեց անձանց շրջանում հումորալ իմունային պատասխանի նվազման:

Մ.Ռ.Մովսիսյանը հետազոտության արդյունքում ի հայտ է բերել հակա-SARS-CoV-2 (S) հակամարմինների գմբեթաձև դինամիկա. 30-49 տարիքային խմբում տիտրերը հասել են գագաթնակետի 4-6 ամիսների ընթացքում, որին հաջորդել է աստիճանական անկումը: Ի հակադրություն ≥ 50 տարիքային խմբում դիտարկվել է հակա-SARS-CoV-2 (S) հակամարմինների շարունակական աճ՝ առնվազն մինչև 8 ամիս տևողությամբ: Սակայն հեղինակը առանձնացնում է 50-59 տարիքային խմբի իմունային պատասխանի համընկնումը ≥ 60 տարիքային խմբի ստացված արդյունքների հետ, ինչը կարևոր է հաշվի առնել պատվաստման գործընթացում: Ատենախոսը առաջ է քաշում այն վարկածը, ըստ որի տարեցների օրգանիզմում SARS-CoV-2-ի վիրուսային մնացորդների պահպանման հնարավորությունը կարող է նպաստել հակամարմինների երկարատև և շարունակական սինթեզին: Նման մեխանիզմը կարող է բացատրել ինչպես բարձր տիտրերի երկարատև պահպանումը, այնպես էլ դրանց կապը հիվանդության ծանր ընթացքի հետ, սակայն այս հիպոթեզը պահանջում է լրացուցիչ խորացված հետազոտություններ՝ վիրուսային պերսիստենցիայի իմունաբանական գործընթացները ամբողջությամբ բացահայտելու համար:

Հետազոտության արդյունքում բացահայտվել է 60 տարեկանից բարձր անձանց շրջանում հակա-SARS-CoV-2 (S) հակամարմինների տիտրի 3.5-3.9 անգամ ավելի բարձր արդյունք, նաև ավելի բարձր չեզոքացնող հատկություն՝ 60-ից ցածրերի համեմատությամբ: Սակայն հարաբերական չեզոքացնող հատկությունը տարեցների շրջանում ցույց է տվել ավելի ցածր ցուցանիշներ: Հեղինակը ենթադրում է, որ ≥ 60 տարիքի անձանց շրջանում արտադրվում է հակամարմինների ավելի մեծ քանակություն, որը կապահովի վիրուսի չեզոքացման անհրաժեշտ ազդեցությունը:

Մինչտ 60 և 60-ից բարձր տարեկան մասնակիցների շրջանում հետազոտողը արձանագրել է ավիդության ցուցանիշների միջև տարբերության բացակայություն, սակայն հարաբերական ավիդության ցուցանիշները ևս 4 անգամ ավելի բարձր են եղել <60 տարեկան մասնակիցների շրջանում, ինչը ենթադրում է տարեցների մոտ հակամարմինների ֆունկցիոնալ թերարժեքության փաստը և տարեցների շրջանում հակամարմինների բարձր մակարդակի դերը գնահատելու լրացուցիչ հետազոտությունների անհրաժեշտությունը:

Վերոնշյալ արդյունքները վկայում են ատենախոսի կողմից հումորալ պատասխանի բազմակողմանի գնահատման մասին: Հեղինակը համադրում է հակամարմինների քանակական ցուցանիշները, դրանց չեզոքացնող ունակությունը և ավիդությունը՝ ներկայացնելով հումորալ պատասխանի բազամկողմանի պատկեր և հնարավորություն տալով պատկերացնելու իմունային պատասխանի հիմնարար տարբերությունները տարիքային տարբեր խմբերում:

Հետազոտության շրջանակներում գնահատվել են նաև ԻԼ-2 և ԻԼ-4 ցիտոկինները: Հեղինակի կողմից արձանագրված ԻԼ-4-ի մակարդակի բարձրացումը զուգակցված ԻԼ-2-ի նվազմամբ դիտարկվում է որպես հակամարմինների սինթեզի ուժգնացում և իմունային պատասխանի Տ-բջջային ճյուղի թերացման փոխհատուցում տարեցների շրջանում: Հակամարմինների ֆունկցիոնալության հետ համատեղ այս վերլուծությունը կարևոր ներդրում է SARS-CoV-2-ի հանդեպ իմունային պատասխանի մեխանիզմների բացահայտման գործում, հատկապես տարեցների շրջանում:

Վերը նշվածները վկայում են կորոնավիրուսային հիվանդությունից ապաքինված անձանց շրջանում ինչպես հակամարմինների քանակի, այնպես էլ որակական հատկանիշների վրա տարիքային առանձնահատկությունների ազդեցության մասին: Այսպիսով, ամփոփելով աշխատանքը, ատենախոսության հեղինակն առաջ է քաշում այն գիտականորեն հիմնավորված վարկածը, ըստ որի տարեցների շրջանում նկատվող հակա-SARS-CoV-2 հակամարմինների բարձր տիտրերը կարող են պայմանավորված լինել հակամարմինների մասնակիորեն ոչ լիարժեք կամ ֆունկցիոնալ առումով սահմանափակ արդյունավետությամբ, ինչը բնորոշ է իմունածերացման գործընթացներին և արտահայտվում է հումորալ պատասխանի որակական թիրախայնության նվազումով:

Արդյունքների վերլուծությունը

Հեղինակի կողմից կիրառվել է պրոսպեկտիվ կոհորտային և բնադրված դեպք-հսկիչ հետազոտության դիզայն, իսկ ստացված տվյալների վերլուծությունների համար օգտագործվել են համապատասխան վիճակագրական փաթեթներ և R ծրագիրը: Բոլոր տվյալները

ենթարկվել են բաշխման բնույթի վերլուծության: Նորմալ բաշխման դեպքում օգտագործվել են պարամետրիկ թեստեր, իսկ ոչ նորմալ բաշխման դեպքում՝ ոչ պարամետրիկ թեստեր:

Աշխատանքի գիտական արժեքը և գիտագործնական նշանակությունը

Աշխատանքը զգալիորեն խորացնում է իմունածերացման դերի վերաբերյալ պատկերացումները SARS-CoV-2-ի հանդեպ հակամարմնային պատասխանի համատեքստում: Ապացուցված հակասական, սակայն կենսաբանորեն տրամաբանական արդյունքը՝ բարձր տիտրեր, բայց համեմատաբար ցածր ֆունկցիոնալ ակտիվություն տարեցների մոտ, ավելի հասկանալի են դարձնում հակամարմնային պատասխանի որակական կողմը և համահունչ է SARS-CoV-2-ի նկատմամբ ունեցած իմունային արձագանքի տարիքային առանձնահատկություններին:

Աշխատանքն աչքի է ընկնում բարձր գործնական նշանակությամբ, ինչի մասին վկայում են այն փաստերը, որ արդյունքները կարող են կիրառվել պատվաստումների տարիքային ռազմավարությունների և COVID-19-ի հետվիրուսային պաշտպանության մոնիտորինգի մեջ, ինչը հատկապես կարևոր է տարեց բնակչության համար: Այսպիսով, աշխատանքը ներդրում է ոչ միայն COVID-19 իմունաբանության, այլև ընդհանուր իմունոգերոնտոլոգիայի զարգացման մեջ:

Առաջարկություններ

Հաշվի առնելով աշխատանքի գիտական արժեքը և ներկայացված արդյունքների կարևորությունը՝ նպատակահարմար եմ համարում ստանալ լրացուցիչ պարզաբանումներ ստորև ներկայացված դիտարկումների վերաբերյալ.

- ✓ Ձեր արդյունքները ցույց են տալիս հակամարմինների տիտրերի սեռային առանձնահատկություններ, հատկապես 60 տարեկանից բարձր անձանց շրջանում: Ի՞նչ եք կարծում արդյոք այս տարբերություններն ունեն կենսաբանական հիմք:
- ✓ Դուք ուսումնասիրել եք միայն հումորալ իմունիտետը: Ինչպե՞ս կարող էին փոխվել Ձեր եզրակացությունները, եթե գնահատվեր նաև Տ-բջջային իմունիտետը:
- ✓ Արդյո՞ք ուսումնասիրել եք մասնակիցների սննդակարգի, ուղեկցող հիվանդությունների և մշտական օգտագործման դեղորայքի ազդեցությունը հակամարմինների մակարդակի կամ դինամիկայի վրա:
- ✓ Ո՞ր հետագա հետազոտական ուղղություններն եք համարում առաջնահերթ՝ տարիքային իմունաբանական տարբերությունները առավել հստակ բացահայտելու համար:

Աշխատանքի վերաբերյալ կատարված դիտարկումները չեն խաթարում արդյունքների արժեքը և չեն նվազեցնում աշխատանքի գիտական ամբողջականությունը:

Ամփոփելով, Մարիամ Ռուբիկի Մովսիսյանի «SARS-CoV-2 վարակից հետո հակամարմիններով միջնորդված հումորալ իմունային պատասխանի տարիքային առանձնահատկությունները» թեմայով ատենախոսական աշխատանքը ներկայացնում է բազմաշերտ, մեթոդաբանական առումով հիմնավորված և միջազգային համատեքստում բարձր արժեք ունեցող ուսումնասիրություն: Այն անդրադառնում է COVID-19 համավարակի մի կարևոր ուղղության՝ երկարաժամկետ հումորալ իմունային հիշողության պահպանմանը, ինչը միջազգային գիտության մեջ դեռևս ակտիվ քննարկման թեմա է: Գիտական խնդիրների ձևակերպումը, դրանց լուծման ուղիները և ստացված արդյունքների մեկնաբանությունը վկայում են հեղինակի բարձր հետազոտողական հմտությունների մասին:

Եզրակացություն

Այսպիսով, Մարիամ Մովսիսյանի «SARS-CoV-2 վարակից հետո հակամարմիններով միջնորդված հումորալ իմունային պատասխանի տարիքային առանձնահատկությունները» թեմայով ատենախոսական աշխատանքը, որը ներկայացվել է ԺԴ.00.03 – «Ներքին հիվանդություններ» մասնագիտությամբ բժշկական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի հայցման համար ունի բարձր գիտական մակարդակ, վստահելի մեթոդաբանական մոտեցումներ և պրակտիկայում հետաքրքրություն ներկայացնող արդյունքներ, նշանակալի գիտական ու գործնական արժեք, որով և լիովին համապատասխանում է ՀՀ ԲԳԿԿ-ի կողմից թեկնածուական ատենախոսությունների համար սահմանված պահանջներին, իսկ հեղինակը լիովին արժանի է ԺԴ.00.03 – «Ներքին հիվանդություններ» մասնագիտությամբ բժշկական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի շնորհման:

ԵՊԲՀ ներքին հիվանդությունների (պուլմոնոլոգիա և նեֆրոլոգիա)
ամբիոնի վարիչ, բ.գ.դ., պրոֆեսոր Արմինե Միքայելի Մինասյան

05 դեկտեմբեր 2025թ.

Ստ. Մ. Մովսիսյանի արտաքին հանդիսանում եմ.
ԵՊՀ ֆիրմաբանության, բ.գ.դ., պրոֆ. Հայկ Մ. Գ. Հովհաննիսյան