ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԶԳԱՅԻՆ
ԱԿԱԴԵՄԻԱՅԻ ՄՈԼԵԿՈՒԼԱՅԻՆ ԿԵՆՍԱԲԱՆՈՒԹՅԱՆ ԻՆՍՏԻՏՈՒՏ

ՄԿՐՏՉՅԱՆ ՄԽԻԹԱՐ ՍԱՄՎԵԼԻ

ՄԵԹԱԲՈԼԻԿ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅՈՒՆԸ ԵՎ ԲՈՐԲՈՔԱՅԻՆ ՊԱՏԱՍԽԱՆԻ ՓՈԽԿԱՊԱԿՑՎԱԾՈՒԹՅՈՒՆԸ ՏԱՐԲԵՐ ԾՃԱՏԵՍԱԿՆԵՐՈՎ ՀԱՐՈՒՑՎԱԾ ՍԱԼՄՈՆԵԼՈԶԻ ԴԵՊՔՈՒՄ

ԱՏԵՆԱԽՈՍՈՒԹՅՈՒՆ

Գ.00.03 – “Մոլեկուլային և բջջային կենսաբանություն”
մասնագիտությամբ կենսաբանական գիտությունների թեկնածուի
գիտական աստիճանի հայցման համար

Գիտական ղեկավար՝

կենսաբանական գիտությունների թեկնածու

Ժ.Ա. Կծոյան

ԵՐԵՎԱՆ-2016

ԲՈՎԱՆԴԱԿՈՒԹՅՈՒՆ

ՀԱՊԱՎՈՒՄՆԵՐԻ ՑԱՆԿ 4

ՆԵՐԱԾՈՒԹՅՈՒՆ 5
ԳԼՈՒԽ 1: ԳՐԱԿԱՆ ԱԿՆԱՐԿ 10
1.1 Սալմոնելա և սալմոնելոզ 10
1.2 Տեր-միկրոբ փոխազդեցություն 19
1.2.1 Գաղութային ռեզիստենտության այլ մեխանիզմներ: 22
1.2.2 Միկրոբիոտա-ախտածին-սենսիբիլիզացիա 25
1.2.3 Միկրոբիոտա-մեթաբոլիտներ-բորբոքում 28
1.3 Սալմոնելա շճատեսակների գենետիկական հետերոգենությունը 33
ԳԼՈՒԽ 2: ՓՈՐՁԱՐԱՐԱԿԱՆ ՄԱՍ 41
2.1 Ուսումնասիրության սուբյեկտներ 41
2.2 Ուսումնասիրման օբյեկտ 42
2.3 Հետազոտության մեթոդներ 43
2.3.1 Կլինիկական բնութագրում 43
2.3.2 Կենսաքիմիական և շճաբանական բնութագրում 43
2.3.3 Միկրոբային համակեցությունների անալիզ 44
2.3.4 Միկրոբիոտայի մեթաբոլիկ ակտիվության որոշում 47
2.3.5 Ալերգիայի կենսացուցիչ իմունոգլոբուլին E-ի (IgE) որոշում 48
2.3.6 Ինտերլեյկինների կոնցենտրացիայի որոշում 49
2.3.7 Գենոտիպավորում 49
2.3.8 Վիճակագրական վերլուծություն 50
ԳԼՈՒԽ 3. ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ԱՐԴՅՈՒՆՔՆԵՐ 52
3.1 Աղիքային միկրոբիոտայի շեղումները տարբեր շճատեսակներով հարուցված սալմոնելոզի ժամանակ 52
Ընդհանրացում 3.1 61
3.2 Օրգանիզմի բորբոքային պատասխանը և սենսիբիլիզացիան տարբեր շճատեսակներով հարուցված սալմոնելոզի ժամանակ 63

3.2.1 Համակարգային IgE-ն *S.* Enteritidis և *S.* Typhimurium ինֆեկցիաների ժամանակ 64

3.2.2 IL17-ի և IgE-ի կոռելյացիան *S.* Enteritidis հարուցված հիվանդների մոտ..... 71

Ընդհանրացում 3.2..... 73

3.3 Միկրոբիոտայի կենսագործունեության հիմնական մեթաբոլիտների՝ ԿՇՃԹ-ների համակարգային կոնցենտրացիան սալմոնելոզի ժամանակ 74

3.3.1 Հիմնական ԿՇՃԹ-ների հարաբերությունները 80

Ընդհանրացում 3.3..... 84

3.4 Վիրուլենտության գեների սկրինինգ 85

Ընդհանրացում 3.4..... 92

ՎԵՐՋԱԲԱՆ..... 93

ԵԶՐԱԿԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ..... 99

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ 100

ՀԱՊԱՎՈՒՄՆԵՐԻ ՑԱՆԿ

IgE- իմունագլոբուլին E

IL-17 – ինտերլեյկին 17

IU – international unit

NTS - nontyphoidal *Salmonella*

Th – T helper

Treg – T regulator

ԿԾՃԹ- կարճ շղթայով ճարպաթթուներ

ԵԾՃԹ – երկար շղթայով ճարպաթթուներ

ՊՀ – պարբերական հիվանդություն

ԳԿ – գենոմային կղզի

ՊԾՌ – պոլիմերազային շղթայական ռեակցիա

ՆԵՐԱԾՈՒԹՅՈՒՆ

Խնդրի արդիականությունը: Աղիքային վարակները լուրջ խնդիր են հանդիսանում առողջության պահպանման գործում: Շատ երկրներում ամենատարածված աղիքային վարակը սալմոնելոզն է: Ոչ տիֆոիդ սալմոնելայի տարբեր շճատեսակներով հարուցված սալմոնելոզի խնդիրը պահպանում է իր արդիականությունը՝ կապված հիվանդացության բարձր մակարդակի հետ [Rabsch W et al., 2001]: Սալմոնելան սննդային ծագման հիվանդությունների հարուցման ամենատարածված պատճառն է:

Հիվանդության կլինիկական արտահայտման և անախտանիշ ձևերի բազմազանությունը, ինչպես նաև հարուցչի փոխանցման բազմատեսակությունը բարդացնում են խնդրի լուծումը:

Ամբողջ աշխարհում, այդ թվում և Հայաստանում, երկու ամենատարածված շճատեսակներն են հանդիսանում *Salmonella* enterica serovar Typhimurium (*S.* Typhimurium) և Salmonella enterica serovar Enteritidis (*S.* Enteritidis), որոնք առաջացնում են սուր գաստրոէնտերիտներ, ինչը մանկահասակ, տարեց և թույլ իմունիտետով հիվանդների մոտ բերում է հետագալուրջ հետևանքների [Hendriksen R. et al.,2011]: Չնայած Salmonella-ի տեսակները գենետիկորեն մոտ են, դրանք դրսևորում են բազմազանություն վիրուլենտության և հիվանդության արտահայտման առումով: Հիվանդության կլինիկական պատկերը կախված է սալմոնելայի շճատեսակից, դրա վիրուլենտությունից և ախտածնությունից, ինչպես նաև ախտածնի հանդեպ տիրոջ օրգանիզմի զգայունությունից՝ կապված մի շարք գործոնների հետ, ինչպիսիք են՝ իմունային կարգավիճակը, տարիքը, սննդակարգը և սթրեսը [Coburn B. et al; 2007]:

Սալմոնելան հանդիսանում է եզակի ախտածին, որն ունակ է շրջանցել իմունային հսկողությունը և երկար ժամանակ գոյատևել տիրոջ օրգանիզմում [Levine M. et al; 2012]:

Տեր-մանրէ հավասարակշռված փոխազդեցությունը ձևավորվել է համատեղ երկարատև զարգացման ընթացքում: Նորմոբիոտան առանցքային դեր է խաղում գաղութային կայունության հաստատման

և պատշաճ իմունային պատասխանի ձևավորման գործընթացում: Դիսբիոտիկ պայմաններում, սակայն, այս հավասարակշռությունը խախտվում է և հանգեցնում տեր-մանրէ ոչ նորմալ փոխազդեցությունների [Lerner A. et al; 2016]:

Վարակի ընթացքում սալմոնելան մակածում է ուժեղ հարբորբոքային պատասխան, որն ազդելով նորմալ աղիքային միկրոբիոտայի վրա սալմոնելային տալիս է մրցակցային առավելություն [Stecher B et al., 2007]: Օրգանիզմի ձերբազատումը սալմոնելային վարակից դեռ պատմության ավարտը չէ: Ներկայումս գերակշռում է կարծիք, որ փոքր տարիքում վնասակար ազդեցություն կրած միկրոբիոտան հետագայում կարող է պատճառ դառնալ այնպիսի քրոնիկ իմունային խախտումների, ինչպիսիք են ալերգիան և աուտոիմունային հիվանդությունները, ինչպես նաև բորբոքված աղիների ախտանիշի առաջացման լուրջ ռիսկի գործոն է հանդիսանում [Cremon C et al., 2014, Licciardi P. et al., 2010, Hawrelak J et al., 2004]:

Տիրոջ օրգանիզմի հոմեոստազի, ֆիզիոլոգիական ֆունկցիաների կարգավորման գործում վճռական դեր են խաղում աղիների միկրոբիոտայի մեթաբոլիտները:

Միկրոբիտայի կողմից արտադրված ԿՇՃԹ-ն կարող է օգտագործվել և տիրոջ կողմից, մակածելով պաշտպանական մեխանիզմները, և բակտերիաների կողմից՝ բարձրացնելով ներթափանցումը աղիքային էպիթելի մեջ [Winter S. et al; 2010]:

Այս ԿՇՃԹ-ները կարևոր սննդի աղբյուր են տեր օրգանիզմի և միկրոբիոտայի անդամների համար, միաժամանակ *S.* Typhimurium-ը ի պատասխան ԿՇՃԹ-ների կարգավորում է վիրուլենտության գեները [Ahmer B. et al; 2011]:

Վիրուլենտության լիարժեք դրսևորման համար սալմոնելան ներգրավում է բազմաթիվ գեներ՝ արտացոլելով տեր-մանրէ բարդ փոխազդեցությունները:

Էվոլյուցիայի ընթացքում սալմոնելայի տարբեր շճատեսակների գենոմում ավելացել են նոր գենետիկական տարրեր. ֆագեր, պրոֆագեր, գենոմային կղզիներ, տրանսպոզոններ և պլազմիդներ [Thomson et al., 2008; Jacobsen et al., 2011]:

Վիրուլենտության գործոնների մեծ մասը շարժուն տարրերի վրա են և կարող են ազատ փոխանցվել հորիզոնական ճանապարհով: Նոր տարրերը զգալիորեն նպաստում են դրանց ախտածնությանը տարբեր էկոլոգիական խորշերում և մեծ դեր են խաղում հիվանդության դրսևորման գործում:

Չնայած առկա մեծաքանակ ուսումնասիրություններին, անհրաժեշտ են նոր հետազոտություններ, որպեսզի բացահայտվեն գեների շարքը, որոնք առաջացնում են տարբեր իմունային պատասխաններ՝ հանգեցնելով հիվանդության տարբեր կլինիկական դրսևորումների:

Գենոմային անալիզի ժամանակակից մոլեկուլակենսաբանական և գենետիկական մեթոդների կիրառումը նպաստում է տեր-մանրէ բարդ փոխհարաբերությունների մեխանիզմների բացահայտմանը:

Հետազոտությունների մեծ մասն իրականացվել են *in vitro* և մկնային մոդելների վրա, մինչդեռ *in vivo* հետազոտությունները, ուղղված սալմոնելոզի ժամանակ միկրոբիոտա-տեր-ախտածին փոխկապվածության պարզաբանմանը, եզակի են:

Կատարված աշխատանքների մեծ մասը նվիրված է սալմոնելա ախտածնի դրսևորմանը, սակայն ներկայումս քիչ են աշխատանքներ՝ ուղղված տեր օրգանիզմի պատասխանին, ինչպես նաև տեր-ախտածին փոխհարաբերություններին:

Նպատակ: Աշխատանքի նպատակն է Հայաստանում շրջանառվող սալմոնելա շճատեսակների մոլեկուլա-գենետիկական բնութագրումը, սալմոնելոզի ժամանակ տեր-ախտածին փոխհարաբերությունների, մասնավորապես մարդու օրգանիզմում (*in vivo*) շճատեսակ կախյալ բորբոքային պատասխանի ազդեցության յուրահատկությունների ուսումնասիրությունը:

Աշխատանքի իրականացման համար դրվել են հետևյալ խնդիրները՝

1. Որոշել աղիքային միկրոբիոտայի շեղումները և գնահատել դիսբիոզի աստիճանը:

II. Բացահայտել շճատեսակ-յուրատիպ բորբոքման ուղիների առաջացրած հետևանքները տիրոջ օրգանիզմում, մասնավորապես ալերգիաների հանդեպ հակվածությունը:
III. Ուսումնասիրել բորբոքային պատասխանի ազդեցությունը տիրոջ օրգանիզմի մեթաբոլիզմի վրա:
IV. Բնութագրել հետազոտվող շճատեսակների գենետիկական առանձնահատկությունները:

Աշխատանքի գիտական արդիականությունը և կիրառական նշանակությունը: Ներկայիս աշխատանքը վկայում է, որ ոչ տիֆոիդ սալմոնելայով վարակման դեպքում օրգանիզմի բորբոքային պատասխանի զարգացման ժամանակ ախտածնի շճատեսակն ունի առանցքային դեր: Աշխատանքում *in vivo* կլինիկական նյութի օգտագործմամբ ուսումնասիրվել է Հայաստանում շրջանառվող սալմոնելա շճատեսակով վարակման դեպքում տիրոջ օրգանիզմի բորբոքային պատասխանի հետևանքները և յուրահատկությունները:

Մասնավորապես, մեր կողմից ցույց է տրվել, որ.

1. Սալմոնելայով հարուցված բորբոքային պատասխանը և դրա հետագա ազդեցությունը մարդու օրգանիզմի վրա շճատեսակ-յուրատիպ է:
2. Հայաստանում տարածված *S.* Enteritidis շճատեսակը հանգեցնում է օրգանիզմի սենսիբիլիզացմանը:
3. *S.* Enteritidis-ով հարուցված վարակի ժամանակ IL-17-ը հանդիսանում է օրգանիզմի սենսիբիլիզացման խթանող գործոն:
4. Սալմոնելայով հարուցված դիսբիոտիկ պայմաններում համակարգային ԿՇՃԹ-ների մակարդակը անկանխատեսելիորեն բարձր է:

Աշխատանքում փորձ է արվել որոշել ԿՇՃԹ-ների համակարգային կոնցենտրացիան տարբեր ախտաբանական պայմաններում, ինչպիսիք են՝ ստամոքսաղիքային վարակները և աուտոբորբոքային հիվանդությունները: Առաջ է քաշվել հիպոթեզ, համաձայն որի բորբոքումը ճնշում է օրգանիզմում միկրոբային մեթաբոլիտների մեթաբոլիզմը, որի հետևանքով առկա է

համակարգային ԿԾՃԹ-ների բարձր մակարդակ երկու՝ բնույթով տարբեր ախտաբանական պայմաններում:

Ստացված տվյալները կարող են զգալի ներդրում ունենալ բորբոքման տարբեր մեխանիզմների դեպքում հիվանդության ելքի, ինչպես նաև վարակների ժամանակ ալերգիաների նկատմամբ հակվածության պարզաբանման գործում: Հարկ է նշել նաև, որ աշխատանքի արդյունքների հիման վրա հնարավոր է բացահայտել ալերգիկ հիվանդությունների ռիսկի խմբեր:

Աշխատանքը նախադրյալներ է ստեղծում Հայաստանում շրջանառվող սալմոնելաների մոլեկուլահամաճարակաբանական քարտեզի մշակման համար, ինչը կօգնի սալմոնելոզների կանխարգելման և բուժման այլընտրանքային ռազմավարության նախագծմանը՝ կախված շճատեսակային յուրատիպությունից:

Ատենախոսության փորձարկումը: Աշխատանքի հիմնական դրույթները ներկայացվել են գիտաժողովներում և զեկուցվել ՀՀ ԳԱԱ Մոլեկուլային կենսաբանության ինստիտուտի գիտական խորհրդի նիստում՝ 2016թ.-ի ապրիլի 18-ին:

Հրատարակած գիտական աշխատանքները: Ատենախոսության աշխատանքի թեմայով հրատարակվել է 3 գիտական հոդված և երկու թեզիս:

Ատենախոսության ծավալը և կառուցվածքը: Աշխատանքը շարադրված է 115 էջի վրա, պարունակում է 5 աղյուսակ, 14 նկար: Գրականության ցանկը ներառում է անգլերեն և ռուսերեն լեզուներով 176 անվանում: Ատենախոսությունը բաղկացած է հապավումների ցանկից, ներածությունից, գրական ակնարկից, փորձարարական մասից, հետազոտության արդյունքներից, ամփոփումից, եզրակացություններից և գրականության ցանկից:

ԳԼՈՒԽ 1: ԳՐԱԿԱՆ ԱԿՆԱՐԿ

1.1 ՍԱԼՄՈՆԵԼԱ և ՍԱԼՄՈՆԵԼՈԶ

Աղիքային վարակները կարևոր խնդիր են առողջության պահպանման համար: Շատ երկրներում առավել տարածված աղիքային վարակը սալմոնելոզն է, որն առաջանում է ոչ տիֆոիդ սալմոնելայի մի շարք շճատեսակներով վարակման հետևանքով: Սալմոնելային վարակներն առ այսօր մարտահրավեր են մնում ինֆեկցիոն կենսաբանության համար և պահպանում են իրենց արդիականությունը: Խնդրի լուծման բարդությունը կապված է հիվանդության կլինիկական արտահայտման մեծ բազմազանության, վարակի անախտանիշ ձևերի, ինչպես նաև հիվանդության հարուցչի փոխանցման բազմատեսակության հետ [Rabsch W et al; 2001]:

Սալմոնելաները գրամ բացասական ֆակուլտատիվ անաէրոբ մանրէներ են, որոնք ունեն ցուպիկի ձև, երկարությունը՝ 1-7 մկմ, լայնությունը՝ 0.3-0.7: Սպոր չեն առաջացնում, ունեն միկրոկապսուլ, մեծ մասը շարժունակ է շնորհիվ պերիտրիխյալ մտրակների, խմորում են ածխաջրեր և սպիրտներ: Ֆերմենտացիայի արգասիքներ կարող են հանդիսանալ ինչպես թթուներ, այնպես էլ գազային միացություններ [Popoff M. et al; 2000]:

Ժամանակակից դասակարգմամբ սալմոնելաները բաժանվում են 2 տեսակի՝ *Salmonella* Bongori և *Salmonella* Enterica: *S.* Enterica տեսակը իր մեջ ներառում է 6 ենթատեսակ, որոնք ԴՆԹ-ԴՆԹ հիբրիդիզացիայի կամ կենսաքիմիական հատկությունների միջոցով տարբերակվում են ավելի քան 2500 շճատեսակների: Վերջիններս դասակարգվում են O- (մակերևութային հակածին), H- (մտրակային) և Vi -(կապսուլային պոլիսախարիդ) հակածինների միջոցով: Հակածինների յուրատեսակությունը կախված է լիպոպոլիսախարիդի կողային օլիգոսախարիդային մոլեկուլի շղթայի կառուցվածքից [Nataro J. et al, 2007, Parry C. et al, 2004]:

Հայտնի են *S.* Entrica տեսակի ավելի քան 1500 ոչ տիֆոիդ շճատեսակ (nontyphoidal *Salmonella* - NTS), առավել տարածվածներն են *S.* Enteritidis, *S.* Typhimurium և *S.* Heidelberg: Դրանք փոխանցվում են

անմիջականորեն մարդկանց կամ կենդանիների միջոցով: NTS-երը տարածված են ամբողջ աշխարհով, ինչպես վայրի, այնպես էլ ընտանի կենդանիների մոտ [Information for Clinicians OAHPP]:

Ծճատեսակները միմյանցից բաժանվում են մի շարք հատկանիշներով, որոնց թվում են կենսաքիմիական հատկությունները, հակածնային ռեպերտուարը և ամենակարևորը՝ օրգանիզմները, որոնք զգայուն են այդ շճատեսակի հանդեպ [Nataro J. et al, 2007, Parry C. et al, 2004]:

Ծճատեսակ-տեր յուրատեսակությունը կամ շճատեսակ-տեր հարմարողականությունը վերաբերվում է սալմոնելայի շճատեսակների ունակությանը վարակելու որոշ տեսակի տեր օրգանիզմներ և առաջացնել համապատասխան կլինիկական պատկեր [Levine M. et al, 2012]: Այս ընտրողականությունը կախված է մի շարք գործոններից, ինչպիսիք են վիրուլենտությունը և այլ միկրոբային բնութագրիչներ, որոնք թույլ են տալիս շճատեսակին հարմարվել յուրատեսակ տեր օրգանիզմի ներքին միջավայրին: Հետազոտությունները ցույց են տալիս, որ մեխանիզմները, որոնք շճատեսակին դարձնում են վիրուլենտ մի օրգանիզմի համար կարող են դրան դարձնել պակաս վիրուլենտ կամ ընդհանրապես ավիրուլենտ մյուսի համար [Stecher B. et al, 2008]: Ըստ տեր օրգանիզմին վարակելու ունակության *Salmonella* enterica ենթատեսակները բաժանվում են երեք խմբի. սահմանափակված՝ ունակ է վարակել մի քանի օրգանիզմ, ադապտացվող՝ ունակ է հարմարվել տեր օրգանիզմների ավելի լայն շարքի և անսահմանափակ՝ վիրուլենտ է տեր օրգանիզմների լայն շարքի համար: Վերջին խմբին են պատկանում *Salmonella* Enteritidis-ը և *Salmonella* Typhimurium-ը, որոնք համարվում են ոչ տիֆոիդ սալմոնելաների ամենատարածված շճատեսակները [V. Singh; 2013]:

S. Typhimurium շճատեսակի գենոմի մեջ հայտնաբերվում են փոփոխություններ, որոնք հիմնականում ներկայացվում են պրոֆագերով: Ցույց է տրված նաև ֆենոտիպային փոփոխություններ *S.* Typhimurium մոտ, որոնցից որոշներն ունեն տեր օրգանիզմին հարմարվելու բարձր աստիճան [Rabsch W et al., 2001, Litrup E. et al, 2010]:

Ծճատեսակի մեջ փոփոխականությունը պայմանավորված է նաև *S.* Typhimurium պլազմիդով, հիմնականում վիրուլենտության պլազմիդով, որն ավելի հաճախ հայտնաբերվում է արյունից անջատված շտամերում: Հավանաբար մեծ է պլազմիդի դերը աղիներում վարակիչ շտամի տարածման գործում [Litrup E. et al, 2010, Fierer J et al, 2001]:

Հաստատված է, որ *Salmonella* շճատեսակների բոլոր շտամերը հետերոգեն են ըստ պլազմիդային սպեկտրի և բնութագրվում են զգալի քանակության պլազմիդատեսակային հարուցիչներով:

S. Enterica-ի վիրուլենտությունը դրան թույլ է տալիս գոյատևել և աճել բջիջներում և հյուսվածքներում:

Սալմոնելան եզակի ախտածին է, որն ունակ է շրջանցել տիրոջ իմունային վերահսկման մեխանիզմները և երկար գոյատևել տիրոջ օրգանիզմում:

Սալմոնելայի որոշ տեսակներ ունակ են ներթափանցել աղիքի էպիթելի մեջ և առաջացնել վարակման նոր օջախներ: Սալմոնելաների ախտածնության հիմնական գործոններից են խոլերանման, լիպոպոլիսախարիդային բնույթ ունեցող էնտերոտոքսինը և էնդոտոքսինը: Սալմոնելայի էնտերոտոքսինը վիրուլենտության գործոն է, որն ունի լայն տարածում NTS շճատեսակներում [Begum R. et al; 2011]: Վերջիններիս վիրուլենտությունն ապահովող գեների մի մասը հայտնաբերված է վիրուլենտ պլազմիդների կազմում, որոնք տարածված են մի շարք *Salmonella* շճատեսակների մեջ, այնուամենայնիվ, դրանց մեծամասնությունը գտնվում է սալմոնելաների ախտածնության կղզիներում (SPIs) [Heithoff D et al, 2008]: Վիրուլենտության գեները, որոնք պատասխանատու են սալմոնելայի ներխուժման, գոյատևման և աղիներից դուրս տարածման համար, գտնվում են SPIs-ում, որոնք հանդիսանում են խոշոր շարժունակ գենետիկական տարրեր և կարող են ձեռք բերվել հորիզոնական փոխանցման մեխանիզմով: Որոշ SPIs-ը գտնվում են բոլոր *Salmonella* տեսակների մոտ, իսկ որոշները հատուկ են որոշակի շճատեսակներին: Վիրուլենտության գեները, որոնք ներգրավված են վարակի աղիքային փուլում, տեղայնացված են SPI-1 և SPI-2, իսկ մնացած SPIs անհրաժեշտ են տեր օրգանիզմի բջջի

ներսում գոյատևման, ֆիմբրիաների էքսպրեսիայի, մագնեզիումի և երկաթի կլանման, հակաբիոտիկակայունության և համակարգային վարակի զարգացման համար [Sırıken B, 2013]: Թեև զգալի առաջընթաց է տեղի ունեցել հասկանալու, թե ինչպես են *Salmonella* վիրուլենտության գործոններից մի քանիսը փոխազդում տիրոջ բջիջների հետ, սակայն բազմաթիվ յուրատիպ ֆունկցիաներ, որոնք կոդավորվում կամ կարգավորվում են SPI-1 և SPI-2 կողմից դեռ լիովին հասկանալի չեն:

S. Typhimurium-ը և *S.* Enteritidis-ը ունեն մի շարք գեներ, որոնք ընդհանուր են այդ երկու շճատեսակների համար, վերջինս, այնուամենայնիվ, կիրառում է մի շարք լրացուցիչ գեներ, որոնք բացակայում են առաջին շճատեսակի մոտ, ինչպիսիք են. ռեստրիկցիայի/մոդիֆիկացիայի I տիպի համակարգը, ֆիմբրիալ օպերոնը, ենթադրվող ախտածին կղզին [Silva C. et al, 2012]: Մի շարք այլ վիրուլենտության գեներ, որոնք էական են կայուն վարակի և մեկից մյուսը փոխանցման հարցում, մնում են անհայտ:

Սալմոնելան բնակվում է մարդկանց և մի շարք կենդանիների օրգանիզմում, ինչպես նաև շրջակա միջավայրում՝ իրենից ներկայացնելով ֆակուլտատիվ ախտածին [Dandekar T et al; 2015]:

Մարդու սալմոնելոզի հիմնական ռեզերվուար են հանդիսանում ընտանի կենդանիները (հավերը, խոզերը, ոչխարները և խոշոր եղջերավոր անասունները) [Stevens M et al; 2009]: Գտնվելով կենդանիների օրգանիզմում սալմոնելաները կարող են կլինիկական նշաններ չառաջացնել: Այդ կենդանիները բնութագրվում են սալմոնելայի անախտանիշ կրմամբ և տարածմամբ: Հիվանդության փոխանցումը մարդուն իրականացվում է պերօրալ՝ մսի, կաթի ձվերի և այլ մթերքների միջոցով, հիմնականում ոչ բավարար չափով մշակելու կամ ոչ պատշաճ պայմաններում պահպանելու պատճառով:

Սալմոնելայի ոչ տիֆոիդ շճատեսակները հիմնականում առաջացնում են ինքնասահմանափակվող գաստրոէնտերիտ [Zhang S et al; 2003]: Վարակի “դարպաս” է հանդիսանում ուղիղ աղիքը, որտեղ իրականացվում է հարուցչի գաղութացումը և աղիքների էպիթելի մեջ արմատավորումը: Դեպքերի մեծամասնությամբ վարակային

գործընթացը սահմանափակվում է միայն մոտակա հյուսվածքների մեջ գաղութացման և ներթափանցման փուլով, ինչը հանգեցնում է հիվանդության ստամոքսաղիքային ձևի զարգացմանը: Վարակված բջիջների քանակությունը, հետևաբար և մանրէի աճի արագությունը կախված է տեր-ախտածին փոխհարաբերություններից: *S.* Enterica-ի աճը հյուսվածքներում բերում է չվարակված բջիջներում դրա տարածմանը և դեպի նոր օջախներ միկրոօրգանիզմների անցմանը, ինչը հանգեցնում է ախտաբանական խախտումների [Kankwatira A. et al, 2004]: Այսպիսով, մանրէները աճելով օրգաններում, վարակի առանձին օջախներում, դուրս գալով տարածվում են, ինչը կարող է հանգեցնել տեղային իմունային պատասխանի սրացմանը, որն աստիճանաբար զարգանում է վարակի ամեն փուլում [Hohmann E., 2001]:

Սալմոնելոզի կլինիկական ընթացքը, որպես կանոն, ունենում է սուր սկիզբ. աղիների բորբոքման հետուղեկցվող որովայնային ցավեր, փորլուծություն, սրտխառնոց, երբեմն փսխում:

Հիվանդության կլինիկական պատկերը կախված է տիրոջ առանձնահատկություններից, իմունային կարգավիճակից, *Salmonella* շճատեսակից և որոշ շճատեսակների ու տիրոջ փոխգործակցության յուրահատկություններից, սակայն այդ բարդ փոխազդեցությունների ոչ բոլոր մանրամասներն են լիովին հասկանալի:

Սալմոնելոզը հիմնականում հանդիպում է մինչև 2 տարեկան երեխաների մոտ, որի ժամանակ վարակն անցնում է կենցաղային ճանապարհով սովորաբար տարվա ցուրտ շրջանում: Առավել զգայուն են 1 տարեկանից փոքր երեխաները, ինչպես նաև 60 տարեկանից բարձր մարդիկ, ում մոտ հիվանդությունն ընթանում է առավել ծանր բարդացումներով: Նշված դեպքերում նկատվում է հիվանդության ավելի դժվար անցում, գեներալիզացված ձևի առաջացման ավելի մեծ հաճախականություն և մանրէների երկրարատև արտազատություն: Պետք է նշել, որ վարակի բուժման ժամանակ, բոլոր բարդությունների հետ մեկտեղ, դրանք թողնում են անբարենպաստ հետևանքներ օրգանիզմի վրա, հատկապես փոքր հասակում [Licciardi P. et al; 2010]:

Որոշ դեպքերում՝ հատկապես փոքր երեխաների և տարեց մարդկանց մոտ առաջանում է ջրազրկում, որը կարող է դառնալ կյանքի համար վտանգավոր:

Հեղուկի կորստի հետ միասին սալմոնելոզի ժամանակ զարգանում է ներանոթային տարածուն մակարդման համախտանիշ, որն արյան մակարդման համակարգի վրա էնդոտոքսինի ազդեցության հետևանք է: Հիվանդությունը կարող է զուգակցվել անոթների տոնուսի իջեցմամբ և ջերմակարգավորման խանգարմամբ: Սալմոնելոզի դրսևորումների երկարատևությունը կախված է հիվանդության ծանրության աստիճանից:

Չնայած այն հանգամանքին, որ *S.* Enteritidis և *S.* Typhimurium շճատեսակները գենետիկորեն մոտ են, դրանք տարբերակվում են տիրոջ նկատմամբ որոշակի առանձնահատկություններով՝ ախտածնությամբ և հիվանդության դրսևորումներով [Coburn B. et al; 2007]:

Հիվանդությունների վերահսկման և կանխարգելման կենտրոնի (ՀՎԿԿ) կենսաահաբեկչության գործոնների/հիվանդությունների ցուցակում սալմոնելան նշված է B կարգում: Երկրորդ կարգի գործոնները (B կարգ) դա "... չափավոր հեշտ տարածվող, չափավոր հիվանդացություն և ցածր մահացություն առաջացնող գործոններն են, որոնք պահանջում են ՀՎԿԿ-ի յուրատեսակ ախտորոշիչ կարողություն և հիվանդության ուժեղացված ուսումնասիրություն": Չնայած B կարգին դասվելուն, սալմոնելան դեռևս իրենից վտանգ է ներկայացնում, քանի որ առկա են հակամիկրոբային կայունության և վիրուլենտ ֆենոտիպերի առաջացման ակնհայտ միտումներ [http://www.bt.cdc.gov/agent/agentlist-category.asp.]:

Հաշվարկված է, որ տարեկան գրանցվում է 93.8 մլն սալմոնելայով վարակման դեպք, որոնցից 155000-ը՝ մահվան ելքով [Majowicz S et al; 2010]:

ՀՎԿԿ-ն հաշվարկել է, որ ամեն տարի սալմոնելան հանգեցնում է 1.2 մլն հիվանդացության դեպքերի ԱՄՆ-ում, 23.000 հոսպիտալիզացիայով և 450 մահվան ելքերով [http://www.cdc.gov/*Salmonella*/]:

Համաձայն “Սննդի անվտանգության Եվրոպական գործակալության (ՍԱԵԳ)” և “Հիվանդությունների վերահսկման և կանխարգելման Եվրոպական կենտրոնի (ՀՎԿԵԿ)” վերջին հաշվետվությունների, սալմոնելոզի հաստատված դեպքերը Եվրոպայում դեռևս մնում են մեծաքանակ՝ ընդհանուր թվով 91.043 դեպք միայն 2012-ին [The European Union Summary Report]:

Ընդհանուր 93.8 մլն գաստրոէնտերիտներից 80.3 մլն-ը սննդային ծագման են [Majowicz S et al; 2010], հետևաբար, սալմոնելային վարակների հիմնական աղբյուրը մարդու սննդային շղթան է:

Սալմոնելոզով հիվանդությունների 80%-ը անհատական դեպքերն են և միայն 20%-ն են բաժին ընկնում բռնկումներին:

Սալմոնելայով հարուցված վարակների խնդիրը կարող է խորանալ կլիմայի փոփոխության հետ կապված: Եվրոպական երկրներում երկարաժամկետ հետազոտությունները ցույց են տվել գծային կապ՝ գրանցված սալմոնելոզների և շրջակա միջավայրի ջերմաստիճանի միջև, սահմանային 6˚C-ից բարձր դեպքերում: Նմանատիպ միտումներ են նկատվում նաև Ավստրալիայում և Կանադայում: Կանխատեսվում է, որ կլիմայի փոփոխությունները հանգեցնելու են սալմոնելայի և այլ սննդային ծագման վարակների աճի, հետևաբար, կանխարգելման միջոցները, ներառյալ սալմոնելային վարակների հանդեպ վերահսկման միջոցները խիստ անհրաժեշտեն [Kovats, S et al; 2004, D’Souza, R. et al; 2004, Fleury, M et al; 2006]:

Ուշադրության է արժանի այն փաստը, որ ԱՄՆ-ում և Եվրոպայում սալմոնելոզը հիմնականում ներկայացված է ինքնասահմանափակվող գաստրոէնտերիտներով [Hohmann E; 2001], մինչդեռ Աֆրիկայում այն մեծամասամբ ինվազիվ է և հաճախ հանգեցնում է արյան վարակման [Reddy E et al; 2010]:

Բակտերեմիայով դեպքերի կանխատեսումներն անբարենպաստ են, քանի որ մահացության մակարդակը կարող է հասնել 20-25%-ի [Feasey N et al; 2012]:

Սալմոնելոզի բռնկումներից բացի ահագնացող վտանգ է հանդիսանում հակաբիոտիկակայունության գեների տարածումը:

Մեծաքանակ տվյալները բացահայտել են, որ հակաբիոտիկակայուն մանրէները հիմնականում հայտնաբերվում են

այն կենդանիների մոտ, որոնց սննդում օգտագործվել են ոչ թերապևտիկ հակաբիոտիկներ: Հետևաբար, խնդիրը չի սահմանափակվում սննդային շղթայի կենդանիների միջոցով սալմոնելոզի բռնկումների դեպքերով, առավել անհանգստացնող է կայունության տարածումը, որը կարող է իրականանալ ինչպես ուղղակի՝ կենդանուց կենդանի կամ մարդ, այնպես էլ անուղղակի՝ սննդի և ջրի միջոցով [Marshall B et al; 2011, Fey P. et al; 2000]:

Բազմակայուն սալմոնելաների տարածումը սահմանափակում է թերապևտիկ հնարավորությունները և մեծ վտանգ է ներկայացնում հանրային առողջության:

Սալմոնելայի էվոլյուցիայի մեկ այլ անհանգստացնող խնդիր է հանդիսանում հավելյալ վիրուլենտության պոտենցիալի ձեռքբերումը: Մեխանիզմներից մեկը pUO-StVR2 պլազմիդն է, որը թույլ է տալիս զուգակցել մի շարք հակաբիոտիկակայունության և վիրուլենտության գեներ՝ հանգեցնելով ավելի լուրջ և բարդ բուժվող վարակման [Guerra B et al; 2002, Herrero A et al; 2006, Herrero A et al; 2008, Herrero A et al; 2009, Chu C et al; 2006]: Այլ մեխանիզմ է հանդիսանում վիրուլենտության պոտենցիալի բարձրացումը տաքսոնոմիկ հեռու ախտածնից համապատասխան գեների հավաքումը հորիզոնական փոխանցման միջոցով: Օրինակ, Yersinia-ի ախտածնության կղզին առկա է թռչունների *Salmonella* enterica ենթատեսակներում [Petermann et al; 2008]: Վիրուլենտության գեների հավաքումը կենսաահաբեկչության A կարգի Y. pestis-ից կարող է նպաստել առավել լուրջ հիվանդության առաջացմանը:

Հարկ է նշել, որ սալմոնելոզի ուսումնասիրությանը նվիրված աշխատանքների մեծամասնությունը կատարված է հիվանդության սուր ընթացքի ժամանակ, մինչդեռ հետագա ժամանակահատվածում համակարգային հետազոտությունները սակավաթիվ են: Հիվանդները կարող են արտազատել հարուցիչը կլինիկական հիվանդության ընթացքում կամ սալմոնելոզից հետո, եթե նրանք դառնում են մանրէակիր: Ախտածնից մաքրումը բերում է երկարատև “անախտանիշ” արտազատման, որը փոխանցման ռիսկի նշանակալի գործոն է [Greig J et al; 2007]: Մանրէակրման բացահայտումն անհրաժեշտ է հարուցչի տարածման կանխարգելման նպատակով:

Սուր *Salmonella* վարակն հաճախ հետևում է առողջացող կարգավիճակ [Buchwald D. et al; 1984]: Բազմաթիվ գործոններ, այդ թվում ախտածնի բնութագիրը, տիրոջ և շրջակա միջավայրի գործոնները ներգրավված են այս գործընթացի մեջ [Levine M et al; 2012]: Առողջացող կարգավիճակը խիստ անհրաժեշտ է ուսումնասիրել, քանի որ ինչպես և քրոնիկ հիվանդները և անախտանիշ մարդակիրները կարող են հանդիսանալ որպես ախտածնի տարածող: Սակայն, հայտնի է, որ *Salmonella* կրողները շատ քիչ դեպքերում են հանդիսանում հետագայում ոչ-տիֆոիդ գաստրիենտերիտների խոշոր բռնկումների պատճառ: Այնուամենայնիվ, կրողները կարող են հանդիսանալ ավելի մեծ ռիսկի գործոն հիվանդության փոխանցման համար, քան սուր կլինիկական դեպքերը, քանի որ նրանք անտեղյակ են վարակից շփման ընթացքում և իրենց ակտիվությունը չի սահմանափակվում հիվանդությամբ: Ավելին, առողջացող կարգավիճակում գտնվող անձիք կարող են հանդիսանալ որպես ռիսկի խումբ, քանի որ երկարատև բորբոքման նախատրամադրվածությունը կարող է նպաստել այլ հիվանդությունների զարգացմանը (գաստրոենտերիտներ, աուտոիմուն, ալերգիկ, և այլն):

Այսպիսով, սալմոնելայի և վարակված տիրոջ միջև բարդ փոխազդեցությունները դեռևս լիարժեք բացահայտված չեն և հանդիսանում են ինտենսիվ հետազոտությունների սուբյեկտ:

Չնայած վերջին տարիների մեծաքանակ բացահայտումներին, ավելի շատ գենոմային տեղեկություն է հարկավոր, որպեսզի բացահայտվի գեների շարքը, որոնք հանգեցնում են տարբեր իմունային պատասխանի և, որպես հետևանք, հիվանդության տարբեր կլինիկական ելքերի:

Վիրուլենտության և ինվազիվության մեխանիզմների բացահայտմանն ուղղված խորացված աշխատանքներն անհրաժեշտեն, քանի որ այդ մեխանիզմները կարող են լինել ավելի մեծաքանակ, քան սպասվում էր, ինչպես նաև տարբերվել կախված սալմոնելաների աշխարհագրական տեղաբաշխումից և բնակլիմայական պայմաններից:

1.2 ՏԵՐ-ՄԻԿՐՈԲ ՓՈԽԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆ

Նորմալ միկրոֆլորան դիտարկվում է որպես ինքնուրույն էքստրակորպորալ օրգան՝ որոշակի անատոմիական կառուցվածքով: Այն իրականացնում է պաշտպանական, իմունոգեն, մետաբոլիկ, վիտամին առաջացնող, դետոքսիկացիոն կարգավորիչ և այլ ֆունկցիաներ [Vaishampayan P. et al.; 2010, Stecher B et al; 2007]: Դրա քանակական և որակական պարունակությունը կարգավորվում է բիոցենոզի տարբեր ներկայացուցիչների անտագոնիստական և սիներգիական փոխհարաբերություններով:

Նորմալ միկրոֆլորան հանդիսանում է առաջնային մեթաբոլիկ օրգան, որը ներգրավված է բնական և օտարածին, օգտակար և պոտենցիալ վնասակար գործոնների աբսորբցիայի, ձևափոխման և տեղափոխման մեջ: Որոշ դեպքերում այդ միացությունները ուղղակիորեն կամ անուղղակիորեն ազդում են կենսաթաղանթի ձևավորման և գործունեության վրա: Եթե նման ազդեցությունն իր հաճախականությամբ գերակշռում է էկոլոգիական համակարգի կոմպենսատոր հնարավորությունները, ապա առաջանում են միկրոէկոլոգիական դիսբիոտիկ խախտումներ, որոնք հաճախ արձակման մեխանիզմ են հանդիսանում տարբեր ախտաբանական վիճակների զարգացման, այնուհետև պահպանման համար [Littman D. et al; 2011]:

Ախտածնից ազատվելու գործում միկրոբիոտան վճռական դեր է խաղում: Համաձայն Blaser և ուրիշների, միկրոբիոտայի տևական առկայությունը բերում է տեր-միկրոբ փոխհարաբերությունների հավասարակշռությանը, որն անհրաժեշտություն է, սակայն երկարատև ժամանակի ընթացքում այն միշտ չէ, որ կայուն է [Blaser M et al; 2007]: Պարզ է, որ միկրոբիոտայի բացակայությունը կամ խախտումը (հակաբիոտիկներով բուժումը, աղիների բորբոքումը և այլն) արմատապես բարձրացնում է վարակման ռիսկը [Stecher B. et al; 2008] [Backhed F et al; 2005]:

Նորմալ միկրոբային կազմի խանգարման ժամանակ առաջանում է դիսբակտերիոզ:

Դիսբակտերիոզը (դիսբիոզ) դա մարդու նորմալ միկրոֆլորայի ցանկացած տեսակի քանակական և որակական փոփոխությունն է, որը հատուկ է տվյալ բիոտոպին: Դիսբիոզն առաջանում է մակրո կամ միկրոօրգանիզմի վրա անբարենպաստ պայմանների ներգործության պատճառով: Դիսբակտերիոզի առաջացման պատճառ կարող են հանդիսանալ հակաբիոտիկները, քիմիոթերապիան, ծանր վարակները, ծանր սոմատիկ հիվանդությունները, հորմոնային թերապիան, ճառագայթային ազդեցությունը, տոքսիկ գործոնները, վիտամինների դեֆիցիտը [Каширская Н.; 2000]:

Ստամոքս-աղիքային տրակտում դիսբիոտիկ խանգարումները դրսևորվում են աէրոբ և անաէրոբ մանրէների քանակական, տեսակային և շտամային կազմի, բնակեցման միջավայրի, ինչպես նաև առաջացող մեթաբոլիտների քանակական և սպեկտրալ փոփոխությամբ [Zoetendal E et al; 2008]:

Միկրոէկոլոգիական «խոտանները» հանդիսանում են մարդու մի շարք ախտաբանական ձևերի և կլինիկական ախտանիշների ախտածնային գործոններից մեկը: Հայտնի է, որ օգտակար մանրէների քանակի փոքրացումը հանգեցնում է ոչ միայն իմունոլոգիական հավասարակշռության խախտմանը աղիներում, այլ նաև հանդիսանում է իմունային հոմեոստազի խախտման գործոն [Littman D et al; 2011]:

Սալմոնելոզին նախորդող դիսբակտերիոզը ստեղծում է բարենպաստ պայմաններ, որի արդյունքում տեղի է ունենում աղիների ավելի խոր ախտահարում: Աղիքային վարակի ժամանակ զարգացող դիսբակտերիոզն ավելի է ծանրացնում հիվանդությունը և նպաստում է պրոցեսի ձգձգվող ընթացքին ու քրոնիզացմանը, համառ դիարեայի ձևավորմանը, նվազեցնում է կիրառվող բուժման արդյունավետությունը և հիմք է ծառայում բազմաթիվ քրոնիկական հիվանդությունների զարգացման համար: Սալմոնելոզի դեպքում աղիների բիոցենոզի ուսումնասիրությունն անհրաժեշտ է աղիների միկրոֆլորայի խախտման աստիճանի որոշման և արդյունավետ բուժման ընտրության համար:

Հաստատված է, որ աղիքային միկրոբիոտան առանցքային դեր է խաղում իմունային համակարգի զարգացման համար [Cerf-Bensussan et al; 2010], կան նաև փաստեր, որ իմունային համակարգն էլ, իր հերթին,

ազդում է աղիքային միկրոբիոտայի կառուցվածքաֆունկցիոնալ կազմության վրա [Khachatryan et al., 2008, Manukyan et al., 2008b]:

Տիրոջ իմունային համակարգը, բարձր խտությամբ և բազմազանությամբ օժտված բակտերիալ պոպուլյացիայով հանդերձ (միկրոբիոտան՝ 500 տարբեր տեսակներ), ի սկզբանե առանցքային դեր է խաղում աղիների լուսանցքում ախտածնի աճի ճնշման մեջ [Backhed F et al; 2005, Ivanov I et al; 2009]: Աղիքային միկրոբիոտայի և իմունային համակարգի միջև բարդ փոխհարաբերությունները կարևոր հետևանքներ ունեն բորբոքային հիվանդությունների զարգացման գործում՝ ներառյալ աուտոիմունային հիվանդությունները և ալերգիան: Յուրատեսակ մեխանիզմները, որոնցով աղիքային կոմենսալները հանգեցնում են տարբեր տեսակների իմունային պատասխանների զարգացմանը, դեռ նոր են սկսում բացահայտել [Licciardi et al., 2010]:

Տեր օրգանիզմը և բակտերիան միլիոնավոր տարիների զուգահեռ զարգացում են անցել, որի ընթացքում ախտածին բակտերիաները ձևափոխել են իրենց վիրուլենտության մեխանիզմները, որպեսզի հարմարվեն տեր օրգանիզմի պաշտպանական համակարգին [Beceiro A et al; 2013]:

Վերջերս նոր գաղափար է ձևավորվել վարակային հիվանդությունների պարզաբանման մեջ՝ բորբոքումը ոչ միշտ է վնասակար ախտածնի համար: Սկզբնավորելով տիրոջ իմունային պաշտպանությունը կարող է շեղվել ախտածնի և պաշտպանիչ միկրոբիոտայի միջև հավասարակշռությունը հօգուտ ախտածնի [Stecher B et al; 2007]: Ցույց է տրված, որ վայրի տեսակի *S.* Typhimurium-ը կարող է մակածել բորբոքային իմունային պատասխան և օգտագործել այն իր նպատակներով՝ ներառյալ գաղութային կայունության շրջանցումը: Բացի այդ, սալմոնելայի հարուցած բորբոքումը հանգեցնում է խախտված միկրոբիոտայի, որը նույնպես կարող է նպաստել ախտածնի աճին [Barman et al; 2008]:

1.2.1 Գաղութային ռեզիստենտության այլ մեխանիզմներ:

Աղիքային տրակտի կոմենսալ միկրոբիոտան հանդիսանում է մարդու առողջության հիմքը՝ ձևավորելով գաղութային կայունությունը:

Նորմալ ֆիզիոլոգիական պայմաններում առողջ տիրոջ մոտ աղիների պաշտպանական համակարգը գործի է դնում մի շարք պաշտպանիչ պատնեշներ մանրէները հսկողության տակ պահելու համար [Van den Abbeele P et al; 2011]: Ի լրումն նախկինում քննարկված մեխանիզմների, լորձային մակերեսների պաշտպանական մեխանիզմների ցանցը ընդգրկում է մի շարք կարգավորիչ ազդակներ, ներառյալ ցիտոկինները՝ նորմալ պայմաններում բորբոքման կառավարվող վիճակի պահպանման համար: Սալմոնելայի նման ինվազիվ ախտածինների դեպքում ցիտոկինները կարևոր պաշտպանական դեր են խաղում, կարգավորելով մի շարք գործընթացներ, որոնք բերում են լոկալ բորբոքային պատասխանների, վերջիններս նվազում են, երբ օրգանիզմը ձերբազատվում է ախտածնից [Siegemund S et al; 2009]:

Ցիտոկինները կարևոր դեր են խաղում սալմոնելաների դեմ պաշտպանման գործում: Որոշ ցիտոկինների էքսպրեսիայի խախտումը հանգեցնում է մարդկանց մոտ սալմոնելոզային վարակների հանդեպ ընկալունակության բարձրացմանը [Srikanth C. et al; 2007]:

Մի շարք վարակային հիվանդությունների կլինիկական պատկերը կախված է ազդանշանային ուղիներից, որոնք մակածվում են տեր օրգանիզմի բջիջների հետ միկրոբիոտայի փոխազդեցությամբ և միջնորդավորվում են ցիտոկիններով: Ցիտոկինները մեծ դեր են խաղում սալմոնելոզային վարակների դեմ բնածին և ձեռքբերովի իմունիտետների սկզբնավորման և կարգավորման գործում [Akiho H. et al., 2011]:

Մարդու օրգանիզմում սալմոնելոզների ժամանակ ցիտոկինային պրոֆիլի յուրահատկությունները դեռևս լիովին բացահայտված չեն:

Մոսմանի և Կոֆմանի աշխատանքը [Mosmann, T. et al; 1986] հիմք է դրել T helper-ների բաժանմանը երկու հիմնական պոպուլյացիայի՝ Th1 և Th2: Աստիճանաբար դժվարանալով փորձնական տվյալները

համապատասխանեցնել այս պարզ բաժանմանը այս շարքը ընդլայնվեց՝ ներառելով Treg բջիջները [Asseman et al; 1999], Th17 բջիջները [Steinman L. et al; 2007], T9 բջիջները [Veldhoen, M. et al; 2008] և Th22 բջիջները [Duhen, T. et al; 2009] [Trifari S et al., 2009]: Այս բաժանումները որոշ չափով պայմանական են, և T helper-ի ֆենոտիպի դիֆերենցացիան և կայունությունը կախված են մի շարք արտաքին և ներքին պայմաններից և վերջիններիս հանդեպ պատասխանից [Murphy K. et al; 2010]:

Հետզհետե պարզ էր դառնում, որ Th17-ի շարքը կարևոր դեր է խաղում մի շարք ախտածինների դեմ պայքարի գործում և լրացնում այն կարևոր բացը, որը չէր կարող իրականացվել նախկինում սահմանված Th1-ի և Th2-ի ֆունկցիաներով [Curtis M. et al 2009]:

Բորբոքային պատասխանը ներառում է հակամիկրոբային սպիտակուցների սինթեզ (մասնավորապես կալպրոտեկտին), որոնք երկրորդային դեր ունեն որպես կարգավորիչ մոլեկուլներ [Liang S et al; 2006]: Երբ իմունային համակարգը հայտնաբերում է ախտածնի առկայությունը, այն ողողում է վարակված տեղամասը հակամիկրոբային սպիտակուցներով, որոնք բռնագրավում են ցինկը և այլ մետաղների իոններ: Այս տարրերից զրկված ախտածինների մեծամասնությունը կորցնում է իր լիարժեք վարակունակության պոտենցիալը և հեռացվում է իմունային համակարգի կողմից: Վերջերս հայտնաբերված է, որ *S.* Typhimurium օժտված է բարձր խնամակցությամբ ցինկ փոխադրող համակարգով, ZnuABC փոխադրիչ, որը կարող է հավաքել ցածր խտություններով ցինկը և այդպիսով բակտերիաները կարող են շրջանցել սկզբնական իմունային պատասխանը [Liu J et al; 2012]: Մյուս կողմից, նեյտրոֆիլների կողմից կալպրոտեկտինի արտազատումը դեպի վարակված աղիների լուսանցք սպանում է կոմենսալներին, որոնք ապահովում են ախտածնի հանդեպ գաղութացման կայունությունը: Այսպիսով, այն ծառայում է սալմոնելայի կողմից որպես տիրոջ պատասխանը շրջանցող մեկ այլ ուղի: Այս սպիտակուցը ծառայում է որպես մի շարք հիվանդությունների մարկեր, ինչպիսիք են ռևմատոիդ արթրիտը, աղիների բորբոքային հիվանդությունը, քաղցկեղը և տարբեր վարակներ:

Սալմոնելոզի ժամանակ իմունային ռեակցիաներ իրենցից ներկայացնում են այսպես կոչված տեղային (աղիքային) դիմադրողականության զուգակցում, որը նախ և առաջ արտահայտվում է հումորալ իմունային և թույլ արտահայտված բջջային ռեակցիաներով: Ընդհանուր հումորալ ռեակցիան արտահայտվում է իմունոգլոբուլինի տարբեր դասերի արտադրմամբ:

Հայտնի է, որ աղիքային վարակների ախտածնական օղակներից մեկը իմունային կարգավիճակի խախտումն է, որը բերում է երկրորդային իմունային անբավարարության, ինչը վատթարացնում է հիվանդության ընթացքն ու ելքը [Darwin K et al, 1999]: Վարակի հանդեպ տիրոջ իմունային պատասխանի բնույթը և ախտածնի վերացման ու տիրոջ հյուսվածքների ախտահարումների կանխարգելման միջև հավասարակշռությունը դեռևս քննարկվում է [Gordon M, 2008, Diacovich L. et al., 2010, Monack D. et al, 2004]: Համաձայն Endt–ի, միկրոբիոտան, որը ձևավորում է գաղութային կայունությունը, առաջնային վարակի ժամանակ նպաստում է միկրոօրգանիզմի դուրս բերմանը օրգանիզմից այն ժամանակ, երբ sIgA-ն պաշտպանում է տիրոջը կրկնակի վարակվելուց: sIgA–ն և միկրոբիոտան ունեն կոմպլեմենտար պաշտպանիչ ֆունկցիա: [Endt K et al; 2010]

Բորբոքման հետևանքով առաջացած էկոլոգիական և մեթաբոլիկ խախտումների օգտագործման ունակության շնորհիվ սալմոնելայի տեսակները կարողանում են շրջանցել գաղութային կայունությունը և հաջողությամբ ներթափանցել տիրոջ օրգանիզմի բջիջների մեջ [Winter *S.* et al., 2010, Ahmer B. et al., 2011]:

Բջջային ռեակցիան արտահայտվում է մակրոֆագերի ֆագոցիտար ակտիվության բարձրացմամբ, որը հետևանք է հակամարմինների ակտիվ արտադրման և մանրէային հակածիների միջև վերջիններիս ռեակցիայի: Սալմոնելա մակածած բորբոքման հետևանքով կուտակվում են մոնոցիտները և մակրոֆագերը: Սալմոնելաները կարող են ոչ միայն պահպանվել, այլ նաև բազմանալ մակրոֆագերում, որոնց կողմից սալմոնելաների կլանումը չի հանգեցնում ֆագոցիտոզի:

Մակրոֆագերի ոչնչացումը, որը միջնորդավորված է կասպազ 1-ով, և մանրէների ելքը ներբջջային միջավայրից ապահովում է մանրէների հետագա համակարգային տարածումը արյան հոսքի մեջ:

Աղիքային էպիթելի սահմանը հաղթահարելիս սալմոնելան ներթափանցում է արյան հոսք և ավշային հանգույցներ: Սալմոնելոզով հիվանդների մոտ բակտերեմիան հանդիպում է հաճախ, բայց սովորաբար լինում է կարճատև [Stecher B et al; 2007]:

1.2.2 Միկրոբիոտաախտածին-սենսիբիլիզացիա

Կոմենսալ բակտերիաներով աղիների գաղութացման ձգձգումը կամ/և սալմոնելոզի ժամանակ միկրոբիոտայի կազմի խախտումը կարող է հանդիսանալ ռիսկի մեծ գործոն իմունա-միջնորդավորված քրոնիկ խանգարումների մեջ, ինչպիսիք են ալերգիկ և աուտոիմունհիվանդությունները: Ենթադրվում է, որ վիրուսային կամ բակտերիալ ախտածնի հանդեպ ազդեցությունը կարող է խաղալ պաշտպանիչ դեր ալերգիկ խանգարումների դեմ [Herz U. et al.; 2000]: Միևնույն ժամանակ, վարակները կարող են վատթարացնել ատոպիկ պայմանները:

Բացի այդ, սուր գաստրոինտեստինալ վարակները կարող են գործել որպես ալերգիկ կասկադի սկզբնավորման տրիգեր [Feehley, T et al; 2012].

Այսպիսով, ալերգիկ խանգարումների և վարակային հիվանդությունների միջև կապը մնում է հակասական:

Աշխատանքներից մեկում, որտեղ դիտարկվում է ալերգիկ հիվանդությունների ծագումնաբանությունը, “հիգիենայի հիպոթեզի” հետ միաժամանակ պաշտպանվում է իմունային համակարգի պատշաճ “կրթման” կարևորությունը [Strachan D, 1989]: Մի շարք հետազոտություններ ցույց են տվել կապը միկրոբիոտայի, դրա ֆունկցիոնալ խանգարումների և օրգանիզմի սենսիբիլիզացիայի միջև, ինչպես նաև այնպիսի ալերգիկ հիվանդությունների սկզբնավորման հետ, ինչպիսիսք են ատոպիկ դերմատիտը, աստման և այլն: Բացի այդ, աղիքային միկրոբիոտայի խախտված ֆունկցիան կարող է նպաստել իմունային խանգարումներին և գաղութային կայունության խախտմանը [Prakash

et al; 2011]: Մեխանիզմները, որոնցով միկրոբիոտան ազդում է տիրոջ իմունային համակարգի վրա, հաստատելով իմունակարգավորիչ ուղիները, որոնք անհրաժեշտ են ալերգիկ հիվանդությունների դեմ պաշտպանության համար, դեռ պարզաբանված չեն:

Տարբերությունները տիրոջ գենետիկայի, տարիքային, դիետայի, սեռի և իմունային կարգավիճակի, ինչպես նաև կոմենսալ միկրոբիոտայով կարգավորվող տարբեր գաղութացման կայունությունը, վարակող շտամի վիրուլենտությունը կարևորվում են տիրոջ վարակվելու տարբեր ընդունակություններով [Lloyd-Smith, J. et al; 2005]:

Ինչպես արդեն նշվել էր, միկրոբիոտան մեծ դեր ունի ճշգրիտ իմունային պատասխանի ձևավորման գործում: Ներկայումս գերակշռում է այնպիսի կարծիք, որ փոքր տարիքում վնասակար ազդեցություն կրած միկրոբիոտան հետագայում կարող է պատճառ դառնալ այնպիսի քրոնիկ իմունային խախտումների, ինչպիսիք են ալլերգիան և աուտոիմունային հիվանդությունները [Licciardi P. et al., 2010]: Վարակի ընթացքում սալմոնելան մակածում է ուժեղ հարբորբոքային պատասխան, որն ազդելով նորմալ աղիքային միկրոբիոտայի վրա սալմոնելային տալիս է մրցակցային առավելություն [Stecher B et al., 2007]: Օրգանիզմի սալմոնելային վարակից ձերբազատումը դեռ պատմության ավարտը չէ: Փոքր տարիքում *S.* Enteritidis հարուցչի կողմից առաջացրած գաստրոէնտերիտը մեծ տարիքում լուրջ ռիսկի գործոն է հանդիսանում բորբոքված աղիների ախտանիշի առաջացմանը [Cremon C et al., 2014]:

Ալերգիկ հիվանդությունների ծագումնաբանությունը դեռևս մնում է անորոշ: Ուսումնասիրություններն ընդգրկում են ալերգիաների զարգացմանը նպաստող մի շարք գործոններ: Այս ոլորտի առաջին աշխատանքներից եղել է հիգիենայի հիպոթեզը, որն առաջարկվել է Դավիդ Սթրաքանի կողմից [Strachan D , 1989]: Ըստ այս հիպոթեզի ժամանակակից կյանքում միկրոբիալ անբավարար ազդեցությունը կարող է հանգեցնել ալերգիկ հիվանդությունների քանակի բարձրացմանը: Առավել ժամանակակից աշխատանքները նույնպես քննարկում են կոմենսալ միկրոբիոտայի

մեծ դերը ատոպիկ հիվանդությունների զարգացման գործում [Penders J et al., 2007a, b]: Եթե կոմենսալ միկրոբիոտայում առկա են կառուցվածքաֆունկցիոնալ խախտումներ, այն կարող է ազդել իմունային համակարգի և գաղութային կայունության նորմալ աշխատանքի վրա [Prakash S et al., 2011]: Կոմենսալ միկրոբիոտայի կառուցվածքային բարդության պատճառով մոլեկուլային մեխանիզմները, որոնցով այն թողնում է բարենպաստկամ վնասակար ազդեցություն, դեռևս մնում են անհայտ [Sekirov I et al., 2010]:

Կան աշխատանքներ, որտեղ նշվում է, որ բակտերիալ կամ վիրուսային ազդեցությունը վաղ հասակում կարող է բարենպաստ լինել չափազանց արտահայտված ալերգիկ Th2 ռեակցիաները ճնշելու գործում՝ շեղելով իմունային համակարգը դեպի Th1 պատասխանի [Herz U et al., 2000]: Օրինակ, թուլացված *S.* Typhimrium-ը կարող է նվազեցնել շնչուղիների մակածված բորբոքումը և Th2 պատասխանները [Wu C et al., 2006]: Ինչպես արդեն նշվել է, վարակները կարող են վատթարացնել ատոպիկ պայմանները:

Ընդհանուր առմամբ, գերակշռող կարծիքները վերաբերվում են խախտված միկրոբիոտային, որն ազդում է իմունային համակարգի հասունացման վրա [Feehley T et al., 2012]:

Երկար ժամանակ, որպես ալերգիկ հիվանդությունների պատճառ, հիմնականում քննարկվել է Th1/Th2 ուղիների շրջանակներում: IL-17 արտադրող Th բջիջների նույնականացումը և դրանց հավանական դերի պարզաբանումը վարակային, աուտոիմունային և ալերգիկ հիվանդությունների ժամանակ դրդեց վերանայելու դասական Th1/Th2 բալանսը իմունային պատասխանների մոլեկուլային մեխանիզմներում [Cosmi L. et al., 2011]:

IL17-ը, բացի ախտածինների դեմ տիրոջ պատասխանի մեջ մասնակցելուց, ներգրավված է մի շարք ախտաբանական գործընթացներում՝ ներառյալ ալերգիան և աուտոիմունային հիվանդությունները [Newcomb D. et al., 2013; Zhao J. et al., 2013; Manni M. et al., 2014; Naji N. et al., 2014]:

Վերջերս մի շարք հետազոտություններ դիտարկում են Th17-ի ուղին ասթմայի և ալերգիկ հիվանդությունների ախտաբանությունում [Cosmi L. et al., 2011]: Առկա են աշխատանքներ

այնպիսի ալերգիկ հիվանդությունների զարգացման վերաբերյալ, ինչպիսիք են կոնտակտային դերմատիտը, ատոպիկ դերմատիտը և ասթման, որտեղ ալերգիկ ռեակցիաները կապվում են Th17-ի հետ [Oboki K. et al., 2008]: Th17 ուղին, հետևաբար, առաջարկվել է որպես հնարավոր թիրախ աուտոիմունային և ալերգիկ խանգարումների բուժման մեջ [Robinson K et al., 2013]:

Առկա են աշխատանքներ, որտեղ նշվում են, որ պաշտպանական իմունիտետի ձևավորման համար անհրաժեշտ է սալմոնելա-յուրատիպ Th1 և Th17 բջիջների կոորդինացված փոխազդեցությունը, ինչպես նաև սալմոնելա-յուրատեսակ B բջիջների ակտիվացումը [Griffin A et al; 2011]

Ալերգիկ բորբոքային պատասխան առաջանում է ալերգենի և IgE-ի միացումից [De Amici M. et al, 2013]: Համակարգային IgE-ի մակարդակը ընդունվում է որպես բնութագրական կենսացուցիչ ալերգիաների ախտորոշման համար: Բացի այդ, ընդհանուր IgE-ի մակարդակը կարող է նշել սենսիբիլիզացիայի հանդեպ հակվածությունը նույնիսկ ալերգիաչունեցող սուբյեկտների մոտ [Kerkhof M. et al., 2003]:

1.2.3 Միկրոբիոտամեթաբոլիտներ-բորբոքում

Տիրոջ օրգանիզմի հոմեոստազի, ինչպես նաև ֆիզիոլոգիական ֆունկցիաների կարգավորման գործում վճռական դեր են խաղում նաև աղիների միկրոբիոտայի մեթաբոլիտները:

Աղիքային նորմալ միկրոբիոտան արտադրում է մեծ քանակությամբ կարճ շղթայով ճարպաթթուներ (անգլալեզու աղբյուրներում short chain fatty acids՝ SFCA), որոնք հանդիսանում են անաէրոբ մեթաբոլիզմի վերջնական արդյունք:

Վերջին տարիներին ԿՃՃԹ-ները ավելի հաճախ են հայտնվում գիտնականների ուշադրության կենտրոնում: Ուսումնասիրությունների ժամանակ ի հայտ է գալիս մանրէական գենեզի այս պարզ միացությունների կենսաբանական ակտիվության բազմազանությունը, ինչի արդյունքում հաստատվում է դրանց դերը մի շարք ֆիզիոլոգիական և ախտաբանական գործընթացներում [Bienenstock J. et al., 2015]:

ԿԾՃԹ-ներն իրենցից ներկայացնում են մոնոկարբոնային թթուներ (կարճաշղթա ճարպային թթուներ), որոնց շղթան բաղկացած է ածխածնի մինչև 8 ատոմից: Դրանց են պատկանում ացետատը, պրոպիոնատը, իզոբուտիրատը, բուտիրատը, իզովալերիատը, վալերիատը, իզոկապրոատը և կապրոատը: Չնայած պարզ քիմիական կառուցվածքին՝ ԿԾՃԹ-ները ակտիվորեն մասնակցում են տիրոջ օրգանիզմի բջիջների գործունեությանը՝ միկրոֆլորայի բաղադրության կարգավորմանը, էներգոփոխանակության պահպանմանը, ջրային և էլեկտրալիտային հավասարակշռությանը, ունեն նաև հակաքաղցկեղածին ազդեցություն, հար- և հակաբորբոքային հատկություն և այլն [Sun Y et al; 2013]: ԿԾՃԹ-ներին ի պատասխան էնտերիկ ախտածինները կարգավորում են իրենց վիրուլենտության գեները:

Միկրոբիոտայի կողմից արտադրված ԿԾՃԹ-ն կարող է օգտագործվել և՛ տիրոջ կողմից՝ մակածելով պաշտպանական մեխանիզմները, և՛ բակտերիաների կողմից՝ հեշտացնելով աղիքային էպիթելի մեջ ներթափանցումը [Winter *S.* et al; 2010]: Բացի էպիթելի մակերեսին միացման տեղերի և սննդի համար մրցակցությունից, միկրոբիոտայի ածխաջրատների վերջնական արտադրանքը, ներառյալ ԿԾՃԹs և այլ նյութեր, ճնշում են բազմաթիվ բակտերիալ ախտածիններին, ինչպիսիք են *V. cholerae* O, *Salmonella* և *Shigella* [Waldecker M et al, 2008, Glozak M. et al, 2005]:

Միկրոբիոտայի տեսանկյունից ԿԾՃԹ-ների ազդեցությունը հիմնականում մեթաբոլիկ բնույթի է: ԿԾՃԹ-ները մեծ դեր են խաղում աղիներում մի շարք սինտրոֆիկ փոխհարաբերություններում [Pimentel M et al., 2012]:

ԿԾՃԹ–ները նաև հանդիսանում են մեթաբոլիկ սուբստրատներ տիրոջ օրգանիզմի մյուս հյուսվածքների համար: ԿԾՃԹ–ի արտադրությունը պայմանավորված է շատ գործոններով, այդ թվում աղիքային միկրոֆլորայի որակական և քանակական բաղադրությամբ, սուբստրատի հասանելիությամբ: Ներծծվելուց հետո ԿԾՃԹ-ները ենթարկվում են մետաբոլիզմի երեք հիմնական տեղամասերում [Velázquez O. et al., 1997, Schuijt et al., 2012].

1. Աղիքների էպիթելի բջիջներում, որոնք բուտիրատը օգտագործում են որպես էներգիայի հիմնական աղբյուր,

2. Լյարդի բջիջներում, որոնք մեթաբոլիզմի են ենթարկում մնացորդային բուտիրատը և գլյուկոնեոգենեզի համար՝ պրոպիոնատը: Բացի այդ, ացետատի 50-70% նույնպես յուրացվում է լյարդի կողմից,

3. Մկանային բջիջներում, որոնք մնացորդային ացետատի օքսիդացման արդյունքում արտազատում են էներգիա:

ԿՇՃԹ-ները և մասնավորապես բուտիրատը, ապահովում են օրգանիզմի էներգետիկ կարիքների 10% - ը և հանդիսանում են կոլոնոցիտների համար էներգիայի ավելի նախընտրելի աղբյուր, քան գլյուկոզը և այլ սուբստրատներ [Grassl G. et al; 2008]:

Եթե աղիքներում էներգիայի հիմնական աղբյուր է հանդիսանում բուտիրատը, ապա հյուսվածքներում հիմնական դերը պատկանում է ացետատին:

ԿՇՃԹ-ները մասնակցում են աղիների էպիթելի պրոլիֆերացման և դիֆերենցման կարգավորման մեջ՝ էնտերոցիտների միտոտիկ ակտիվության բարձրացման և դրանց միգրացիայի արագությունը ավելացնելու ճանապարհով: Որքան շատ է ԿՇՃԹ կոնցենտրացիան աղիներում, այնքան ավելի արտահայտիչ են անցնում պրոլիֆերատիվ գործընթացները էպիթելի ցողունային բջիջներում, և այնքան ավելի կայուն է լորձաթաղանթի պաշտպանիչ ֆունկցիան [Lawhon S. et al, 2002]: Այս դրական ազդեցությանը զուգահեռ, որոշ ախտաբանական բորբոքային պայմաններում, ինչպիսիք են վարակները, այս սուբստրատները կարող են օգտագործվել ախտածնի կողմից՝ բարձրացնելով դրա վիրուլենտության պոտենցիալը և աղիքային էպիթելի մեջ թափանցելիությունը [Winter S. et al., 2010]:

ԿՇՃԹ ներծծումը աղիների լորձաթաղանթով ուղեկցվում է թթվածնի կապակցմամբ, և դրանով իսկ պահպանվում է անաէրոբիոզը: ԿՇՃԹ–ները մասնակցում են աղիների մոտորային ակտիվության կարգավորմանը: ԿՇՃԹ-ների հետ միասին ներծծվում են նատրիումի, կալիումի, քլորի և ջրածնի իոնները, որոնցից կախված է

աղիքներում կարբոնատների առկայությունը և աղիների pH պարունակությունը [Sheppard, M. et al; 2003]:

Ինչպես արդեն նշվել է, ԿԾՃԹ-ների նորմալ մակարդակի դեպքում խթանվում է աղիքային էպիթելի պրոլիֆերացիան, ինչը կանխում է բորբոքային հիվանդությունների զարգացումը: ԿԾՃԹ-ների արյան և հյուսվածքների մեջ բարձր կոնցենտրացիայով անցնելու դեպքում հնարավոր է իմունոռեակտիվության ճնշում՝ մոնոցիտ/մակրոֆագերի, նեյտրոֆիլների, T- և B – բջիջների, իրականացնելով հակաբորբոքային գործունեություն: ԿԾՃԹ ազդեցության տակ նվազում է հարբորբոքային միջնորդանյութերի արտադրությունը: ԿԾՃԹ-ները կարգավորում են մի շարք լեյկոցիտային գործընթացներ՝ ներառյալ ցիտոկինների (TNF-α, IL-2, IL-6 և IL-10), էյկոզանոիդների և քեմոկինների (MCP-1 և CINC-2) արտադրությունը:

Նորմայում ԿԾՃԹ-ների հիմնական դերը միկրոֆլորայի հետ տիրոջ օրգանիզմի սիմբիոտիկ հարաբերությունների կարգավորումն է: Անաէրոբների մասնակցությամբ ընթացող բորբոքային գործընթացների ժամանակ ԿԾՃԹ-ները կատարում են ախտածնության լրացուցիչ գործոնի դերը՝ ճնշելով տեղային իմունոռեակտիվությունը: Այս ճարպաթթուները կարող են նպաստել հյուսվածքներում անաէրոբների կայունությանը՝ միաժամանակ ստեղծելով բարենպաստ պայմաններ աէրոբ ֆլորայի հավելյալ աճի համար:

ԿԾՃԹ-ները նպաստում են աղիներում իմունային հոմեոստազի պահպանմանը՝ ազդելով այդ գործընթացներին մասնակցող բջիջների վրա [Honda K et al; 2012]: ԿԾՃԹ-ները արտահայտում են իրենց ազդեցությունը բորբոքային և իմունային պատասխանների վրա T բջիջների կարգավորման միջոցով՝ ուղղակիորեն և անուղղակիորեն կարգավորելով դրանց դիֆերենցումը [Kim C et al., 2014]:

Բուտիրատը, դրա անալոգները և, հավանաբար, այլ ԿԾՃԹ-ները, զուգակցված հակաբորբոքային ազդեցությունների և այլ օգտակար հատկությունների հետ միասին, կարող են դիտարկվել որպես հակաբիոտիկների այլընտրանք սննդում և սննդային

հավելումներում, մարդկանց և կենդանիների մոտ բնածին իմունիտետը և հիվանդությունների հանդեպ կայունությունը զարգացնելու՝ առանց վնասակար հարբորբոքային պատասխանի առաջացման [Sunkara L. et al, 2011]:

Միկրոբիոտայի կազմության և մեթաբոլիկ ակտիվության խախտումները կարող են հանգեցնել մի շարք քրոնիկ և դեգեներատիվ հիվանդությունների զարգացման [Hawrelak et al., 2004]:

Չնայած հայտնի է, որ ԿԾՃԹ-ները կարգավորում են իմունային բջիջների ֆունկցիան, ավելի շատ *in vivo* աշխատանքներ են անհրաժեշտ բակտերիա-տեր օրգանիզմ փոխհարաբերությունների մեջ, մասնավորապես աղեստամոքսային տրակտում, ԿԾՃԹ-ների ճշգրիտդերը հասկանալու համար [Vinolo M et al., 2011]:

ԿԾՃԹ-ի կոնցենտրացիայի չափման առաջին քայլերը կատարվել են Քամինգսի և աշխատակիցների կողմից: Նրանք որոշել են ԿԾՃԹ-Ի կոնցենտրացիան հաստ աղիքի տարբեր մասերում, ինչպես նաև դռներակի, հեպատիկ երակի և ծայրամասային արյան մեջ և ցույց են տվել, որ ծայրամասային արյան մեջ ԿԾՃԹ-ի կոնցենտրացիան աղիներում վերջինիս կոնցենտրացիայի 1/1000-րդ բաժինն է կազմում: Բացի այդ, նրանք ցույց են տվել, որ այս երեք շրջաններում (աղիներ, լյարդ, ծայրամասային արյուն) փոխվում է նաև այս ԿԾՃԹ-ների մոլային հարաբերությունը [Cummings et al; 1987]:

Լոուհոնի աշխատանքում ցույց է տրված, որ սալմոնելոզի ժամանակ դիստալ իլեումում ԿԾՃԹ-ների կոնցենտրացիան և բաղադրությունը ազդանշան է սալմոնելայի վարակի սկզբնավորման համար, մինչդեռ հաստ աղիքում ԿԾՃԹ-ները ճնշում են ախտածնի թափանցելությունը [Lawhon S et al; 2002]:

ԿԾՃԹ-ները, կլանվելով աղիքի էպիթելի բջիջների կողմից, մասամբ անցնում են նաև համակարգային շրջանառություն [Schuijt T et al., 2012]: Արյան շրջանառությունից կլանվելով օրգաններ, դրանք գործում են որպես սուբստրատային կամ ազդանշանային մոլեկուլներ [den Besten et al., 2013]: Օրինակ, ԿԾՃԹ-ները մեծ ազդեցություն ունեն տիրոջ ախորժակի կարգավորման և էներգիայի հոմեոստազի գործում [Byrne et al., 2015].

Աղեստամոքսային տրակտի վարակների դեմ կոմենսալ միկրոբիոտայի և իմունային համակարգի համալիր ազդեցության մեխանիզմները դեռևս լիարժեք պարզաբանված չեն [Valentina T et al; 2012]:

ԿԾՃԹ-ների հետազոտմանը նվիրված նախկին աշխատանքները մեծամասամբ սահմանափակվել են հիմնական ԿԾՃԹ-ներից մեկի՝ բուտիրատի ուսումնասիրմամբ՝ կիրառելով սահմանափակ կենդանական մոդելներ և *in vivo* փորձեր: Հիվանդության ժամանակ ԿԾՃԹ-ների դերի պարզաբանմանն ուղղված շատ քիչ in vivo աշխատանքներ կան: Ցույց է տրված, որ առանձին ԿԾՃԹ-ները, կամ դրանց կոմբինացիաները կարող են բարձրացնել հիվանդության հանդեպ կայունությունը, ինչպես նաև խթանում է հակամիկրոբային պաշտպանական պեպտիդի էքսպրեսիան [Sunkara et al., 2011; Sunkara et al., 2012]: Բայց, այնուամենայնիվ, համակարգային շրջանառության մեջ պրոպիոնատի և բուտիրատի մեծ քանակությունը թունավոր է և կարող է վնաս հասցնել տիրոջ օրգանիզմին [Bloemen et al., 2010]:

Բորբոքումը նորմալ բնածին իմունային պատասխանի ինտեգրալ մասն է կազմում և գործում է որպես նախնական քայլ այնպիսի ռեակցիաների, որոնք արդյունքում հանգեցնում են բորբոքման ավարտին և բուժմանը [Headland S et al; 2015]: Բորբոքման սկզբնավորումից մինչև ավարտ հաջորդական իրադարձությունները բակտերիալ, վիրուսային կամ պրոտոզոալ վարակների ժամանակ դեռ ամբողջովին չեն պարզաբանված: Ոչ լիովին է բացահայտված նաև բնածին իմունիտետի բորբոքային պատասխանը ախտածինների, կոմենսալ միկրոբիոտայի և մեթաբոլոմի հանդեպ:

1.3 ՍԱԼՄՈՆԵԼԱ ԾՃԱՏԵՍԱԿՆԵՐԻ ԳԵՆԵՏԻԿԱԿԱՆ ՀԵՏԵՐՈԳԵՆՈՒԹՅՈՒՆԸ

Սալմոնելայի շճատեսակների ախտածնության առանձնահատկությունները և սալմոնելա մակածած իմունային պատասխանը կախված տիրոջ օրգանիզմից, սալմոնելայի շճատեսակից և նրանց միջև փոխհարաբերություններից դեռ լիարժեք ուսումնասիրված չեն: Գենոմի անալիզի ժամանակակից

մոլեկուլակենսաբանական և գենետիկական մեթոդները նպաստում են տեր-միկրոբ բարդ փոխհարաբերությունների մեխանիզմների պարզաբանմանը [Srikanth C et al., 2007]:

Գենոմային մակարդակում *S.* enterica-ի շճատեսակները շատ մոտ են, սակայն հարկ է նշել, որ կոնկրետ գենի պարունակությունը հաճախ կոռելյացիայի մեջ է *S.* enterica շճատեսակի հետ, ինչի բացահայտումը նախկինում կլինիկական պատկերի տարբերությունների անուղղակի դիտումների գենետիկական հիմք է ստեղծում [Jones et al; 2008]

Վարակային հիվանդության ելքը կախված է մի շարք բակտերիալ գործոններից, որոնք կոդավորվում են այնպիսի գենետիկական տարրերով, ինչպիսիք են պլազմիդները, պրոֆագերը և սալմոնելայի ախտածնության կղզիները [Morgan E., 2007]:

Բակտերիալ շտամերի միջև գենոմային բազմազանությունը հիմնականում ձևավորվում է գենի հորիզոնական փոխանցման միջոցով ֆունկցիաների ձեռքբերմամբ: Ձեռք բերած օտար ԴՆԹ-ն պարունակում է ֆունկցիոնալ կապված գեներ, որոնք կազմում են գենոմային կղզիները (ԳԿ): ԳԿ-ները, որոնք պարունակում են վիրուլենտության գեներ կոչվում են ախտածնության կղզիներ (ԱԿ), որով դրանք տարբերվում են հարակից, ոչ ախտածին շտամերից կամ տեսակներից [Suez J et al, 2013]:

Մի շարք բակտերիաների համար մեկ ախտածնության կղզին բավական է, որպեսզի «բարորակ» բակտերիան վերածվի ախտածնի [Marcus S. et al, 2000]:

Վիրուլենտության էքսպերսիայի համար սալմոնելան ներգրավում է բազմաթիվ գեներ՝ արդյունքում տալով տեր-միկրոբ բարդ փոխազդեցություններ:

Չնայած այդ գեների մի մասը հայտնաբերված է վիրուլենտ պլազմիդների կազմում, որոնք տարածված են մի շարք *Salmonella* շճատեսակների մեջ, այնուամենայնիվ, դրանց մեծամասնությունը գտնվում է սալմոնելների ախտածնության կղզիկներում (SPIs) [Heithoff D. et al, 2008]:

Վիրուլենտության գեները, որոնք պատասխանատու են սալմոնելայի ներխուժման, գոյատևման և աղիներից դուրս

տարածման համար, գտնվում են SPIs-ում, որոնք հանդիսանում են խոշոր շարժունակ գենետիկական տարրեր և կարող են ձեռք բերվել հորիզոնական փոխանցման մեխանիզմով: Որոշ SPIs-ը գտնվում են բոլոր սալմոնելա տեսակների մոտ, իսկ որոշները հատուկ են որոշակի շճատեսակներին: Վիրուլենտության գեները, որոնք ներգրավված են վարակի աղիքային փուլում, տեղայնացված են SPI-1 և SPI-2, իսկ մնացած SPIs-ը պահանջվում են ներբջջային գոյապայքարի, ֆիմբրիաների արտահայտության, մագնեզիումի և երկաթի կլանման, հակաբիոտիկակայունության և համակարգային վարակի զարգացման համար [Sırıken B, 2013]:

Բացի այդ, բակտերիայի գոյատևումը տիրոջ օրգանիզմում մի շարք գեների հավասարակշռված արտահայտման արդյունք է, որոնք գործում են ճիշտ տեղում և ճիշտ ժամանակին [Bowe F et al., 1998]: Այս գեները հայտնաբվում են պլազմիդում կամ քրոմոսոմում, ախտածնության կղզիների կազմի մեջ:

Տարբեր ախտածնության կղզիներ ունեն տարբեր ֆունկցիաներ: SPI1-ը հիմնականում անհրաժեշտ է էպիթելիալ բջջի մեջ ինվազիայի համար, մինչդեռ SPI2-ը և SPI3-ը՝ տիրոջ օրգանիզմում աճի և գոյատևման համար:

SPI1-ը և 2-ը կոդավորում են III տիպի սեկրեցիայի համակարգը, որը միջնորդում է վիրուլենտության համապատասխան ֆենոտիպը, բակտերիայում կոդավորված սպիտակուցների տրանսլոկացիայով տեր օրգանիզմի բջիջների ցիտոզոլ [Marcus L. et al, 2000]:

Բազմաթիվ յուրատեսակ ֆունկցիաներ, որոնք կոդավորվում կամ կարգավորվում են SPI-1 և SPI-2 կողմից դեռ լիովին հասկանալի չեն:

Մի շարք այլ վիլուլենտության գեներ, որոնք էական են պերսիստենտ վարակի և մեկից մյուսը փոխանցման հարցում, մնում են անհայտ:

S. enterica Enteritidis շճատեսակը հաճախ կրում է յուրահատուկ պլազմիդներ, որոնք կոդավորում են *spv* գեներ պարունակող վիրուլենտության օպերոն [Asten A et al, 2005]: Սալմոնելայի որոշ շճատեսակներ կրում են վիրուլենտության գեներ կրող պլազմիդ, որոնք հեշտությամբ փոխանցվում են մի բակտերիայից մյուսին:

Հայտնի է, որ այս պլազմիդը անհրաժեշտ է համակարգային հիվանդությունը սկզբնավորելու համար, սակայն դրա դերը վարակի էնտերիկ փուլում դեռ լիովին չի պարզաբանված: Ոչ տիֆոիդ սալմոնելաների մոտ *spv* հատվածը տեղակայված է վիրուլենտության պլազմիդի հոմոլոգ հատվածում, սակայն որոշ տեսակների մոտ կարող է նաև գտնվել քրոմոսոմում [Libby S. et al., 2002]: Ցույց է տրված, որ մկների մոտ այս լոկուսը բարձրացնում է վիրուլենտությունը: Այս լոկուսը մեծ դեր ունի ինչպես կենդանիների, այնպես էլ մարդկանց վարակման գործում: *spv* լոկուսում գնվում են *spvABCD* գեները որոնք դրականորեն կարգավորվում են *spvR* գենի միջոցով:

Գենետիկական հետազոտությունները ցույց են տվել, որ *spvR*-ը անհրաժեշտ է *spv* լոկուսի վիրուլենտության ֆենոտիպի արտահայտման համար, մինչդեռ *spvA*-ի *spvD*-ի մուտացիաները զգալի ազդեցություն չունեն: Ապացուցվել է նաև SpvB-ի անհրաժեշտությունը մարդու մակրոֆագերում սալմոնելայի պրոլիֆերացիայի, ինչպես նաև վարակի ժամանակ տեր օրգանիզմի բջիջներում, այդ թվում և մակրոֆագերում, հետագա ապոպտոզի սկզբնավորման համար [Libby S. et al., 2000; Paesold G. et al., 2002, Guiney D. et al, 2011]:

Հայտնի է, որ սալմոնելայի պլազմիդային spv օպերոնը հնարավորություն է տալիս *S.* Typhimurium շճատեսակին վարակել լյարդը և փայծախը՝ բարձրացնելով բակտերիալ ռեպլիկացիայի աստիճանը տեր օրգանիզմի բջիջներում:

Այս պլազմիդում առկա են վիրուլենտության գեներ, որոնք ներկայացված են *spv* օպերոնի տեսքով, ինչպես նաև ֆիմբրիալ գեներ (plasmid-encoded fimbriae - pef), որոնք նույնպես կարևոր դեր ունեն ախտածնության զարգացման գործում [Rotger R. et al, 1999]:

Ախտածնության կղզիներում գտնվող վիրուլենտության գեները առանցքային դեր են խաղում *Salmonella* enterica վարակների ախտածնության մեջ: Սալմոնելայի ախտածնության կղզիները (SPI) նպաստում են տիրոջ բջջի մեջ ներթափանցման և ներբջջային ախտածնության զարգացմանը: Ներկայումս նկարագրված է 14 SPI: Այս SPI-ները, չնայած որոշ ընդհանրությունների, տարբերվում են

իրենց չափով, կառուցվածքով, ֆունկցիայով, ինչպես նաև տեղաբաշխումով [Hensel M., 2004]:

Առկա են նաև ֆենոտիպային որոշ փոփոխություններ, հարմարման բարձր աստիճանով, հիմնականում *S.* Typhimurium-ի մոտ: Ցույց է տրված, որ եզակի գենետիկական հատկություններով օժտված ինվազիվ գենոտիպով *S.* Typhimurium ST313-ի յուրահատուկ պրոֆագային ռեպերտուարը, հակաբիոտիկակայունության եզակի տարրերը ազդում են հարուցչի ինվազիայի վրա [Kingsley R et al; 2009]: Գոյություն ունեն ֆենոտիպային համեմատության աշխատանքներ, որտեղ նշվում է, որ *S.* Typhimurium հարուցած բակտերեմիան բարդ ֆենոտիպ է, որի ժամանակ բացի սալմոնելայի ինվազիայի համար անհրաժեշտ վիրուլենտության միջուկային գեներից, առկա է ֆենոտիպային և գենետիկական հետերոգենություն, այդ իսկ պատճառով բակտերեմիան չի կարող դիտվել որպես ախտածնի ինվազիայի բարձրացման կամ ներբջջային աճի հետևանք: [Suez J. et al, 2013]:

S. Typhimurium ST313-ի ամբողջ գենոմի սեքվենավորումը (ԱԳՍ) բացահայտել է տարբեր պրոֆագային ռեպերտուար և բազմակայունություն կոդավորող բարդ գենետիկական տարրեր, որոնք լոկալիզացված են վիրուլենտության հետ ասոցացված պլազմիդում [Kingsley R et al, 2009]:

Առկա են նաև աշխատանքներ, որտեղ հետազոտել են ներշճատեսակային գենոմային փոփոխությունները: Հետազոտության արդյունքում պարզվել է, որ *S.* Typhimurium-ների գենոմի 99%-ը ընդհանուր է: Հայտնաբերված տարբերությունները հիմնականում ներկայացված են պրոֆագերով: Ֆենոտիպային փոփոխականությունը ցույց է տրված նաև *S.* Typhimurium տարբեր ֆագոտիպերի մոտ, որոնցից մի քանիսը ունեցել են տեր օրգանիզմում ադապտացիայի տարբերության բարձր աստիճան: Ներշճատեսակային տարեբերության է հանգեցնում նաև *S.* Typhimurium-ի վիրուլենտության պլազմիդը: Ենթադրվում է, որ պլազմիդը շատ կարևոր է վարակի տարածման գործում [Chan K., 2003]: Միկրոչիպերի միջոցով իրականացրած հետազոտության

արդյունքում չի հայտնաբերվել կապ կլինիկական պատկերի և *S.* Typhimurium-ի տարբեր գենետիկական համատեքստի միջև:

Այս համաճարակորեն հաջող կլոնները հաճախ կայուն են հակաբիոտիկների հանդեպ և հանգեցնում են լուրջ հիվանդություն մարդկանց մոտ:

Հակաբիոտիկակայունության խնդիրը շատ կարևոր է կայուն բակտերիաների տարածման պատճառով: Կայունության գեները տարածվում են ինտեգրոնների, տրանսպոզոնների, շարժուն գենետիկական կղզիների միջոցով, որոնք կարող են հանգրվանել ինչպես քրոմոսոմում, այնպես էլ պլազմիդում [Summers A., 2002]:

Ամբողջ աշխարհում մեծ մտահոգություն է առաջացնում բազմակայունության տարածումը *Salmonella enterica* կլոններում [The European Union Summary Report on Antimicrobial resistance, 2012, Velge P. et al, 2005]: Հատկանշական է, որ *S.* Typhimurium բազմակայուն ֆագոտիպը վերջին երկու տասնամյակում դարձել է հանրային առողջությանը սպառնացող խնդիր լայն տարածվածությամբ և մեծաքանակ բռնկումների թվով [Velge P. et al, 2005, Krauland M et al, 2009].

Բազմակայուն *S.* Typhimurium ֆագոտիպը յուրացրել է կայունության գեների կլաստեր, որն անվանվել է սալմոնելային գենոմային կղզի 1 (SGI1) [Sedrakian A et al, 2012, Zakharyan M. et al, 2012]: SGI1-ը ինտեգրատիվ շարժուն գենետիկական տարր է, որը կարող է հորիզոնական փոխանցման եղանակով անցնել մի շարք շճատեսակների օգնող պլազմիդի առկայության պայմաններում [Krauland M et al, 2009, Douard G. et al, 2010]: SGI1-ի շարժունությունը նպաստում է կայունության գեների տարածմանը *S.* enterica տարբեր շճատեսակների միջև, ինչպես նաև սալմոնելայի և այլ բակտերիալ ախտածինների միջև [Krauland M et al, 2009, Douard G. et al, 2010, Doublet B et al, 2005]: *S.* enterica շճատեսակների մոտ SGI1-ի տերբեր կոմպլեքսներ են նկարագրվել [Mulvey M et al, 2006].

Օգտագործելով ժամանակակից ԱԳՍ՝ բացահայտվել են մի շարք գենոմային տարբերություններ սալմոնելայի տարբեր շճատեսակների մոտ:

Առկա են աշխատանքներ, որտեղ նշվում է, որ պսեվդոգեների պարունակությունը *S.* Etneritidis PT4-ում փոքր ինչ գերազանցում է *S.*

Typhimurium LT2-ի մոտ վերջիններիս պարունակությանը [Thomson N et al. 2008].

S. Enteritidis PT4-ի և *S.* Typhimurium LT2-ի գենոմի համեմատությունը հայտնաբերել է զգալի նմանություններ, սակայն առկա էին նաև տարբերություններ մեծամասամբ ինվերսիաների տեսքով [McClelland M et al. 2001]: Այս երկու շճատեսակների ընդհանուր միջուկային գենոմը կազմում էր ընդհանուրի մոտ 90%: Գենները, որոնք առկա էին միայն *S.* Typhimurium-ում կամ *S.* Enteritidis-ում, կազմում էին 6.4-9.6% [Thomson N. et al, 2008]:

Շճատեսակների տարբեր գենոմային համատեքստը կարող է բացատրել բորբոքային պատասխանի տարբերությունը:

Գենները և գոնոմային կղզիները, որոնք բացակայում են *S.* Typhimurium հարուցչի (ինչպես նաև մի շարք այլ սալմոնելա շճատեսակների) մոտ, սակայն առկա էին *S.* Enteritidis-ի մոտ և նպաստում են վերջինիս ախտածնությանը հանդիսանում են. առաջին տիպի ռեստրիկցիայի/մոդիֆիկացիայի համակարգը (SEN4290-SEN4292), հավանական ախտածնության կղզի (SEN1970-SEN1999), *peg* ֆիմբրիալ օպերոնը (SEN2144A-SEN2145B) և չորրորդ տիպի սեկրեցիայի համակարգի մնացորդը SEN1001 [Silva C et al., 2012]: *S.* Enteritidis յուրատեսակ գեներն ուսումնասիրող մեկ այլ հետազոտությունում նշվում է որ մուտանտները (յուրատեսակ գեների բացակայությամբ) ցուցադրել են թուլացված ներթափանցելություն մարդու և հավերի բջիջների մեջ [Shah D. et al., 2012]: Հետագա հետազոտություններում ցույց է տրվել, որ *pegD* մուտանտը դեֆեկտիվ է եղել ըստաղիքային գաղութացման [Addwebi T. et al., 2014]:

Սալմոնելայի մի շարք շճատեսակներ պարունակում են *spv* կլաստերը: Նախկինում կատարած ուսումնասիրությունները հետազոտել են ընդհանուր կլաստերի առկայությունը՝ առանց ուսումնասիրելու դրա գենային պարունակությունը: Նոր մեթոդներով կատարված հետազոտություններում տրված է, որ այս կլաստերը տարբեր կերպ է ներկայացված տարբեր շճատեսակներում, ցուցադրելով որոշակի աստիճանի հետերոգենություն այս

կլաստերում, հետևաբար, նաև պլազմիդում, որտեղ այն տեղակայված է [Chan K. et al, 2003]:

Վերջին տարիներին բազմակայունության հետազոտագահեռ առաջ է եկել մեկ այլ վտանգ՝ վիրուլենտության-կայունության պլազմիդ (VR): Սա մի հիբրիդային պլազմիդ է որը կրում է կայունություն և վիրուլենտություն պայմանավորող գեներ [Rodríguez I et al, 2012]:

S. Enteritidis և *S.* Typhimurium համեմատական վերլուծությունը ընդգծում է շարժուն գենետիկական տարրերի դերը երկու շճատեսակների գենոմային տարբերություններում: Այդպիսի տարբերություններ են հանդիսանում Fels-1, Fels-2, Gifsy-1 և Gifsy-2 բակտերիոֆագերում կոդավորվող գեների առկայությունը, ինչպես նաև *S.* Enteritidis-ի քրոմոսոմի երկու ֆագ-կապված հատվածները [Olson A et al., 2007]: Մյուս տարբերությունն է հանդիսանում SGI1-ի պակասությունը *S.* Enteritidis շճատեսակում, ինչպես նաև տարբեր պլազմիդների պարունակությունը *S.* Enteritidis և *S.* Typhimurium շճատեսակներում:

ԳԼՈՒԽ 2: ՓՈՐՁԱՐԱՐԱԿԱՆ ՄԱՍ

Աշխատանքն իրականացվել է ՀՀ ԳԱԱ Մոլեկուլային կենսաբանության ինստիտուտի Մոլեկուլային գենետիկայի լաբորատորիայում:

Հետազոտության անցկացման համար ստացվել է ՀՀ ԳԱԱ Մոլեկուլային կենսաբանության ինստիտուտի էթիկայի կոմիտեի համաձայնությունը (IORG number 0003427, Assurance number FWA00015042, and IRB number 00004079):

2.1 ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅԱՆ ՍՈՒԲՅԵԿՏՆԵՐ

Ուսումնասիրության սուբյեկտներ են հանդիսացել ՝՝Նորք՞՞ ինֆեկցիոն կլինիկական հիվանդանոցի կողմից տրամադրված 89 սալմոնելոզով հիվանդներ, ինչպես նաև 20 առողջ անձիք:

Հետազոտության համար ընտրվել են Հայաստանում գերակշռող *S.* Typhimurium և *S.* Enteritidis շճատեսակներով վարակված անձիք, հիվանդության սուր փուլում:

Հետազոտված անձիք բաժանվել են հետևյալ խմբերի՝

1. *S.* Enteritidis հարուցված սալմոնելոզով հիվանդ անձիք (n=57, 30 տղամարդ, 27 կին)
2. *S.* Typhimurium հարուցված սալմոնելոզով հիվանդ անձիք (n=32, 18 տղամարդ, 14 կին)
3. Առողջ անձանց ստուգիչ խումբ (n=20, 13 տղամարդ, 7 կին):

Տարիքի գործոնի ազդեցության ուսումնասիրության համար հետազոտվածները բաժանվել են երկու խմբի, սահմանային ընտրելով 4 տարեկանը՝ հաշվի առնելով նորմալ աղիքային միկրոբիոտայի և իմունային կարգավիճակի ձևավորումը: Ուսումնասիրված սուբյեկտների սեռը կլինիկական արտահայտման գործում նկատելի դեր չի ունեցել:

Տարիքային խմբեր՝

1. *S.* Typhimurium հարուցվածներ 4 տարեկանից փոքր (n=21, միջին տարիք՝ 2,15±0,9)

2. *S.* Typhimurium հարուցվածներ 4 տարեկանից մեծ (n=11, միջին տարիք՝ 20,03±19,4)
3. *S.* Enteritidis հարուցվածներ 4 տարեկանից փոքր (n=23, միջին տարիք՝ 2,6±1,1)
4. *S.* Enteritidis հարուցվածներ 4 տարեկանից մեծ (n=34, միջին տարիք՝ 23,9±19,4)
5. Առողջ ստուգիչների խումբ 4 տարեկանից փոքր (n=10, միջին տարիք՝ 2,6±0,9)
6. Առողջ ստուգիչների խումբ 4 տարեկանից մեծ (n=10, միջին տարիք՝ 26±12,4)

Հետազոտությունների համար ընտրված անձիք, մինչև հոսպիտալացումը, չեն ընդունել ոչ մի տիպի դեղամիջոցներ, ներառյալ հակաբիոտիկներ:

Բուժման նպատակով բոլոր հիվանդները անցել են ստանդարտ ինֆուզիոն թերապիա, դետոքսիկացիայի և ռեհիդրատացիայի:

2.2 ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՄԱՆ ՕԲՅԵԿՏ

Ուսումնասիրման օբյեկտ են հանդիսացել արյան և կղանքի նմուշները:

Բոլոր հետազոտված անձիք (անչափահասների դեպքում ծնողները կամ խնամակալները) տվել են իրենց համաձայնությունը նմուշներ տրամադրելու և տվյալ հետազոտությունն անցկացնելու համար:

Նմուշները վերցվել են հոսպիտալացման առաջին կամ երկրորդ օրը:

Արյան նմուշները վերցվել են երակից 5մլ քանակությամբ և պահվել են սառույցի վրա, հետագայում ցենտրիֆուգվել են 3000 պտույտ/վրկ-ով 10 րոպեի ընթացքում, վերնստվածքը՝ շիճուկը, վերցվել է հետազոտությունների համար:

Կղանքի նմուշներում ուսումնասիրվել է աղիքային միկրոֆլորան, ստացվել են սալմոնելայի իզոլատները, որոնցից անջատվել են ԴՆԹ և պահվել -25°C պայմաններում, հետագա ուսումնասիրությունների համար:

2.3 ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ՄԵԹՈԴՆԵՐ

Աշխատանքի համար առաջարկված մեթոդոլոգիան ներառում է կլինիկորեն խնդրահարույց սալմոնելայի շտամերի նույնականացումը և հավաքումը, դրանց վիրուլենտության, կլինիկական պատկերի, համաճարակաբանության և այլ բնութագրումներ, որոնք յուրատեսակ են Հայաստանում շրջանառող շտամերի համար:

2.3.1 Կլինիկական բնութագրում

Սալմոնելոզ ախտորոշումը դրվել է կլինիկական պատկերի հիման վրա և հաստատված է մանրէաբանական, կենսաքիմիական և շճաբանական թեստերով: Միաժամանակ ստեղծվել է սալմոնելոզով հիվանդների տվյալների հավաքածուն (*anamnesis vitae* և *anamnesis morbi*), ինչպես նաև հաշվի են առնվել օգտագործած սնունդը և ջրի աղբյուրները, սոցիալական խավին պատկանելությունը, վերջին ժամանակներում կատարած ճանապարհորդությունները, ինչպես նաև նմանատիպ հիվանդությամբ այլ անձանց առկայությունը:

Կլինիկորեն *S.* Typhiumurium մակածած սալմոնելոզը սովորաբար սկսվում է աստիճանաբար, և արդեն 5–7 օրվա ընթացքում լիովին արտահայտվում են բոլոր ախտանիշերը: Typhimurium հարուցվածների կլինիկական և լաբորատոր չափանիշների նորմալացումը տևում է 10-12 օր: *S.* Enteritidis մակածած սալմոնելոզի սուր փուլը տևում է 3-5 օր: *S.* Enteritidis–ը բնորոշվում է նրանով, որ առաջացած հիվանդությունն ունի սուր սկիզբ, իսկ կլինիկական ախտանիշների զարգացումը տեղի է ունենում վարակվելուց հետո 24 ժամվա ընթացքում:

2.3.2 Կենսաքիմիական և շճաբանական բնութագրում

Սալմոնելան նույնականացվել է ստանդարտ կենսաքիմիական թեստերով:

Հիմնական կենսաքիմիական թեստ է հանդիսացել գլյուկոզայի խմորումը, ուրեազայի, լիզինի դեկարբոքսիլազայի բացասական ռեակցիան, ինդոլի բացասական թեստը, H_2S արտադրությունը և դուլցիդի ֆերմենտացիան:

Ծճատիպավորումն իրականացվել է ագլյուտինացիոն թեստով՝ ըստ Կաուֆման-Ուայթի սխեմայի [Grimont P et al, 2007]՝ կիրառելով առկակոմերցիալ պոլիվալենտիմունային շիճուկներ ֆլագելային (H), լիպոպոլիսախարիդային (O) և կապսուլային (Vi) հակածինների հանդեպ:

2.3.3 Միկրոբային համակեցությունների անալիզ

Համակեցությունների անալիզն իրականացվել է կղանքի նմուշներում դասական մանրէաբանական մեթոդներով, տարբեր սելեկտիվ միջավայրերի վրա՝ որոշելով որակական և քանակական բակտերիալ կազմը, աէրոբ և անաէրոբ բակտերիաների հարաբերակցությունը:

Օգտագործվել են հետևյալ սելեկտիվային միջավայրերը՝ Էնդո ագար, բիսմութ-սուլֆիտ ագար, SS – ագար, ԼԱԱ (լեղի-աղային ագար), արյան ագար, Սաբուրոյի ագար: Միկրոբիոտան ուսումնասիրելուց հաշվի են առնվել կլինիկայում ընդունված նորմերը: Ստորև բերված աղյուսակում նշվում է մարդու աղիքային միկրոբիոտայի առավել ինֆորմատիվ և մեր հետազոտության մեջ տեղ գտած բակտերիալ խմբերի նորմալ պարունակությունը միկրոբիոտայում (աղ. 1):

<u>Աղյուսակ 1.</u>

Աղիքային նորմալ միկրոֆլորա

Նորմոբիոտայի անդամներ	**Նորմա**
Commensal *E. coli*	10^7-10^8
E. coli ցածր β-գալակտոզիդազային ակտիվությամբ	<10%
Լակտոզ բացասական *Enterobacteriaceae*	<5%
Հեմոլիտիկ *E. coli*	0
Ընդհանուր բակտերիալ քանակության մեջ կոկային ձևերը (%)	<25%
Հեմոլիտիկ *Staphylococcus* spp.	0

Bifidobacterium spp.	10^8
Lactobacillus spp.	10^6-10^{10}
Enterococcus spp.	10^6-10^8
Proteus spp.	$<10^2$
Staphylococcus aureus	$<10^2$
Candida spp.	$<10^3$
Anaerobic cocci	$<10^8$
Clostridium spp.	$<10^3$

Դիսբիոզի նկարագրության համար օգտագործվել է Միտրոխինի կողմից առաջարկած սանդղակը, որտեղ դիսբիոզը բաժանվել է 4 աստիճանի՝ ըստ բարդության [Mitrokhin M., 1998]: **Առաջին աստիճան.** դիտվում է աղիքային ցուպիկի ընդհանուր քանակության բարձրացում կամ նվազեցում, ատիպիկ հատկություններով աղիքային ցուպիկի բացակայություն: Բիֆիդո և լակտոբակտերիաների քանակությունը անփոփոխ է: Առկա են փոփոխություններ միկրոբային մեթաբոլիզմի մեջ: Առաջին աստիճանով դիսբիոզի դեպքում ԿԾՃԹ-ի քանակությունը կարող է տարբերվել (բարձրանալ կամ նվազել) համեմատած առողջ անձանց հետ: Դիսբիոզը լատենտ է, կոմպենսացված, աղիքային դիսֆունկցիաներ չեն նկատվում: **Երկրորդ աստիճան.** դիսբիոզը նկարագրվում է բիֆիդո և լակտոբակտերիաների քանակության աննշան նվազեցմամբ: Նկատվում է աղիքային ցուպիկների որակական և քանակական փոփոխություններ (ատիպիկ կենսաբանական հատկություններով ձևերի առաջացում): Նկատվում են քիչ քանակությամբ պայմանական ախտածին աղիքային

միկրոօրգանիզմներ: Նկատվում են միկրոբային մեթաբոլիզմի ինչպես ընդհանուր, այնպես էլ յուրատեսակ ցուցիչների փոփոխություններ: Դիսբակտերիոզը լոկալ է (տեղային), սուբկոմպենսացված, աղիքային դիսֆունկցիաներ, որպես օրենք, չեն նկատվում: **Երրորդ աստիճան.** տեղի է ունենում բիֆիդոբակտերիաների քանակության զգալի նվազեցում, զուգակցված լակտոբացիլների նվազեցման և աղիքային ցուպիկների տիպիկ հատկությունների փոփոխման (հեմոլիտիկ և լակտոզբացասական ձևերի գերակշռում) հետ: Տեղի է ունենում նաև ախտածին հատկություններով պայմանական ախտածին բակտերիաների և խմորասնկերի (Candida spp.) քանակի ավելացում: Նկարագրվում է առավել վառ արտահայտված փոփոխություններ միկրոբային մեթաբոլիզմի մեջ: Կտրուկ նվազում է ԿԾՃԹ-ի մակարդակը կղանքում, ինչպես նաև փոփոխվում է պրոֆիլը: Դիսբիոզը լոկալ է (տեղային), դեկոմպենսացված, նկատվում են աղիքային դիսֆունկցիաներ: **Չորրորդ աստիճան.** տեղի է ունենում բիֆիդոբակտերիաների կտրուկ նվազում (հնարավոր է նաև բացակայություն), ինչպես նաև լակտոբացիլների քանակության զգալի նվազեցում: Նվազում է տիպիկ հատկություններով աղիքային ցուպիկների քանակությունը: Տեղի է ունենում Նորմայում չհանդիպող աղիքային ցուպիկի ֆակուլտատիվ և օբլիգատ անաէրոբ տեսակների, ինչպես նաև ախտածին հատկություններով խմորասնկերի քանակության զգալի աճ: Ի հայտ են գալիս ախտածին բակտերիաներ (*Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*): Միկրոբիային մեթաբոլիզմը զգալիորեն շեղված է, նկատվում է էկոհամակարգի կարգավորման միկրոբային կենսաքիմիական կարգավորիչների հավասարակշռության խախտում, որը զուգակցվում է աղիքի միկրոբային ենթակառուցվածքի նմանատիպ խախտումներով: Դիսբիոզը տարածված է (կարող է զուգակցվել բակտերեմիայով), դեկոմպենսացված (վարակի տարածման, սեպսիսի կամ սեպտիցեմիայի վտանգով), նկատվում են արտահայտված աղիքային դիսֆունկցիաներ:

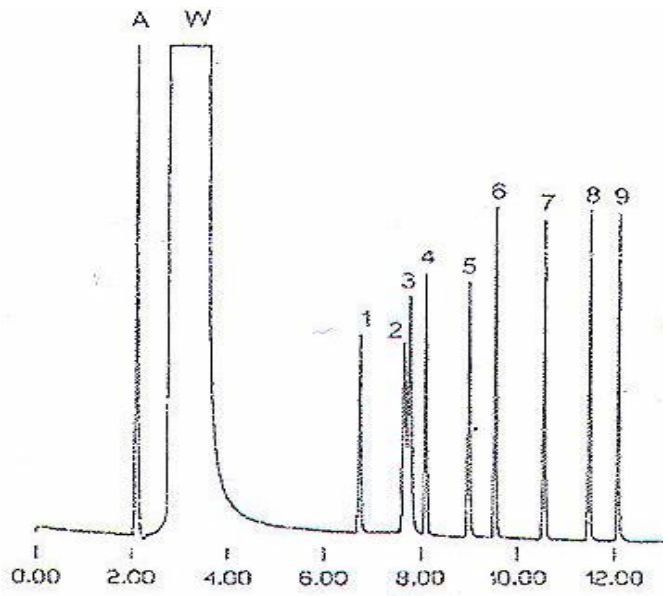
2.3.4 Միկրոբիոտայի մեթաբոլիկ ակտիվության որոշում

Տվյալ խնդրի իրականացման համար կատարվել է արյան շիճուկում ԿԾՃԹ-ների սկրինինգ՝ գազահեղուկային քրոմատոգրաֆիայի մեթոդով (CP-3380 քրոմատոգրաֆ “Varian” Inc. USA) (գազեր՝ ջրածին, ազոտ, սյունակ՝ WCOT Fused Silica, 50մ երկարությամբ և 0.32մմ ներքին տրամագծով, սյունակի ջերմաստիճանը՝ 150°C, բոցաիոնիզացիոն դետեկտորի ջերմաստիճանը՝ 280°C):

Հետազոտված նմուշների ԿԾՃԹ-ների առկայության անալիզը կատարվել է հետևյալ կերպ. •1մլ շիճուկին ավելացվել է 2մլ դիէթիլ եթեր և pH-ը կարգավորելու համար 2 կաթիլ 50%-անոց ծծմբական թթու, •խառնել, սկզբից ձեռքով, հետո vortex-ով, • փակել պարաֆիլմով և թողնել 15 րոպե սենյակային ջերմաստիճանի պայմաններում, (վատ անջատման դեպքում ցենտրիֆուգել 3000-4000 պտ/ր 10 րոպեի ընթացում), •հավաքել վերնստվածքը և դնել ջրային բաղնիքի մեջ, գոլորշացնել մինչև 100 մկլ մնացորդ, •ստացված եթերային էքստակտը 1մկլ քանակությամբ ներարկել անմիջապես գազային քրոմատոգրաֆի մեջ:

ԿԾՃԹ-ների նույնականացումը ավտոմատ կերպով իրականացվում է Galaxie Workstation ծրագրային փաթեթի միջոցով՝ ըստ դուրս գալու ժամանակի և պիկերի բարձրության՝ համեմատած հայտնի կոնցենտրացիայով վավերականացված ճարպաթթուներով լուծույթի հետ (նկ. 1): Տվյալների հավաստիության համար, մինչ հետազոտությունը կատարվել է ստանդարտ լուծույթի քրոմատոգրաֆիա աշխատանքի հաստատված ռեժիմում:

Ամեն կատարվող փորձին նախորդել և հաջորդել են սարքի մաքրում եթերի միջոցով:



Նկար 1. ԿԾՃԹ-ների ստանդարտխառնուրդի քրոմատագրաֆիա

A – օդ, W – դեիոնիզացված ջուր: Թթուների նշանները՝ 1–ացետատ, 2–ֆորմիատ, 3 – պրոպիոնատ, 4 – իզոբուտիրատ, 5 – բուտիրատ, 6 – իզովալերիատ, 7 – վալերիատ, 8 – իզոկապրոատ, 9 – կապրոատ:

Ստանդարտ լուծույթով սարքի չափաբերումից հետո ԿԾՃԹ-ների համար ստացել ենք հետևյալ ժամանակները. ացետատ-7.16, պրոպիոնատ-8.01, իզոբուտիրատ-8.29, բուտիրատ-9.04, իզովալերիատ-9.54, վալերատ-10.48, իզոկապրոատ-11.46, կապրոատ-12.15

2.3.5 Ալերգիայի կենսացուցիչ իմունոգլոբուլին E-ի (IgE) որոշում

S. Typhimurium կամ *S.* Enteritidis հարուցված սուր սալմոնելոզով հիվանդների արյան շիճուկում IgE-ի պարունակությունը հետազոտվել է ալերգիայի հանդեպ հակումը գնահատելու համար:

Արյան շիճուկում IgE-ի կոնցենտրացիան որոշվել է “The immunoassay analyzer cobas e 411 2nd generation platform of ECL (electrochemiluminescence) technology”-ի միջոցով (“Roche”, ԱՄՆ), համաձայն արտադրողի ցուցումների:

Մինչև հետազոտումը կատարվում է սարքի չափաբերում: Սարքի չափաբերումները կատարվում են պարբերաբար և համարում են պատրաստ, եթե չափաբերման գործոնի արժեքը հավասարվում է 1-ի: Չափաբերումից հետո ստանդարտ լուծույթով չափվում են երկու ստուգիչները: Սարքը համարվում է պատրաստ փորձի համար, եթե առաջին ստուգիչի ցուցանիշը 81.37-124.6 IU/մլ միջակայքում է, երկրորդինը՝ 238.6-365.4 IU/մլ: Այս երկու գործողություններից հետո նոր անցնում են նմուշների հետազոտություններին:

Փորձը կատարվում է “Սենդվիչ” սկզբունքով:

- 1-ին ինկուբացիա. Վերցվում է նմուշը 10 մկլ քանակությամբ, որի մեջ պարունակվող IgE-ն բիոտինիլացվում է (կովալենտ կապով միանում է բիոտինին) մոնոկլոնալ IgE-հատուկ հակամարմիններին և նշվում է ռութենիումի կոմպլեքսով:

- 2-րդ ինկուբացիայի ժամանակ ավելացնում են ստրեպտավիդին, բիոտինի և ստրեպտավիդինի միացման արդյունքում առաջանում է ամուր կոմպլեքս:
- Ռեակցիոն խառնուրդը դնում են չափման բջջի մեջ, որտեղ միկրոմասնիկները մագնիսականորեն կպնում են էլեկտրոդի մակերևույթին: Չմիացված մասնիկները հեռացվում են, որից հետո մակածվում է քեմիլյումինիսցենցիայի էմիսիա, որն էլ չափվում է ֆոտոբազմապատկիչով:
- Արդյունքները որոշվում է աստիճանավորման կորի հետ համեմատությամբ:

2.3.6 Ինտերլեյկինների կոնցենտրացիայի որոշում

Ինտերլեյկինների կոնցենտրացիաները շիճուկում որոշվել են պինդ-ֆազային իմունոֆերմենտային անալիզի՝ ELISA-ի (eBioscience, USA) միջոցով՝ համապատասխան արտադրողի ցուցումների: Այս սպիտակուցների կոնցենտրացիաների որոշման համար աստիճանավորման կորերը ստացվել են հայտնի կոնցենտրացիայով ստանդարտների օգտագործման միջոցով: Կլանման չափումը իրականացվել է Stat Fax 303 Reader (Awareness Technology, Inc., ԱՄՆ) սարքի միջոցով: Տվյալների զգայունության շեմերը չափվել են. ԻԼ-1β-ի համար < 2 պգ/մլ, ԻԼ-17 < 4 պգ/մլ: Այն նմուշները, որոնց ցուցանիշները եղել են զգայունության շեմից ցածր, դիտարկվել են որպես չգրանցվող:

2.3.7 Գենոտիպավորում

Մոլեկուլա-կենսաբանական ուսումնասիրությունները տարվել են կլինիկական նմուշներից անջատված սալմոնելայի շտամերի վրա: Հետազոտության համար ընտրվել են այն շտամերը, որոնց տեր-ախտածին փոխազդեցություններում նկատվել են զգալի տարբերություններ բորբոքման պրոցեսների, IgE-ի մակարդակի և ԿԾՃԹ-ի կոնցենտրացիայի մեջ:

Պոլիմերազային շղթայական ռեակցիայի (ՊԾՌ) մեթոդով սկրինինգն իրականացվել է BIO-RAD thermal cycler-ի (BIO-RAD Inc., ԱՄՆ) կիրառմամբ:

Աշխատանքի ընթացքում հետազոտվել են Salmonella enterica ենթատեսակի 36 շտամեր (*S.* Typhimurium n=12 *S.* Enteritidis n=24), որոնք անջատվել են սալմոնելոզով հիվանդներից: Բոլոր իզոլատները աճեցվել են 2%-անոց մսապեպտոնային ագարի վրա, 24 ժամվա ընթացքում 37 °C-ի պայմաններում: Ամեն շտամից ընտրվել է մեկ գաղութ և կուլտիվացվել է բուլյոնում 37 °C-ի պայմաններում: ԴՆԹ անջատման համար վերցվել է 400 μլ գիշերային կուլտուրա:

Պլազմիդային ԴՆԹ-ի անջատումն իրականացվել է GenElute Five-Minute Plasmid Miniprep նյութերի հավաքածուի միջոցով (Sigma-Aldrich, USA)՝ համաձայն արտադրողի ցուցումների:

Պրայմերներ: Բոլոր իզոլատներում ստուգվել է հետևյալ գեների առկայությունը՝ *spvRABC*, *pefA*, *spiC*, *pegD*: Հետազոտության համար օգտագործվել են հետևյալ պրայմերները (աղ. 2): Ամպլիֆիկացված ԴՆԹ վիզուալիզացվել է էթիդիում բրոմիդով ներկված 1,2%-անոց ագարոզային գելի մեջ, 100-3000bp մոլեկուլային զանգվածի մարկերի հետ, ուլտրամանուշակագույն լուսավորման պայմաններում:

2.3.8 Վիճակագրական վերլուծություն

Վիճակագրական վերլուծությունն իրականացվել է Mann-Whitney և Fisher's exact թեսթերի միջոցով՝ օգտագործելով "GraphPad QuickCalcs: t test calculator" (GraphPad Software Inc., ԱՄՆ) ծրագրային փաթեթը: Վիճակագրորեն հավաստի ընդունվել են $p<0.5$ արժեքներով տվյալները:

SPSS Statistics 19 (SPSS Inc., ԱՄՆ) ծրագրի օգտագործմամբ իրականացվել է ստացված տվյալների դիսկրիմինանտֆունկցիոնալ անալիզը: Ուիլկսի լյամբդայի սահմանային արժեք ընդունվել է $\lambda<0.1$:

Աղյուսակ 2.

Հետազոտված գեների և պրայմերների նկարագրություն

Գեներ	**Նուկլեոտիդային հաջորդականություն**	**Ամպլի-կոն (bp)**	**Հալման ջերմաստիճան (ցիկլ)**	**Հղում**
spvA	5'-GTCAGAC CCGTAAACAGT -3'	641	54ºC (30)	A. Derakhshandeh et al 2013

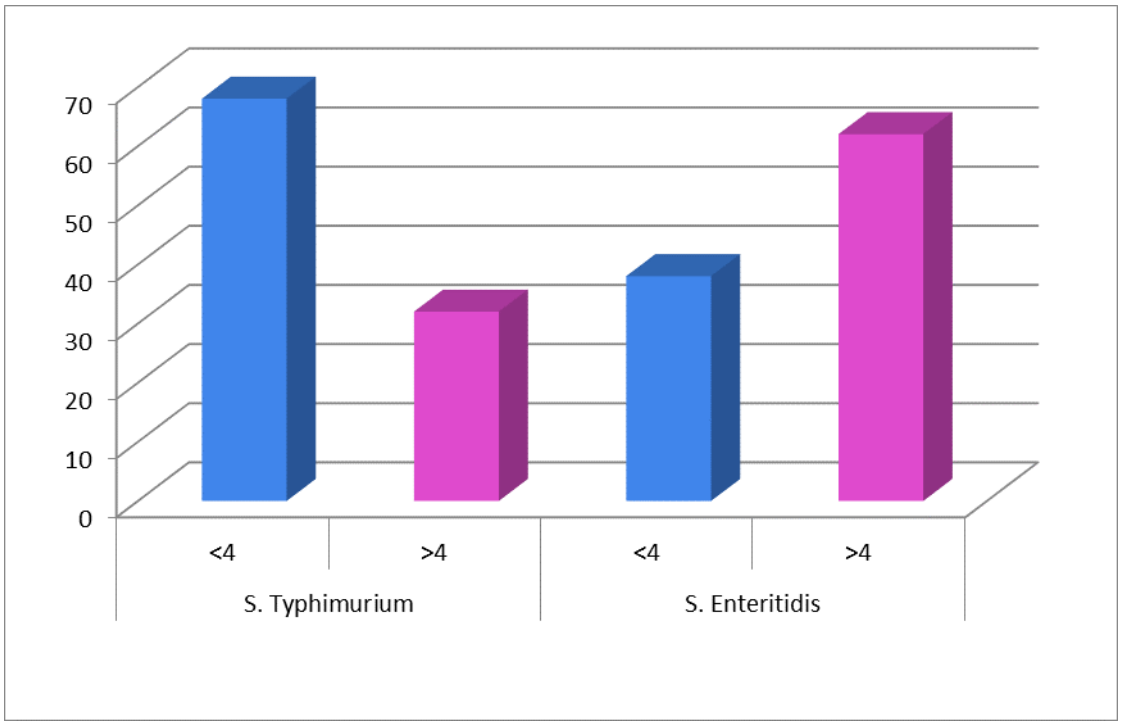
	5'- GCACGCAG AGTACCCGCA -3'			
spvB	5'- ATGTTGATAC TAAATGGTTTTTCA-3'	1776	55ºC (35)	A. Derakhshandeh et al 2013
	5'- CTATGAGTTG AGTACCCTCATGTT -3'			
spvC	5′-CGGAAATAC CATCTACAAATA-3′	669	50 ºC (35)	R. Rowlands et al 2014
	5′-CCCAAACCCA TACTTACTCTG-3′			
spvR	5'- ATGGATTTCATT AATAAAAAATTA -3'	894	55ºC (35)	A. Derakhshandeh et al 2013
	5'- TCAGAAGGTGG ACTGTTTCAGTTT -3'			
spiC	5'- CCTGGATA ATGACTATTGAT -3'	301	55 ºC (30)	M. Dione et al 2011
	5'- AGTTTATGG TGATTGCGTAT -3'			
pefA	5'-AGGGAATTCTTC TTGCTTCCATTCCA TTATTGCACTGGG -3'	520	50ºC (35)	Castilla *et al. 2006*
	5'- TCTGTCGACGGGG GATTATTTGTAAGCCACT-3'			
pegD	5'-TATGTGGC AAAGACAGGAA-3'	524	55 ºC (30)	Silva C. *et al. 2012*
	5'-GCAAAGAA TCAATGGAGCA-3'			

ԳԼՈՒԽ 3. ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ԱՐԴՅՈՒՆՔՆԵՐ

3.1 Աղիքային միկրոբիոտայի շեղումները տարբեր շճատեսակներով հարուցված սալմոնելոզի ժամանակ

Հայաստանում *Salmonella* enterica ենթատեսակի երկու ամենատարածված շճատեսակներն են *S.* Enteritidis և *S.* Thyphimurium, որոնք մարդկանց սուր գաստրոէնտերիտների առաջացման պատճառ են հանդիսանում: Ի համեմատ նախկին տարիների դիտվել է *S.* Enteritidis շճատեսակի շտամներով հարուցված սալմոնելոզների դեպքերի քանակի ավելացում [Grassl G et al; 2008]:

Հետազոտության տվյալները վկայում են, որ *S.* Typhimurium շճատեսակով հարուցված հիվանդների 66 % կազմում են մինչև 4 տարեկան երեխաները, իսկ *S.* Enteritidis հարուցված հիվանդները նույն տարիքային խմբում՝ 40%: Բարձր տարիքային խմբերում նկատվում է հակառակ տոկոսային հարաբերությունը (նկ. 2):



Նկար 2. Հարուցիչների շճատեսակների տարածվածության տոկոսը տարբեր տարիքային խմբերի հիվանդների մոտ:

Հիվանդների բաժանումն ըստ տարիքային խմբերի կատարվել է հաշվի առնելով միկրոբիոտայի և իմունային համակարգի

ձևավորման աստիճանը: Ներկայումս սալմոնելոզների սուր փուլում միասնորեն են քննարկվում աղիների միկրոֆլորայի խախտումները, իմունային կարգավիճակը և հիվանդության դրսևորումները [Grassl G. et al; 2008]:

Հայտնի է, որ սալմոնելան տիրոջ օրգանիզմում հարուցում է բորբոքում և դիսբիոտիկ փոփոխություններ աղիքային միկրոբիոտայում, որի արդյունքում Bacteroides և Firmicutes-ի աճը ճնշվում է, ինչն էլ նպաստում է սալմոնելայի և էնտերոկոկերի գերաճին [Deatherage Kaiser B. et al., 2013]:

Աղիքային վարակի ժամանակ զարգանում է դիսբիոզ, որը նպաստում է հիվանդության ծանր ընթացքին և քրոնիզացմանը, ինչպես նաև ցածրացնում է բուժման արդյունավետությունը: Վերջինս կարող է հանգեցնել մի շարք քրոնիկ հիվանդությունների զարգացմանը:

Հետազոտված էկոլոգիական խորշում սալմոնելոզով հիվանդների կլինիկական մանրէաբանական անալիզի տվյալների հիման վրա բնութագրվել է մակրոօրգանիզմի դիսբիոզը, դրա աստիճանը, ինչպես նաև կախվածությունը հարուցչի շճատեսակից և հիվանդի տարիքից:

Արդյունքում բացահայտվել է, որ սալմոնելայով մակածած դիսբիոզը նկարագրվում է բիֆիդոբակտերիաների, լակտոբացիլների և աղիքային ցուպիկի քանակի կտրուկ նվազմամբ: Միաժամանակ տեղի է ունենում լակտոզբացասական բակտերիաների, էնտերոկոկերի, կանդիդա ցեղի սնկերի և ախտածին պոտենցիալով էնտերիկ բակտերիաների քանակի ավելացում, համեմատած առողջ ստուգիչների հետ: Նշված մանրէների քանակի նվազումը, օրինակ աղիքային ցուպիկի դեպքում արգելք է հանդիսանում պայմանական ախտածին մանրէների արտազատմանը աղիներից:

Այսպիսով, օրգանիզմի համար օգտակար մանրէների քանակը գերճնշված է ի դեմս պայմանական ախտածին մանրէների աճին: Երկու շճատեսակով վարակի դեպքում զարգանում է կանդիդոզ (աղ. 3):

Աղյուսակ 3.

Դիսբիոտիկ փոփոխությունները S. Typhimurium և S. Enteritidis հարուցված սալմոնելոզի ժամանակ

Իզոլատներ		*S.* Typhimurium ([a]հիվանդների %)	*S.* Enteritidis ([a]հիվանդների %)
1	Օպորտունիստիկ ախտածիններ	↑[x]83.0*	↑[x]37.5*
2	Կոմենսալ *E. coli*	↓[y]55.0*	↓[y]25.5*
3	*E. coli*ցածր β-գալակտոզիդազային ակտիվությամբ	0	↑[x]10.5
4	Լակտոզ բացասական *Enterobacteriaceae*	↑[x]76.6*	↑[x]22.5*
5	Հեմոլիտիկ *E. coli*	↑[z]30	↑[z]22.5*
6	Ընդհանուր բակտերիալ քանակության մեջ կոկային ձևերը (%)	↑[x]43.3	↑[x]47.5
7	Հեմոլիտիկ *Staphylococcus* spp.	0	0
8	*Bifidobacterium* spp.	↓[w]80.7*	↓[w]52.5*
9	*Lactobacillus* spp.	↓[w] 81.7*	↓[w] 70.0*
10	*Enterococcus* spp.	↑[w] 30.7	↑[w] 28.0
11	*Proteus* spp.	0	0
12	*Staphylococcus aureus*	0	0
13	*Candida* spp.	↑[w] 43.3*	↑[w] 30*
14	Anaerobic cocci	0	0
15	*Clostridium* spp.	0	0

[a] – Հիվանդների տոկոսը՝ բարձրացված (↑), նվազած (↓) համապատասխան բակտերիալ խմբերի քանակությունը, համեմատած ստուգիչի հետ, [x] առողջ և վարակված խմբերի միջև տարբերությունը ≥ 2 անգամ, [y]բացակայություն վարակվածների խմբում, [z]առկայություն վարակվածների խմբում, [w] առողջ և վարակված

խմբերի միջև տարբերությունը ≥ 100 անգամ. *- վիճակագրորեն հավաստի, p<0.05.

Մեր ուսումնասիրության արդյունքում ցածր β գալակտոզիդազային ակտիվությամբ աղիքային ցուպիկ հայտնաբերվել է միայն *S.* Enteritidis հարուցված հիվանդների մոտ, մինչդեռ լակտոզբացասական էնտերոբակտերիաներն առավել արտահայտված են *S.* Typhimurium հարուցվածների մոտ (աղ 3):

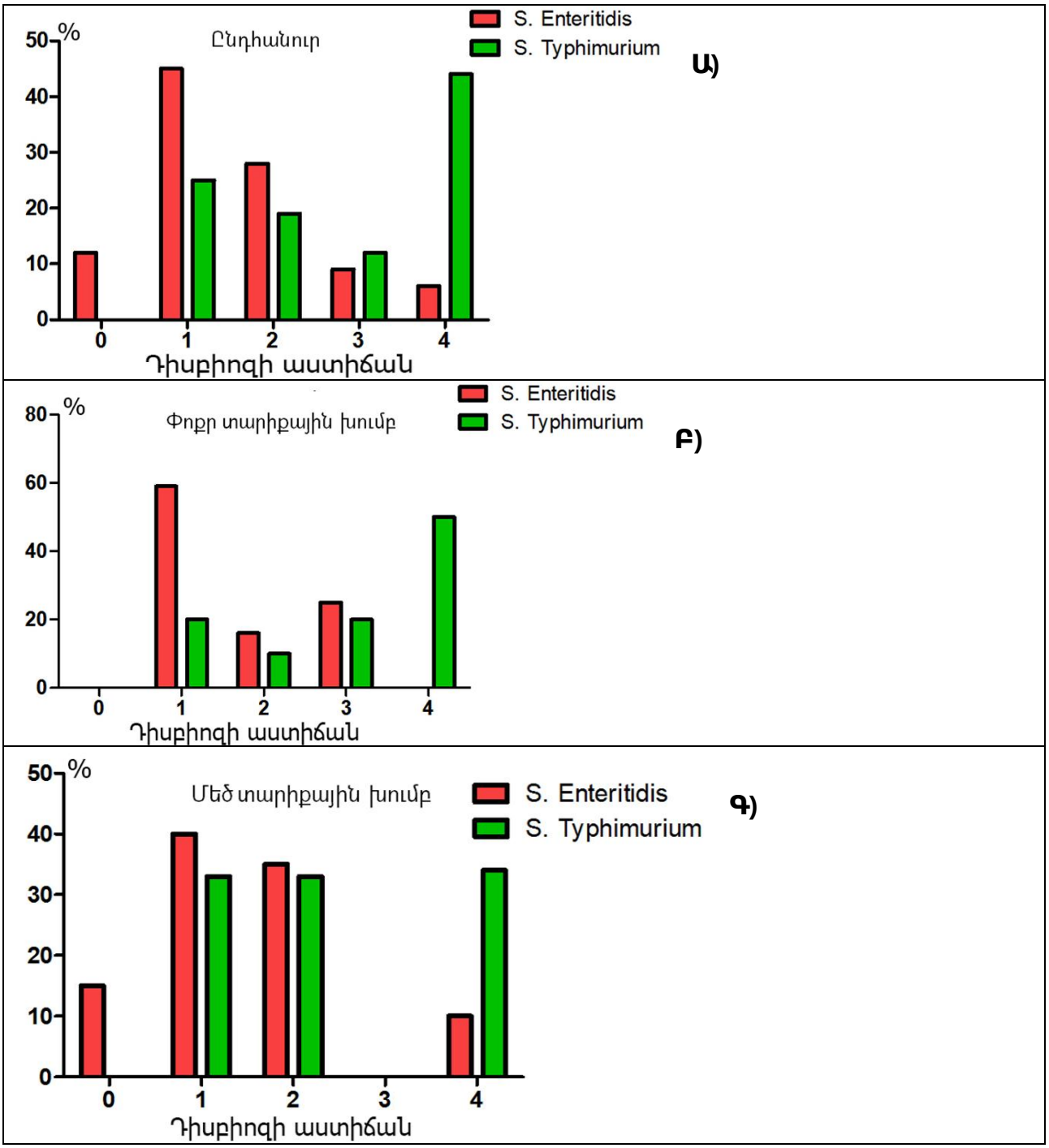
S. Typhimurium վարակի դեպքում ի համեմատ *S.* Enteritidis-ի դիտվում է լակտոզբացասական մանրէների քանակի ավելացում ավելի քան 3 անգամ: Հնարավոր է այս ցուցանիշը նույնպես նպաստում է *S.* Typhimurium վարակի դեպքում հիվանդության ընթացքի վատթարացմանը հետագա քրոնիզացմամբ: Ստացված տվյալների վերլուծությունը ցույց է տվել, որ ախտածին էնտերոբակտերիաներն առկա են 80% *S.* Typhimurium վարակված հիվանդների կղանքում, մինչդեռ *S.* Enteritidis վարակի դեպքում վերջինս ի հայտ է գալիս 37,5% (աղ. 3):

Աղիքային նորմալ միկրոբիոտայի շեղումը առավել բարձր մակարդակի է հասնում *S.* Typhimurium հարուցված հիվանդների մոտ, ի համեմատ *S.* Enteritidis հարուցվածների, հետևաբար, ավելի բարձր է դիսբիոզի աստիճանը *S.* Typhimurium-ի դեպքում (նկ. 3 ա., բ. գ., աղ. 3):

Հետազոտության ընթացքում կատարվել են նաև ներ- և միջխմբային համեմատություններ, և բացահայտվել է, որ դիսբիոզի աստիճանը ավելի արտահայտված է 4 –ից փոքր տարիքային խմբում (նկ 3բ.): Դիսբիոզի բարձր աստիճանը 4 տարեկանից փոքր հիվանդների մոտ օրինաչափ է, քանի որ այդ տարիքում գաղութային ռեզիստենտության մեխանիզմները դեռ նորմալ չեն գործում [Lawley T. et al; 2013]:

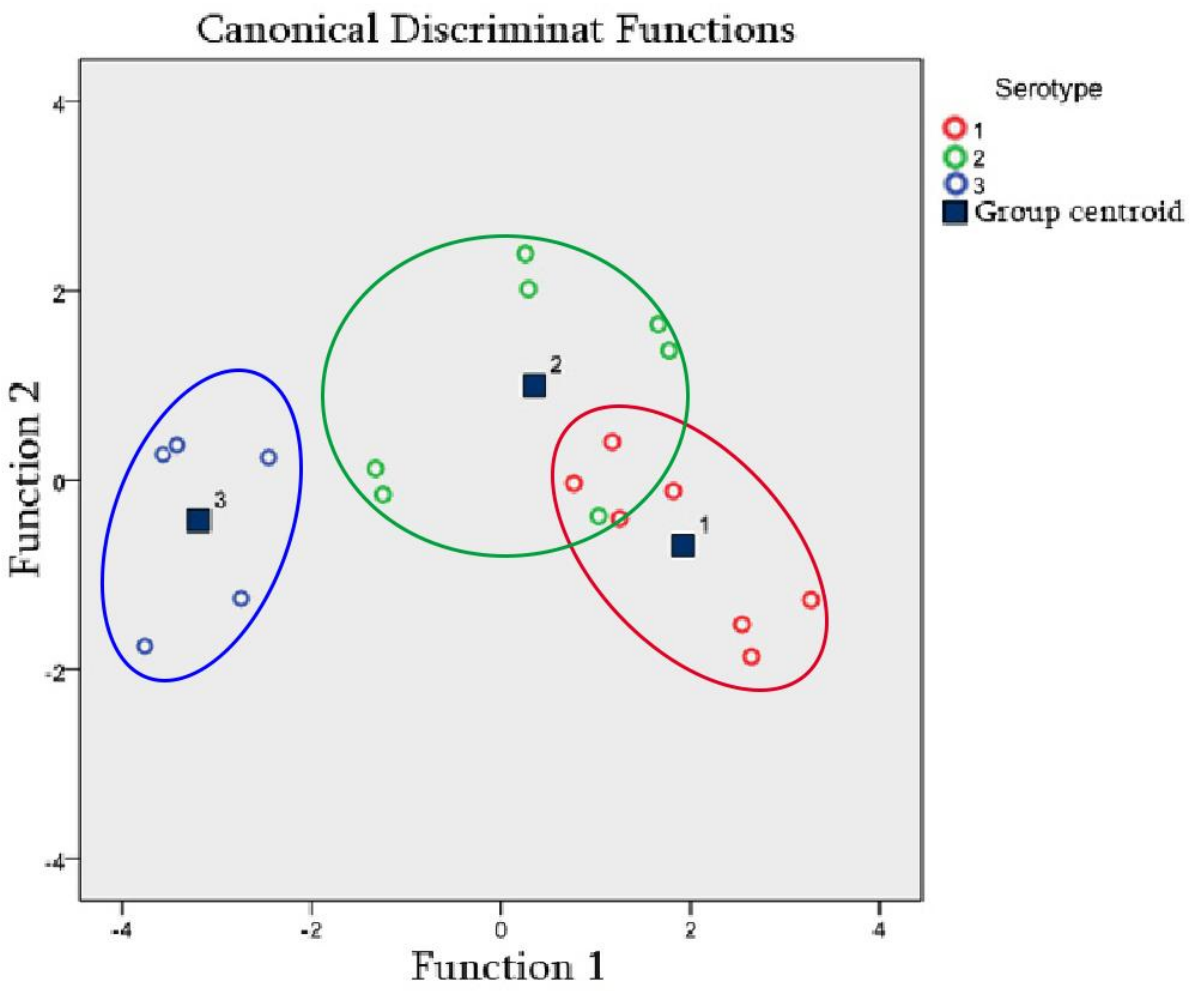
Դասական մանրէաբանական մեթոդներով ստացված տվյալները ենթարկվել են բազմաֆունկցիոնալ անալիզի: Մի շարք փոփոխականների դերը և հետազոտված խմբերի ճշգրիտ դասակարգման մեջ դրանց ազդեցությունը պարզելու համար կատարվել է դիսկրիմինանտանալիզ (ԴԱ) (նկ. 4 ա, բ, գ, դ): Մոդելում օգտագործված փոփոխական կանխորոշիչներ են հանդիսացել ինֆորմատիվ բակտերիալ խմբերի տվյալները, դիսբիոզի աստիճանը, սուբյեկտի

տարիքը, որոնք ցույց են տվել զգալի տարբերություններ՝ համեմատած առողջների հետ (աղ. 3):



Նկար 3. Դիսբիոզի աստիճանը *S.* Typhimurium և *S.* Enteritidis հարուցված հիվանդների մոտ: Աբսցիսների առանցք՝ դիսբիոզի աստիճան, օրդինատների առանցք՝ հիվանդների %: Բոլոր խմբերում

առկա է հավաստի տարբերություն *S.* Typhimurium և *S.* Enteritidis հարուցվածների միջև (p<0.0001, Fisher's exact test)

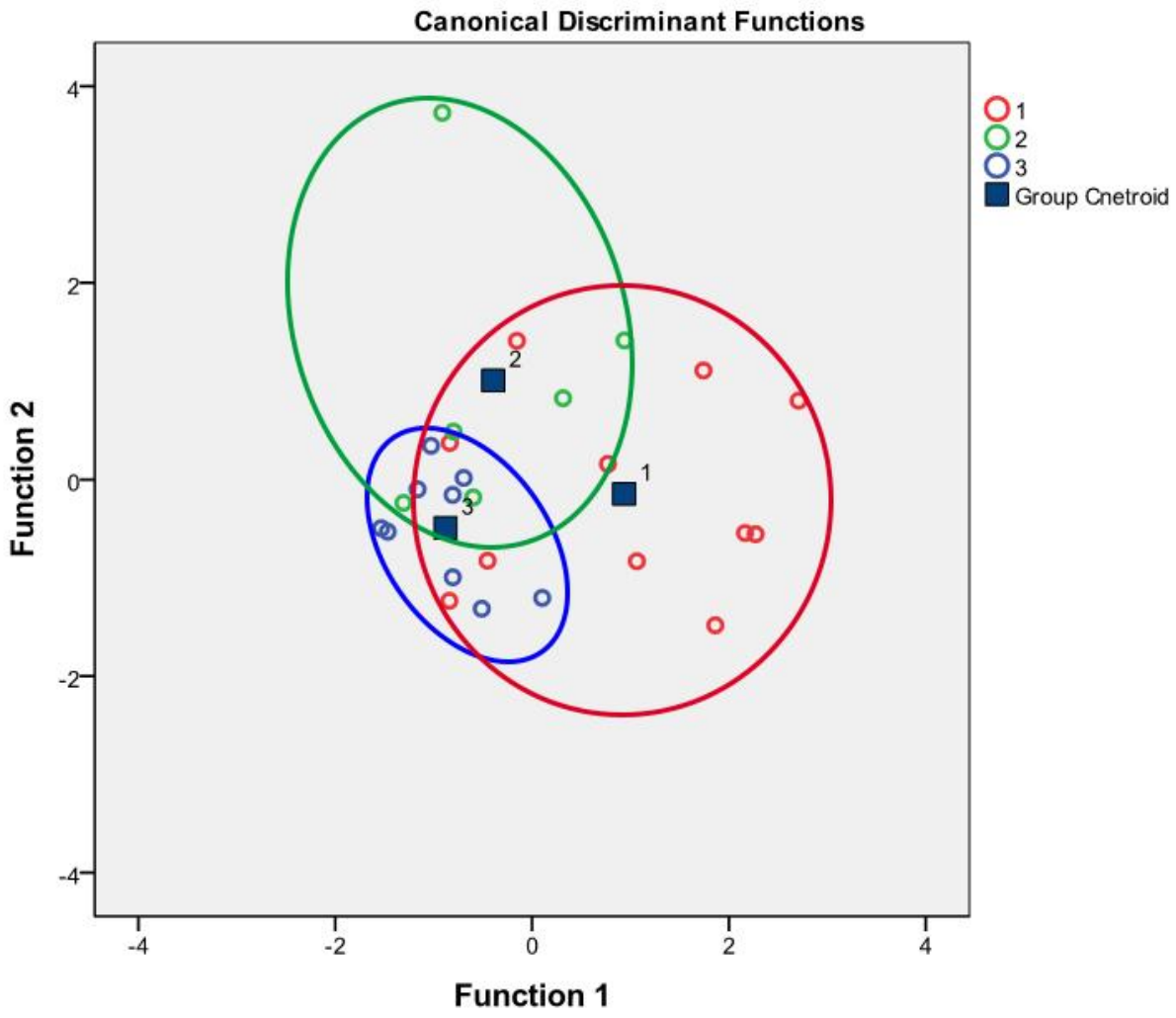


Նկար 4Ա. Փոքր տարիքային խմբի միջշճատեսակային ԴԱ՝ 1-*S.* Enteritidis հարուցվածներ՝ 4 տարեկանից փոքր, 2-*S.* Typhimurium 4 տարեկանից փոքր, 3-Առողջ ստուգիչների խումբ 4 տարեկանից փոքր

84.2% ճշգրիտդասակարգում; Ուիլկսի λ= 0.1

	Խմբի պատկանելությունը			Ընդհանուր (*N*)
	SE<4 N (%)	ST<4 N (%)	Ստուգիչ <4 N (%)	
SE<4	5(71.4)	2(28.6)	0 (0)	7

	ST<4	1(14.3)	6(85.7)	0 (0)	7
	Ստուգիչ <4	0(0)	0(0)	5 (100)	5

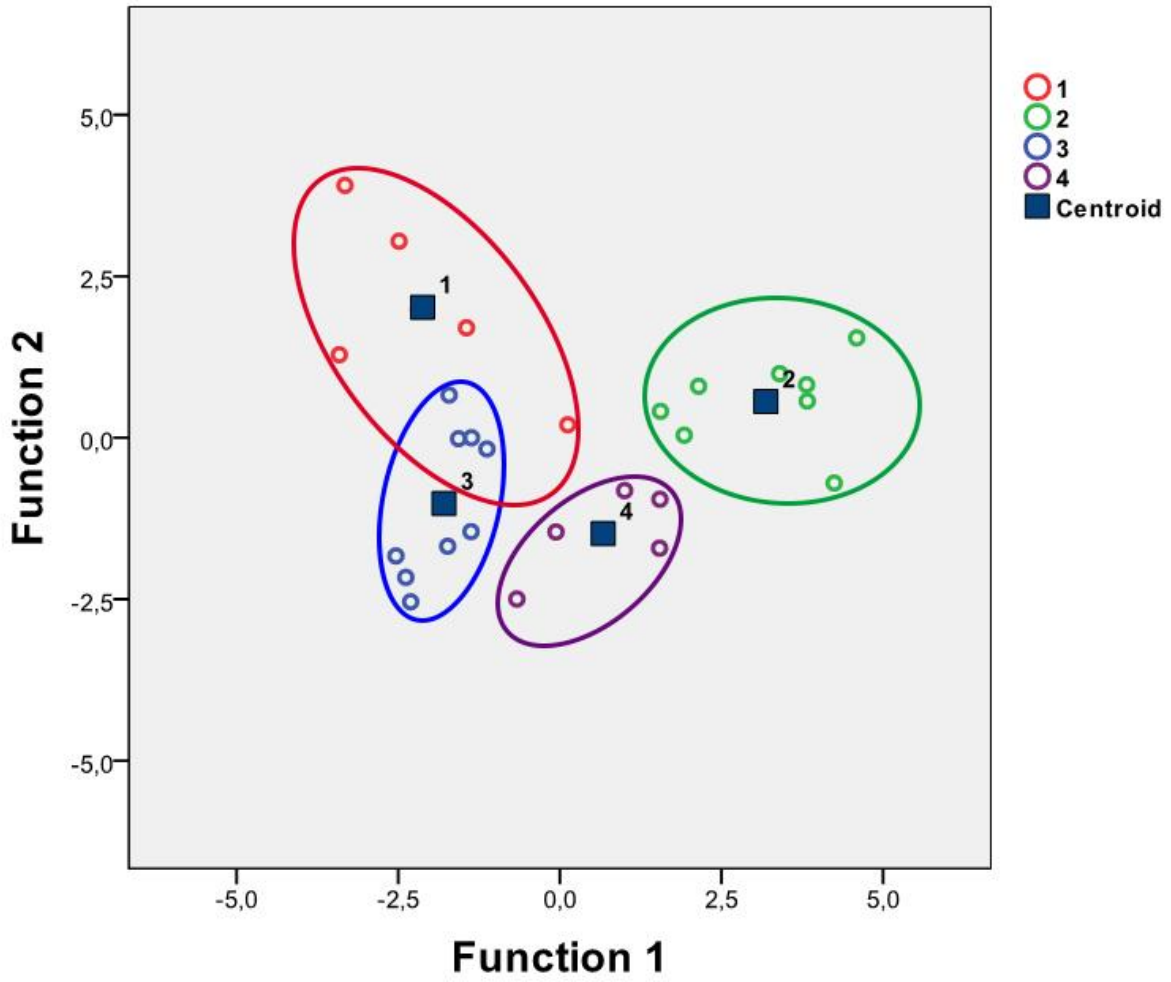


Նկար 4Բ. Մեծ տարիքային խմբի միջշճատեսակային ԴԱ՝ 1-*S.* Enteritidis հարուցվածներ՝ 4 տարեկանից մեծ, 2-*S.* Typhimurium 4 տարեկանից մեծ, 3-Առողջ ստուգիչների խումբ 4 տարեկանից մեծ

	Խմբի պատկանելություն			Ընդհանուր (*N*)
	SE>4 N (%)	ST>4 N (%)	Ստուգիչ >4 N (%)	

SE>4	7 (63.6)	1 (9.1)	3 (27.3)	11
ST>4	2 (33.3)	1 (16.7)	3 (50)	6
Ստուգիչ >4	1 (11.1)	0 (0)	8 (88.9)	9

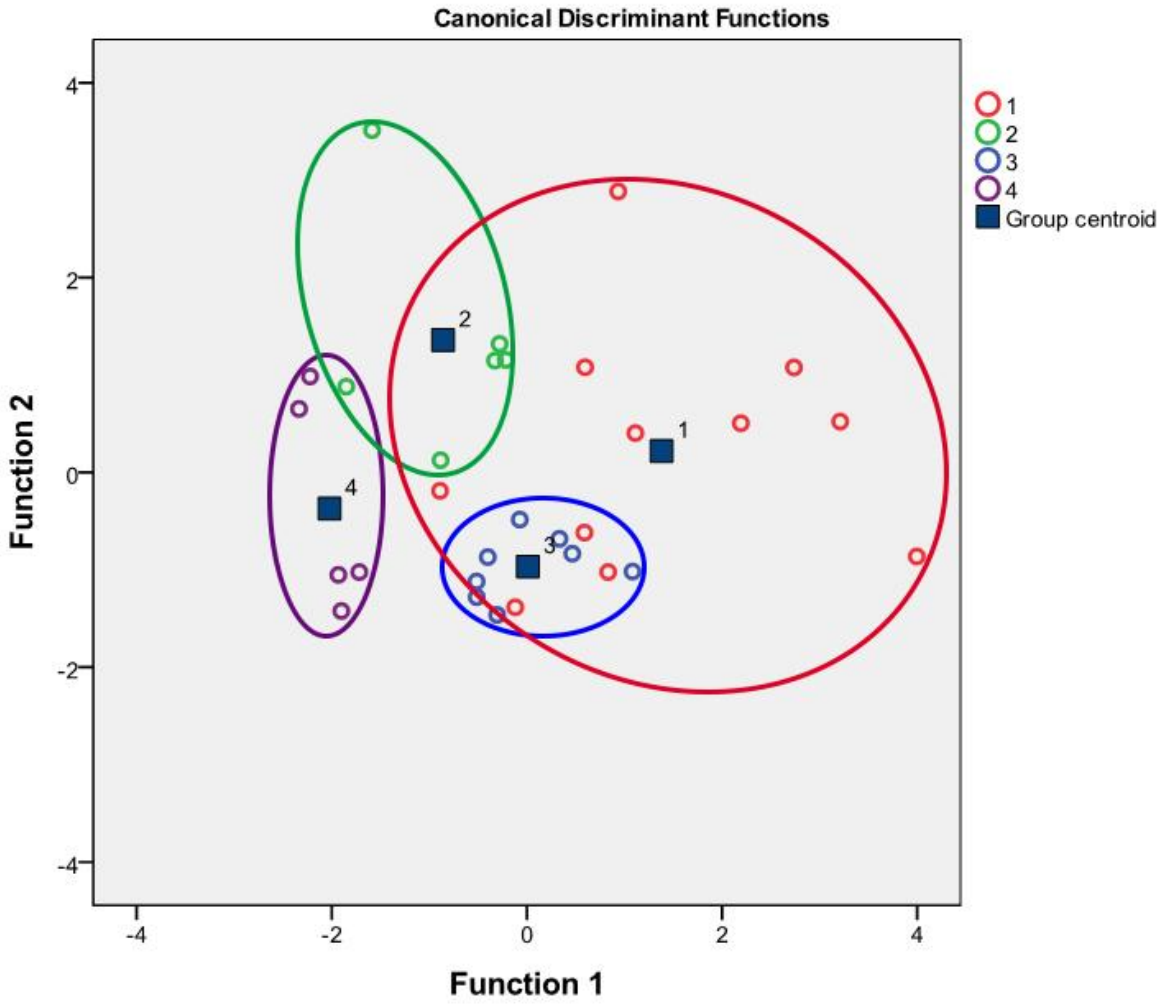
1.5 % ճշգրիտ դասակարգում; Ուիլկսի λ= 0.4 (վիճակագրորեն ոչ հավաստի)



Նկար 4Գ. *S.* Typhimurium հարուցվածների ներխմբային ԴԱ՝ 1-*S.* Typhimurium հարուցվածներ 4 տարեկանից մեծ, 2-*S.* Typhimurium հարուցվածներ 4 տարեկանից փոքր, 3-Առողջ ստուգիչ 4 տարեկանից մեծ, 4- Առողջ ստուգիչ 4 տարեկանից փոքր:

89.3% ճշգրիտդասակարգում; Ուիլկսի λ= 0.031

	Խմբի պատկանելությունը				Ընդհանուր (*N*)
	ST>4 N (%)	ST<4 N (%)	Ստուգիչ >4 N (%)	Ստուգիչ <4 N (%)	
ST>4	4 (66.7)	0 (0)	2 (33.3)	0 (0)	6
ST<4	0 (0)	7 (87.5)	0 (0)	1 (12.5)	8
Ստուգիչ >4	0 (0)	0 (0)	9 (100)	0 (0)	9
Ստուգիչ <4	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5	5



Նկար 4Դ. *S.* Enteritidis հարուցվածների ներխմբային ԴԱ՝ 1-*S.* Enteritidis հարուցվածներ 4 տարեկանից մեծ, 2-*S.* Enteritidis հարուցվածներ 4 տարեկանից փոքր, 3-Առողջ ստուգիչ 4 տարեկանից մեծ, 4- Առողջ ստուգիչ 4 տարեկանից փոքր:

81.8% ճշգրիտդասակարգում; Ուիլկսի λ= 0.15					
	Խմբի պատկանելությունը				Ընդհանուր (*N*)
	SE>4 N (%)	SE<4 N (%)	Ստուգիչ >4 N (%)	Ստուգիչ <4 N (%)	
SE>4	7 (63.6)	1 (9.1)	3 (27.3)	0 (0)	11
SE<4	0 (0)	6 (75.0)	0 (0)	2 (25.0)	8
Ստուգիչ >4	0 (0)	0 (0)	9 (100)	0 (0)	9
Ստուգիչ <4	0(0)	0 (0)	0 (0)	5 (100)	5

Նկար 4-ում պատկերված են ԴԱ մոդելներ գեներացված հետևյալ կանխորոշիչ փոփոխականներով՝ 1. Սալմոնելայի, 2. E. Coli-ի, 3. Լակտոզբացասական էնտերոբակտերիաների, 4. Բիֆիդոբակտերիաների, 5. Լակտոբացիլների, 6. Էնտերոկոկերի, 7. Կանդիդա ցեղի սնկերի քանակություն, ինչպես նաև 8. Դիսբիոզի աստիճան և 9. Հետազոտված սուբյեկտների տարիք:

Փոքր տարիքային խմբի ԴԱ-ն ցույց է տվել դիսբիոզի զգալի կախվածություն սալմոնելայի շճատեսակից (նկ. 4 ա), մինչդեռ մեծերի մոտ այս կախվածությունը նվազ նկատելի է (նկ. 4 բ): Ներխմբային վերլուծությունը ցույց է տվել, որ *S.* Typhimurium վարակի ժամանակ առկա է դիսբիոզի զգալի կախվածություն տարիքից (նկ. 4 գ), ինչը գրեթե չի նկատվում *S.* Enteritidis-ի դեպքում (նկ. 4 դ):

Ընդհանրացում 3.1

Աշխատանքում ներկայացված են 2013-2015 թթ. “Նորք” ինֆեկցիոն կլինիկական հիվանդանոցում սալմոնելոզով հիվանդների աղիքային միկրոբիոտայի հետազոտման արդյունքները:

Աղիքային միկրոֆլորայի հետազոտությունների արդյունքում հայտնաբերվել են խորը շեղումներ սալմոնելոզով հիվանդների մոտ՝ հարուցված տարբեր շճատեսակներով, որն առավել

արտահայտված է *S.* Typhimurium հարուցված հիվանդների մոտ: Բացի այդ, ցույց է տրվել, որ հարուցչի ախտածնական հատկությունները, մասնավորապես, դրանց կողմից մակածված տիրոջ աղիքային միկրոբիոտայի խախտումները, տարբերակվում են տարիքային խմբերում և շճատեսակ-կախյալ են:

3.2 Օրգանիզմի բորբոքային պատասխանը և սենսիբիլիզացիան տարբեր շճատեսակներով հարուցված սալմոնելոզի ժամանակ

Առկա են աշխատանքներ, որտեղ հեղինակները քննարկում են ինֆեկցիոն և ալերգիկ հիվանդությունների միջև կապը՝ հիմնական շեշտը դնելով բակտերիալ և վիրուսային ինֆեկցիաների վրա[Herz U. et al., 2000]:

Ինֆեկցիոն հիվանդությունների կապը ալերգիկ և աուտոիմունային խանգարումների հետ հակասական է: Ըստ որոշ հեղինակների ինֆեկցիաները նվազեցնում են հետագայում ալերգիկ հիվանդությունների առաջացման ռիսկը, մինչդեռ մյուսները նշում են, որ գաստրոէնտերիտները կարող են նպաստել ալերգիկ և աուտոիմունային հիվանդությունների զարգացմանը:

Հայտնի է, որ սալմոնելոզների ընթացքը և ելքը կախված է օրգանիզմի իմունային պատասխանից, որի նկարագրման համար ինֆորմատիվ է ցիտոկինների մակարդակի որոշումը [Ktsoyan Zh et al; 2013]: Ցիտոկինները, որպես միջբջջային ազդանշանային մոլեկուլներ, միջնորդում են սալմոնելաների ախտածին գործոնների ազդեցությունը և պատասխանատու են սալմոնելոզի դեպքում ախտաբանական գործընթացի զարգացման համար:

Նախկինում ցույց է տրվել, որ սալմոնելայի տարբեր շճատեսակներով հարուցման ժամանակ տեր օրգանիզմի բորբոքային պատասխանը՝ հակամիկրոբային սպիտակուցի և ցիտոկինների շարքի ինդուկցիան շճատեսակ-յուրատիպ է: *S.* Enteritidis ինֆեկցիաները ինդուկցում են IL-17-ի առավել բարձր արտադրություն՝ համեմատած *S.* Typhimurium-ի հետ: Բացի այդ, նույնիսկ ինֆեկցիայից ազատվելուց հետո, հետինֆեկցիոն անձանց մոտ այս ինտերլեյկինի մակարդակը մնում էր բարձր (երեք անգամ, համեմատած՝ ստուգիչի հետ) [Ktsoyan Zh et al; 2013b]:

Այս աշխատանքում կատարվել են հետազոտություններ ալերգիաների նկատմամբ հակվածության ձեռքբերման գործում երկու շճատեսակներով հարուցված սալմոնելոզի հնարավոր ազդեցությունը պարզելու ուղղությամբ, սահմանելով շճատեսակ

կախյալ բորբոքային պատասխանի ռիսկի խմբեր, որոնք կարող են հանգեցնել ալերգիկ ռեակցիաների:

Այդ նպատակով սալմոնելոզով հիվանդների (n=51) և առողջ ստուգիչների (n=20) մոտ ուսումնասիրվել է ընդհանուր IgE-ի մակարդակը:

IgE-ն հանդիսանում է ալերգիկ հիվանդությունների հայտնաբերման մարկեր: Ավելին, ընդհանուր IgE-ի մակարդակը կարող է վկայել օրգանիզմի սենսիբիլիզացիայի մասին նույնիսկ ալերգիա չունեցող սուբյեկտների մոտ [Kerkhof, M. et al., 2003]:

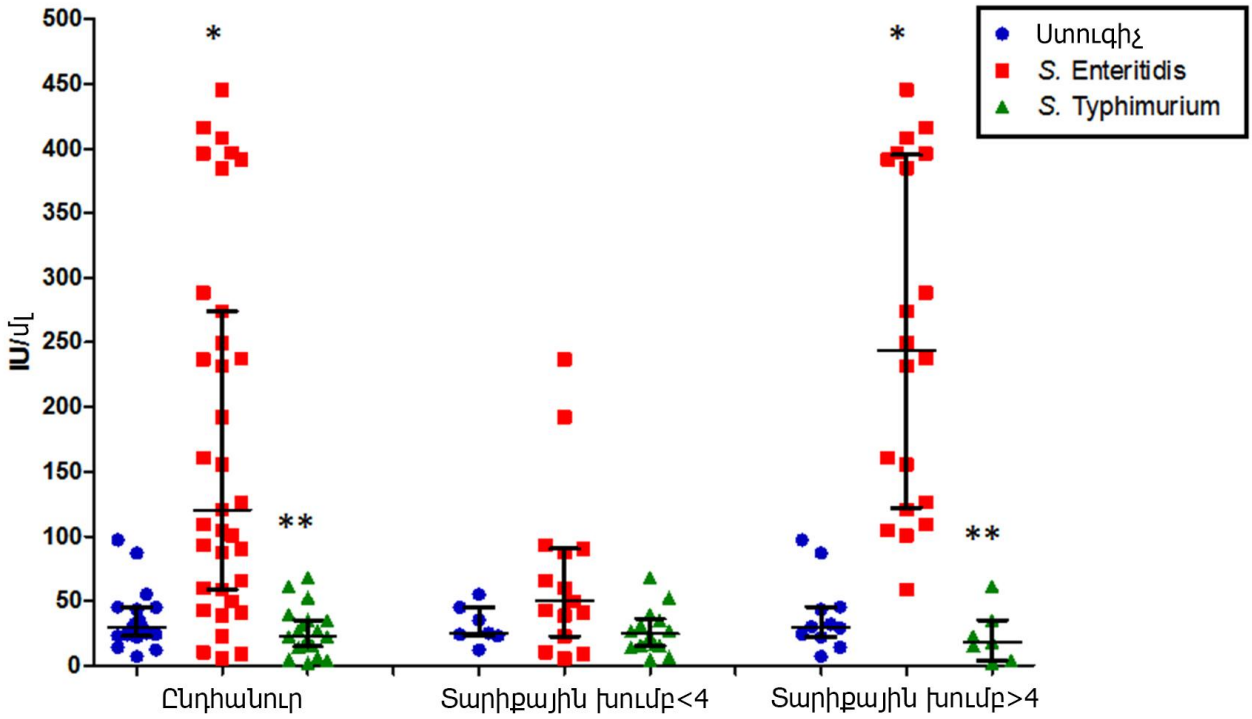
3.2.1 Համակարգային IgE-ն *S.* Enteritidis և *S.* Typhimurium ինֆեկցիաների ժամանակ

Ուսումնասիրության արդյունքում հայտնաբերվել է ընդհանուր IgE-ի մակարդակի բարձրացում 3-5 անգամ ($p<0.0001$) *S.* Enteritidis հարուցված հիվանդների երկու տարիքային խմբերի մոտ, համեմատած առողջ ստուգիչների հետ, մինչդեռ *S.* Typhimurium հարուցվածների մոտ IgE-ի մակարդակը մոտ է ստուգիչների IgE-ի արժեքներին ($p=0.12$): Բոլոր տարիքային խմբերի *S.* Eneteritidis հարուցվածների արյան շիճուկում IgE-ի մակարդակը մոտվեց անգամ գերազանցում է ի համեմատ *S.* Typhimurium հարուցված հիվանդների ($p<0.0001$):

Համեմատած առողջների խմբի հետ, փոքր տարիքային խմբի *S.* Enteritidis հարուցվածների մոտ IgE-ի մակարդակը գերազանցում է երկու անգամ ($p=0.2$, վիճակագրորեն ոչ հավաստի), մինչդեռ *S.* Enteritidis վարակվածների չորսից բարձր տարիքային խմբում այն գերազանցում է ութ անգամ ($p<0.0001$): Փոքր տարիքային խմբում դիտարկվել են IgE-ի մակարդակի մեծ տատանումներ, որոնք, հավանաբար, պայմանավորված են դեռ ամբողջությամբ չձևավորված իմունային համակարգով: Մեծերի խմբում դիտարկված հիվանդների 86%-ի IgE-ի կոնցենտրացիան գերազանցում էր առողջների խմբի արժեքները (նկ. 5):

S. Typhimurium հարուցված հիվանդների մոտ IgE-ի ցածր մակարդակը, հավանաբար, համապատասխանում է առկա մի շարք աշխատանքների մեկնաբանմանը, որտեղ նշվում է, որ *S.* Typhimurium-ը

կարող է օգտագործվել որպես ալերգիաների կանխարգելիչ [Pelosi U. et al, 2005]:



Նկար 5. Սալմոնելայի տարբեր շճատեսակներով հարուցված, տարբեր տարիքային խմբերում համակարգային IgE-ի կոնցենտրացիան (median, IQR): Ընդհանուր՝ առողջ ստուգիչները, *S.* Enteritidis և *S.* Typhimurium հարուցվածները անկախ տարիքից: Երկրորդ և երրորդ սյունակները՝ հետազոտված անձիք, ովքեր բաժանվել են համաձայն տարիքի և շճատեսակի: * հավաստի տարբերություն համեմատած առողջ ստուգիչների հետ ($p \leq 0.0002$, Mann–Whitney U-test): ** հավաստի տարբերություն *S.* Enteritidis և *S.* Typhimurium հարուցվածների միջև ($p \leq 0.0002$, Mann–Whitney U-test):

Նաև ցույց է տրված, որ թուլացված սալմոնելայի օրալ ներմուծումը ուժեղացնում է ցիտոկինների կամ այլ իմունախթանիչ գեների էքսպրեսիան, որոնք կարող են գործել որպես ադյուվանտ ուժեղացնել Th1 պատասխանը [Wu C. et al, 2005]:

S. Typhimurium հարուցվածների արյան մեջ IL1β-ի մակարդակը բարձրացած է [Ktsoyan Zh. et al 2013], ինչը թույլ է տալիս եզրակացնել, որ իմունային պատասխանն ընթացել է Th1 ճանապարհով, որը,

համաձայն որոշ աշխատանքների, ճնշում է ալերգիկ Th2 պատասխանը և, հավանաբար, նվազեցնում IgE-ի մակարդակը [Herz U et al, 2000]:

Մի շարք աշխատանքներ նշում են, որ 4 տարեկանից փոքր հասակում առաջացած սալմոնելոզը կարող է նպաստել շնչառական ալերգիաների կանխարգելմանը, մասնավորապես, պաշտպանել աստմայից և ռինոկոնյուկտիվիտից [Pelosi U. et al, 2005]:

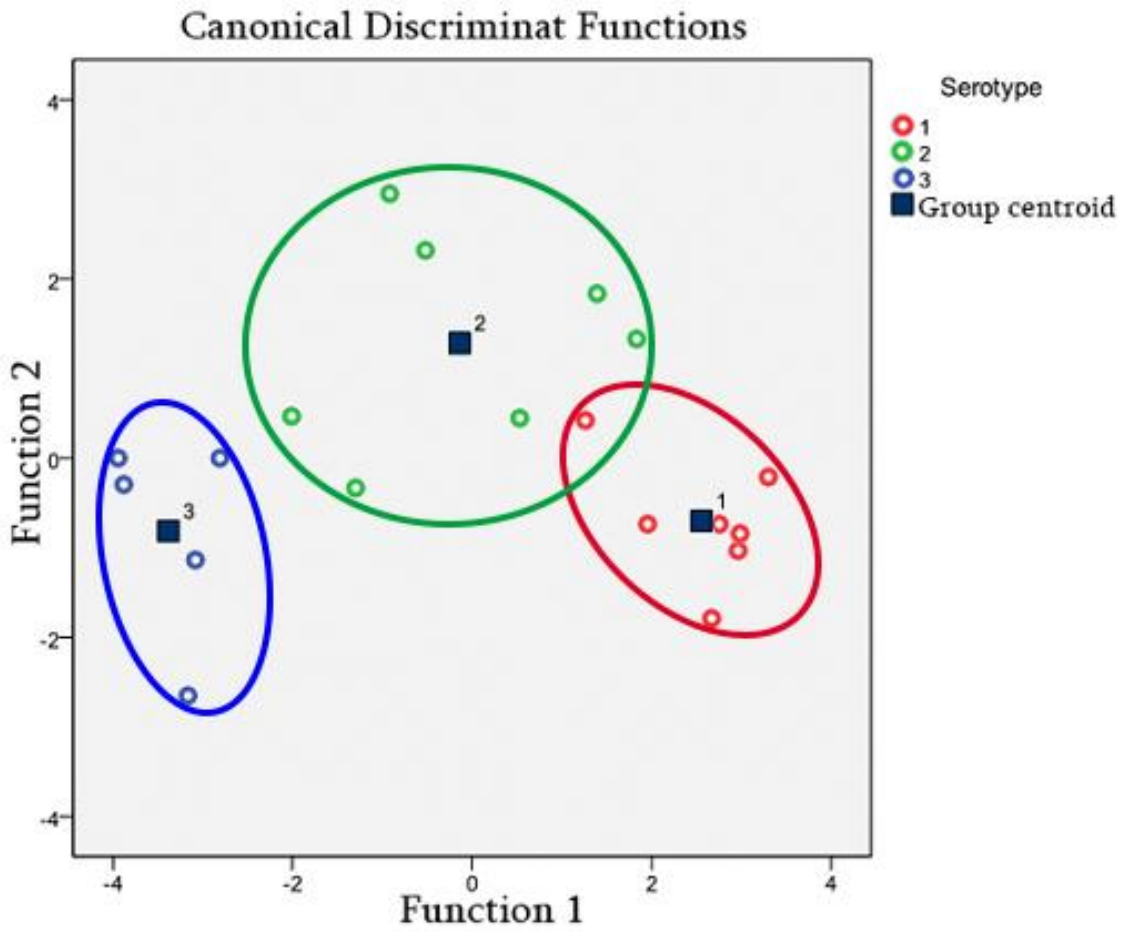
Ալերգիաների ծագումնաբանությունը դեռ հստակ չէ: Հայտնի է, որ դրա զարգացման համար ներգրավված են մի շարք գործոններ:

Նորմալ միկրոբիոտան մեծ դեր ունի գաղութային ռեզիստենտության և պատշաճ իմունային պատասխանի հաստատման գործում: Այս ոլորտում առաջին աշխատանքներից սկսած [Strachan D., 1989] ալերգիկ վիճակները հիմնականում համարվել են իմունային համակարգի շրջակա միկրոբիոտայի նկատմամբ ոչ բավարար ազդեցության հետևանք: Առկա են մի շարք աշխատանքներ, որտեղ նշվում է կապը աղիքային միկրոբիոտայի դիսբիոտիկ փոփոխությունների և ալերգիաների միջև [Prakash *S.* et al., 2011; Penders J. et al., 2007a; Penders J. et al., 2007b]:

Փոքր տարիքում միկրոբիոտայի խախտումները մեծ ռիսկի գործոն են հանդիսանում հետագայում այնպիսի քրոնիկ իմունային հիվանդությունների զարգացման համար, ինչպիսիք են ալերգիան և աուտոիմունային հիվանդությունները [Licciardi P. et al., 2010]:

Դիսբիոզը հանդիսանում է ալերգիաների զարգացմանը նպաստող հիմնական գործոններից մեկը: Մեր աշխատանքում հայտնաբերվել է դիսբիոզի կախվածություն հարուցչի շճատեսակից և հիվանդի տարիքից (նկ. 3): Ժամանակը, որն անհրաժեշտ է ալերգիկ հիվանդությունների հանդեպ հակվածություն ձեռք բերելու համար զգալիորեն երկար է համեմատած *S.*enterica հիվանդության տևողության հետ, տվյալ աշխատանքում փորձ է կատարվել պարզաբանելու սալմոնելոզի ընթացքում ժամանակավոր դիսբիոզի ազդեցությունը ընդհանուր IgE-ի կոնցենտրացիայի վրա:

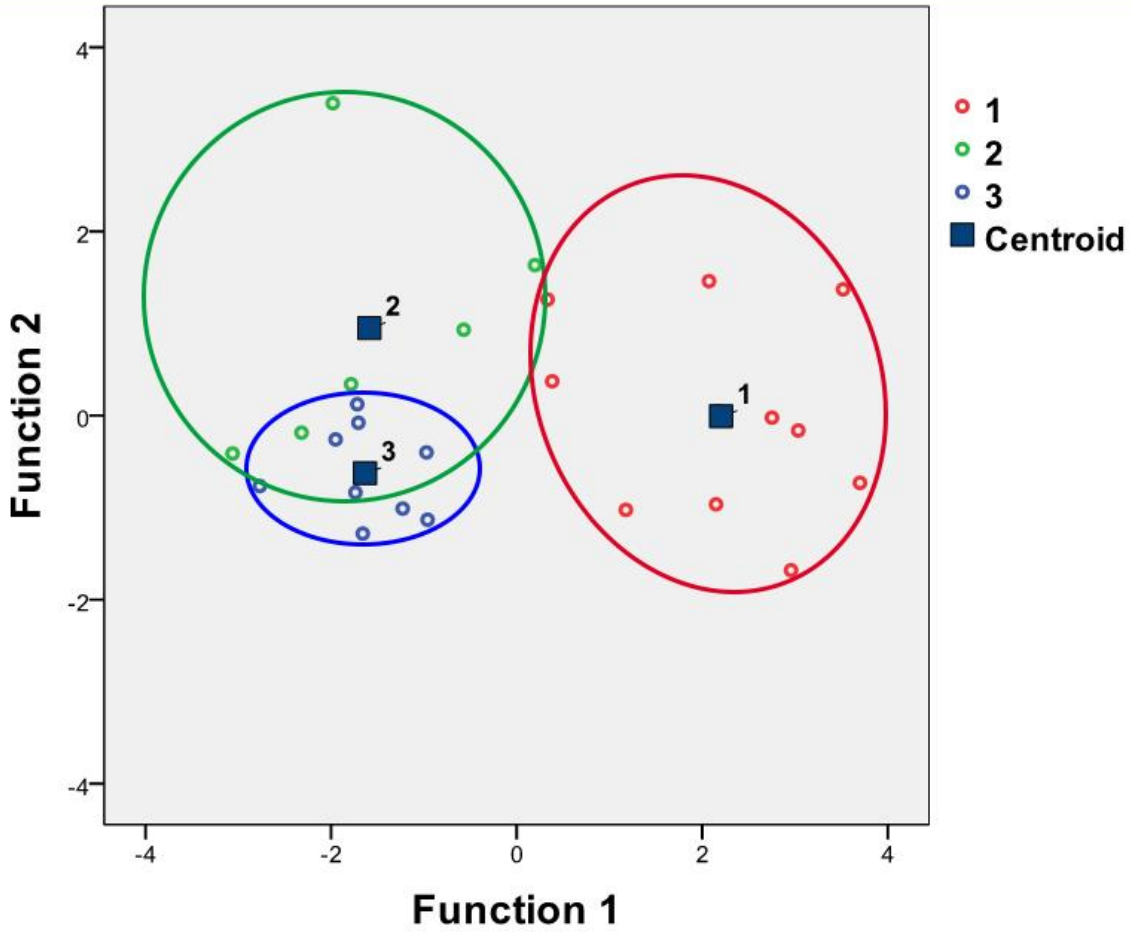
IgE-ի արտադրության գործում դիսբիոզի հնարավոր դերը պարզելու համար, դիսբիոզի ԴԱ մոդելի կանխորոշիչների շարքին ավելացվել է IgE-ն, որպես փոփոխական կանխորոշիչ:



Նկար 6Ա. Փոքր տարիքային խմբի ԴԱ. 1-*S.* Enteritidis հարուցվածներ՝ 4 տարեկանից փոքր, 2-*S.* Typhimurium հարուցվածներ՝ 4 տարեկանից փոքր, 3-Առողջ ստուգիչների խումբ 4 տարեկանից փոքր

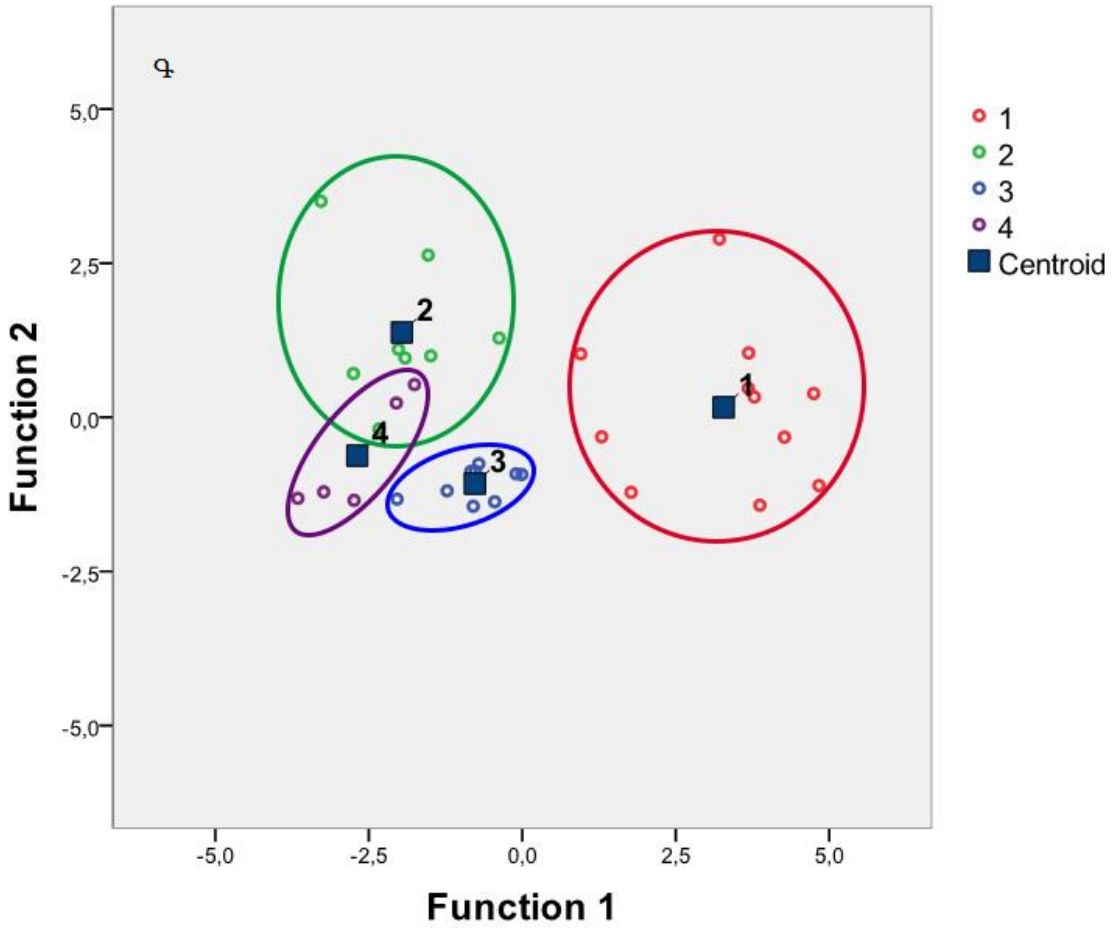
94.7% ճշգրիտ դասակարգում; Ուիլկսի λ= 0.063

	Խմբի պատկանելություն			Ընդհանուր (*N*)
	SE<4 N(%)	ST<4 N(%)	Ստուգիչ < 4 N(%)	
SE<4	6(85.7)	1 (14.3)	0 (0)	7
ST<4	0(0)	7 (100)	0 (0)	7
Ստուգիչ <4	0(0)	0 (0)	5 (100)	5



Նկար 6Բ. Մեծ տարիքային խմբի ԴԱ. 1-*S.* Enteritidis հարուցվածներ՝ 4 տարեկանից մեծ, 2-*S.* Typhimurium հարուցվածներ՝ 4 տարեկանից մեծ, 3-Առողջ ստուգիչների խումբ 4 տարեկանից մեծ, 84.6% ճշգրիտդասակարգում; Ուիլկսի λ= 0.091

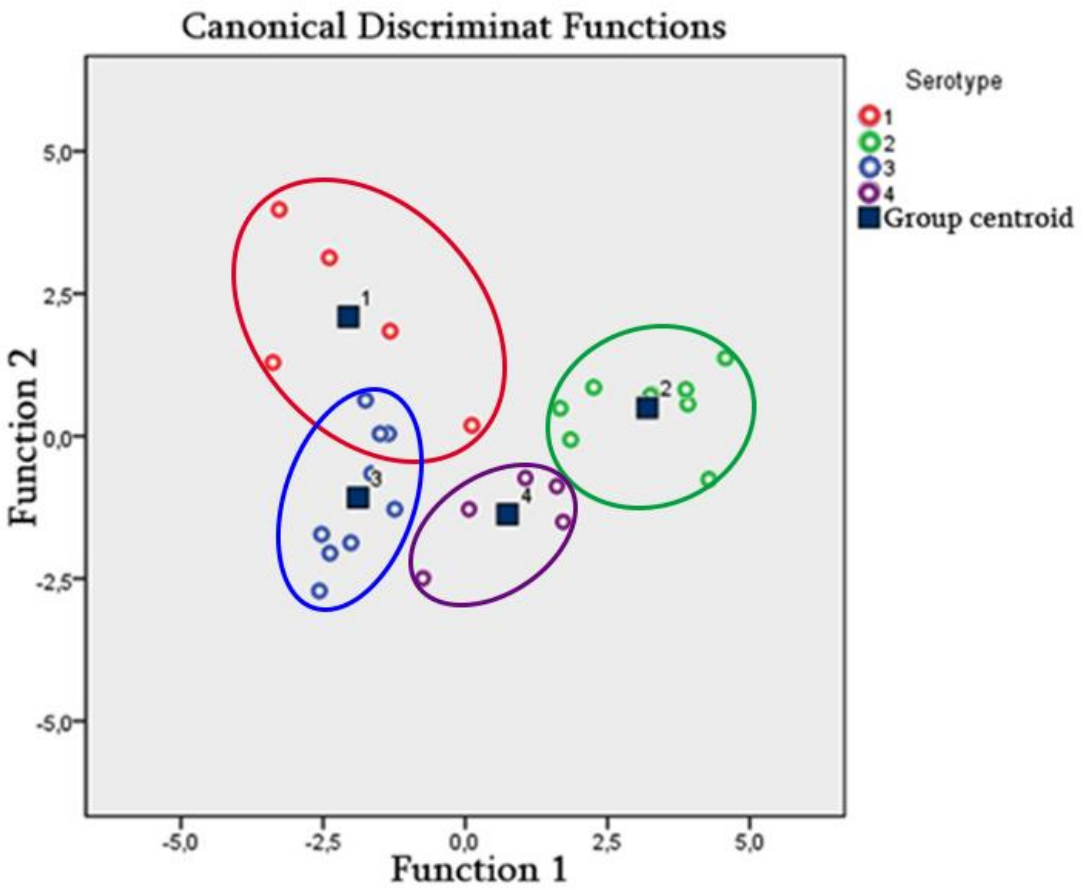
	Խմբի պատկանելություն			Ընդհանուր (*N*)
	SE>4 N(%)	ST>4N(%)	Ստուգիչ >4N (%)	
SE>4	10 (90.9)	1 (9.1)	0 (0)	11
ST>4	0 (0)	3 (50)	3 (50)	6
Ստուգիչ	0	0	9 (100)	9



Նկար 6Գ. *S.* Enteritidis հարուցվածների ներխմբային ԴԱ. 1-*S.* Enteritidis հարուցվածներ՝ 4 տարեկանից մեծ, 2-*S.* Enteritidis հարուցվածներ՝ 4 տարեկանից փոքր, 3-Առողջ ստուգիչների խումբ 4 տարեկանից մեծ, 4- Առողջ ստուգիչների խումբ 4 տարեկանից փոքր

93.9% ճշգրիտդասակարգում; Ուիլկսի λ= 0.048

	Խմբի պատկանելություն				Ընդ. (*N*)
	SE>4 N(%)	SE<4 N(%)	Ստուգիչ >4 N(%)	Ստուգիչ <4 N(%)	
SE>4	11 (100)	0 (0)	0(0)	0(0)	11
SE<4	0(0)	6 (75)	0(0)	2 (25)	8
Ստուգիչ >4	0(0)	0(0)	9 (100)	0(0)	9
Ստուգիչ <4	0(0)	0(0)	0(0)	5 (100)	5



Նկար 6Դ. *S.* Typhimurium հարուցվածների ներխմբային ԴԱ. 1-*S.* Typhimurium հարուցվածներ՝ 4 տարեկանից մեծ, 2-*S.* Typhimurium հարուցվածներ՝ 4 տարեկանից փոքր, 3-Առողջ ստուգիչների խումբ 4 տարեկանից մեծ, 4- Առողջ ստուգիչների խումբ 4 տարեկանից փոքր: 92.9% ճշգրիտ դասակարգում; Ուիլկսի λ= 0.028

	Խմբի պատկանելություն				Ընդ. (*N*)
	ST>4N(%)	ST<4N(%)	Ստուգիչ >4N(%)	Ստուգիչ <4N (%)	
ST>4	4 (66.7)	0 (0)	2 (33.3)	0(0)	6
ST<4	0(0)	8(100)	0(0)	0(0)	8
Ստուգիչ >4	0(0)	0(0)	9 (100)	0(0)	9
Ստուգիչ <4	0(0)	0(0)	0(0)	5 (100)	5

Նկար 6-ում պատկերված են ԴԱ մոդելներ գեներացված հետևյալ կանխորոշիչ փոփոխականներով՝ 1. Սալմոնելայի, 2. E. Coli-ի, 3. Լակտոզ բացասական էնտերոբակտերիաների, 4. Բիֆիդոբակտերիաների, 5. Լակտոբացիլների, 6. Էնտերոկոկերի, 7. Կանդիդա ցեղի սնկերի քանակություն, ինչպես նաև 8. Դիսբիոզի աստիճան, 9. Հետազոտված սուբյեկտների տարիք և 10. IgE-ի կոնցենտրացիա:

Վիճակագրական վերլուծությունը ցույց է տվել, որ IgE-ի կանխորոշիչը ներառած մոդելն ունի ավելի բարձր ճշգրտություն և հավաստիության առավել բարձր աստիճան (նկ. 6ա-6դ): Այս արդյունքները վկայում են, որ սալմոնելայի շճատեսակը կարևոր դեր է խաղում ոչ միայն յուրատեսակ հարբորբոքային պրոցեսներում [Ktsoyan Zh. et al, 2013), այլև ներգրավված է ձեռքբերովի իմունիտետի իմունագլոբուլինային պատասխանի ձևավորման մեջ, որը ներառում է IgE-ի արտադրությունը B բջիջների կողմից:

Արդյունքների վերլուծությունը ցույց է տվել, որ ընդհանուր առմամբ IgE-ի կոնցենտրացիայի և դիսբիոզի աստիճանի միջև առկա է հակառակ փոխկապակցվածություն: IgE-ի կոնցենտրացիան բարձր է *S.* Enteritidis հարուցվածների մոտի համեմատ *S.* Typhimurium-ի, մինչդեռ դիսբիոզի աստիճանը առավել բարձր է *S.* Typhimurium հարուցվածների մոտ: Չնայած հայտնի է նորմալ իմունային զարգացման և ալերգիկ հիվանդությունների կանխարգելման գործում նորմալ աղիքային միկրոբիոտայի կարևոր դերը, արդյունքներից ակնհայտ է, որ տվյալ դեպքում դիսբիոզը չի կարող դիտվել որպես *S.* Enteritidis հարուցվածների մոտ IgE-ի արտադրման հիմնական գործոն:

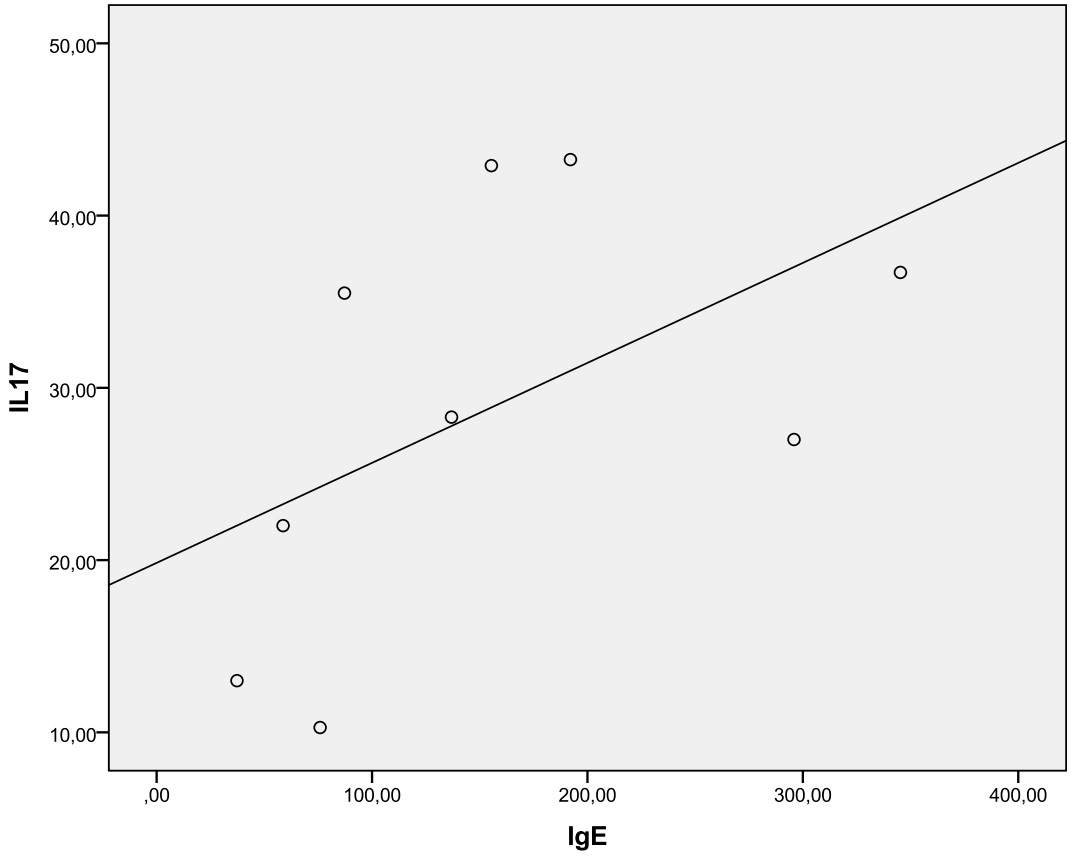
3.2.2 IL17-ի և IgE-ի կոռելյացիան *S.* Enteritidis հարուցված հիվանդների մոտ

Նախկինում բացահայտվել է *S.*Enteritidis և *S.* Typhimurium հարուցվածների մոտ ցիտոկինների ինդուկցիայի շճատեսակ յուրատիպությունը: Մասնավորապես, *S.* Enteritidis հարուցված սուր սալմոնելոզի ժամանակ, IL-17-ի մակարդակը զգալիորեն բարձրացած

էր (վեց անգամ՝ ի համեմատառողջ ստուգիչ խմբի և երկու անգամ՝ *S.* Typhimurium հարուցվածների խմբի հետ) [Ktsoyan Zh. et al., 2013]:

Th17-ի շարքին ուսումնասիրության ուղղված մի շարք հետազոտություններ նշում են, որ այն կարևոր դեր է խաղում մի շարք ախտածինների դեմ պայքարի գործում և լրացնում այն կարևոր բացը, որը չէր կարող լրացվել միայն Th1-ի և Th2-ի ֆունկցիաներով [Curtis M. et al., 2009]: Բացի ախտածինների դեմ տիրոջ պատասխանի մեջ մասնակցելուց, IL17-ը ներգրավված է մի շարք ախտաբանական գործընթացներում՝ ներառյալ ալերգիան և աուտոիմունային հիվանդությունները [Oboki K. et al., 2008; Cosmi L. et al., 2011; Newcomb D. et al., 2013; Zhao J. et al., 2013; Manni L. et al., 2014; Naji N. et al., 2014]:

Ելնելով վերը նշվածից և մեր կողմից ստացած տվյալներից՝ IL17-ի բարձր մակարդակը, հավանաբար, կարող է նպաստել IgE-ի մակարդակի բարձրացմանը: Այս նպատակով իրականացվել է կոռելյացիոն անալիզ: *S.* Enteritidis հարուցված նույն հիվանդի (n=9) արյան շիճուկում IgE-ի և IL17-ի մակարդակի չափման արդյունքները վկայում են *S.* Enteritidis հարուցվածների մոտ բարձրացած IgE-ի և IL17-ի կոնցենտրացիաների միջև հավաստի կոռելյացիայի մասին (նկ. 7):



Նկար 7. Սպիրմանի կոռելյացիա IL17-ի և IgE-ի միջև, *S.* Enteritidis հարուցված հիվանդների մոտ: Սպիրմանի ρ=0.683, ինչը վկայում է այս երկու փոփոխականների միջև առկակախվածության մասին:

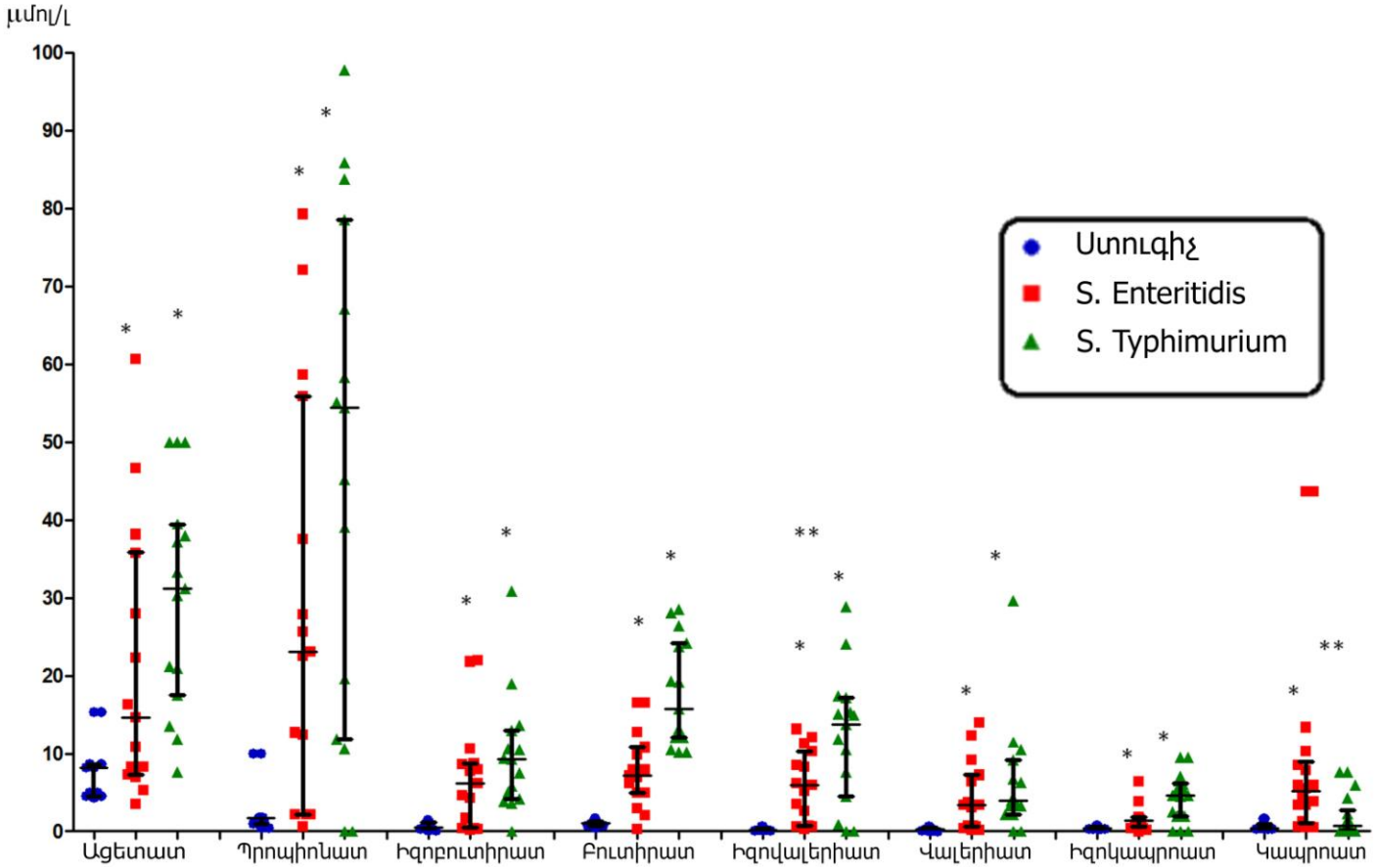
Ընդհանրացում 3.2

Վերջին տարիների վիճակագրական տվյալները ցույց են տալիս ալերգիկ բաղկացուցիչներով պայմանների թվի մեծացում՝ ներառյալ ալերգիաներ՝ սննդի, դեղերի, միջատների, ինչպես նաև ընդհանուր և մաշկային ալերգիաները, ալերգիկ ռինիտն ու սինուսիտը (http://www.aaaai.org/about-the-aaaai/newsroom/allergy-statistics.aspx): Այս հիվանդությունների քանակի համաշխարհային աճը շարունակվում է ավելի քան 50 տարի: Ուսումնասիրելով ալերգիկ սենսիբիլիզացիային նպաստող տարբեր գործոններ՝ ցույց է տրվել դրական կոռելյացիա IgE-ի և IL17-ի միջև, մինչդեռ աղիքային շեղված միկրոֆլորայի դերը ուսումնասիրելիս ստացվել է բացասական կապ դիսբիոզի աստիճանի և IgE-ի կոնցենտրացիայի միջև: Չնայած հաստատված է կարգավորված աղիքային միկրոբիոտայի կարևորությունն իմունային համակագի նորմալ զարգացման և գործունեության, մասնավորապես ալերգիկ խանգարումների կանխարգելման գործում, սալմոնելոզ-մակածված դիսբիոզը չունի անհապաղ ազդեցություն իմունոգլոբուլինի այս իզոտիպի արտադրության վրա: Հետևաբար, դիսոբիոզը կարելի է անտեսել, որպես *S.* Enteritidis ինֆեկցիայի ժամանակ ընդհանուր IgE-ի ավելորդ արտադրությանը նպաստող գործոն:

Աշխատանքում հաստատվել է, որ որոշակի բակտերիալ ինֆեկցիաներ կարող են նպաստել օրգանիզմի սենսիբիլիզացիային՝ խթանելով IgE-ի արտադրությունը: Հատկանշական է, որ նույնիսկ միևնույն տեսակի բակտերիաները մակածում են IgE-ի տարբեր մակարդակներ: Հետևաբար, բակտերիալ ինֆեկցիայի արտահայտումը կարող է տարբեր ելք ունենալ ալերգիկ խանգարումների զարգացման գործում [Herz U. et al., 2000]:

3.3 Միկրոբիոտայի կենսագործունեության հիմնական մեթաբոլիտների՝ ԿՇՃԹ-ների համակարգային կոնցենտրացիան սալմոնելոզի ժամանակ

Ինչպես արդեն նշվել է, աղիքային միկրոբիոտայի մեթաբոլիզմի հիմնական արդյունքն են հանդիսանում ԿՇՃԹ-ները:



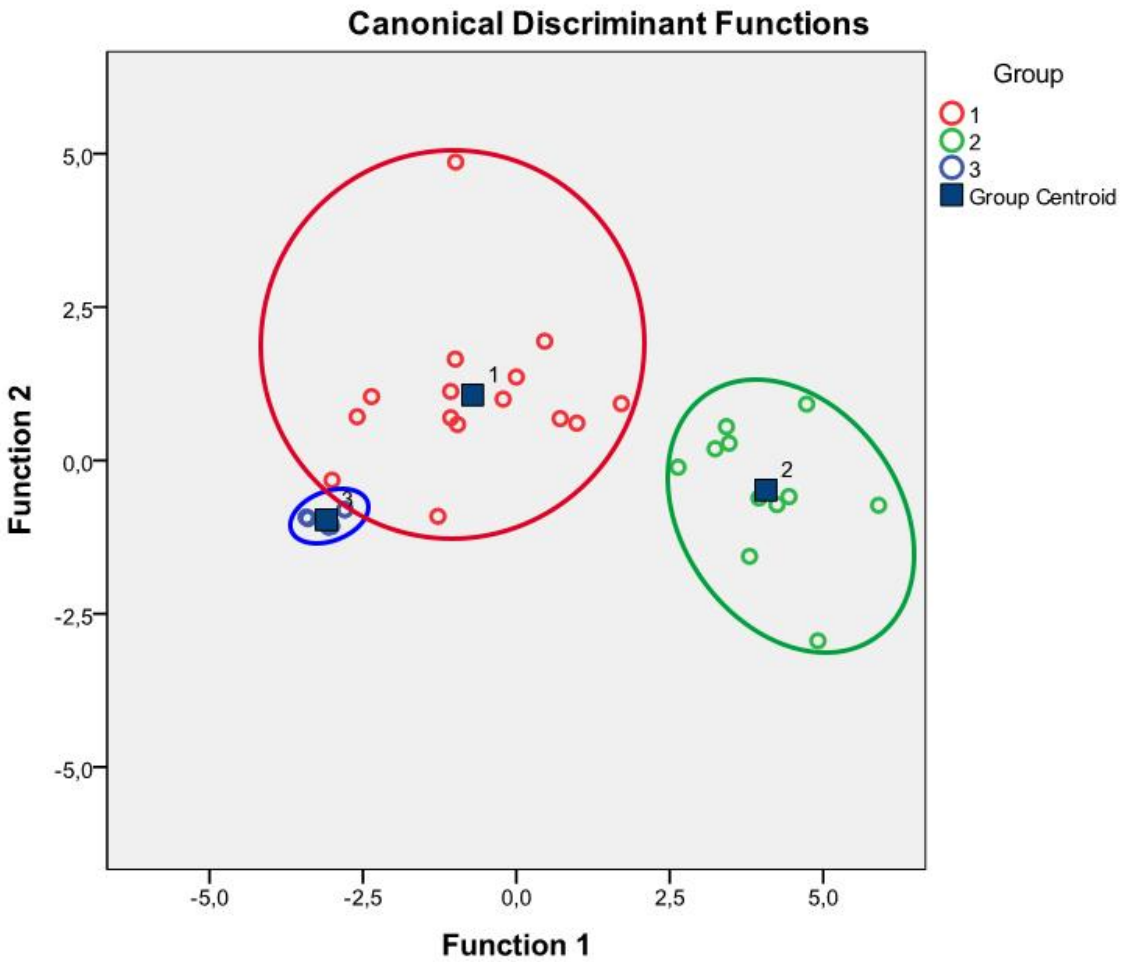
Նկար 8. ԿՇՃԹ-ի համակարգային կոնցենտրացիան տարբեր շճատեսակներով հարուցված սալմոնելոզի ժամանակ (median + IQR): *- վիճակագրորեն հավաստի տարբերություններ սալմոնելայով վարակվածների և առողջ սուբյեկտների միջև ($p \leq 0.05$, Mann-Whitney U test), **- վիճակագրորեն հավաստի տարբերություններ *S.* Enteritidis և *S.* Typhimurium հարուցվածների միջև ($p \leq 0.05$, Mann-Whitney U test):

Հետազոտություններում ընդգրկված առողջ սուբյեկտների ծայրամասային արյան մեջ ԿՇՃԹ-ների կոնցենտրացիան

հայտնաբերվում է զգալիորեն քիչ քանակությամբ (նկ. 8): Այս հանգամանքը օրինաչափ է, քանի որ հայտնի է, որ այս միկրոբային մեթաբոլիտներն ակտիվորեն ենթարկվում են մեթաբոլիզմի՝ աղեստամոքսային տրակտի, լյարդի, մկանների և այլ օրգանների հյուսվածքների կողմից:

S. Typhimurium և *S.* Enteritidis հարուցված սալմոնելոզի սուր փուլում գտնվող հիվանդների ծայրամասային արյունն ուսումնասիրելիս պարզվել է, որ ԿԾՃԹ-ների կոնցենտրացիան զգալիորեն բարձրացած է (5-20 անգամ՝ համեմատած առողջների հետ, $p<0.05$)(նկ. 8): Միակ բացառություն էր կազմում կապրոատը, որի մակարդակը բարձրացած է միայն *S.* Enteritidis հարուցված հիվանդների մոտ: Երկու շճատեսակներով հարուցված հիվանդների արյան նմուշների միջև համեմատական հետազոտությունը ցույց է տվել վիճակագրորեն հավաստի տարբերություններ միայն իզովալերատի (բարձրացած *S.* Typhimurium-ի մոտ) և կապրոատի միջև (բարձրացած *S.* Enteritidis հարուցվածների մոտ) (նկ. 8):

ԿԾՃԹ-ի կոնցենտրացիաների շճատեսակ-կախյալ յուրատեսակությունը որոշելու նպատակով տվյալները ենթարկվել են դիսկրիմինանատ ֆունկցիոնալ անալիզի (ԴԱ) (նկ. 9): Կախյալ փոփոխականներ հանդիսացող ԿԾՃԹ-ի անդամների կոնցենտրացիաների վրա հիմնված ԴԱ մոդելի բաժանման ճշգրտությունը զգալիորեն բարձր է (94.7%):



Նկար 9. ԴԱ մոդել, գեներացված սալմոնելոզով հիվանդների և առողջ սուբյեկտների ԿԾՃԹ-ների համակարգային կոնցենտրացիաների հիման վրա: Խմբեր՝ 1. *S.* Enteritidis հարուցվածներ, 2. *S.* Typhimurium հարուցվածներ, 3. Ստուգիչ խումբ, ճշգրիտկլասիֆիկացիայի տոկոսը՝ 94.6, Ուիլկսի լյամբդան՝ 0.055:

Ստացված արդյունքը թույլ է տալիս եզրակացնել, որ չնայած

Խմբեր	Խմբի պատկանելություն			Ընդհանուր, N (%)
	SE, N (%)	ST, N (%)	Ստուգիչ, N (%)	
1. SE	13 (86.7)	0 (0)	2 (13.3)	15 (100)
2. ST	0 (0)	11 (100)	0 (0)	11 (100)
3. Ստուգիչ	0 (0)	0 (0)	11 (100)	11 (100)

ԿԾՃԹ-ների կոնցենտրացիաների նմանատիպ բարձրացմանը *S.* enterica ենթատեսակի այս երկու շճատեսակներով հարուցման ժամանակ առկա

է որոշակի յուրատիպություն ԿԾՃԹ-ի պրոֆիլի մեջ՝ կախված հարուցչից:

Ճնշված միկրոբիոտայի պատճառով ենթադրվում էր, որ սալմոնելոզով հիվանդների համակարգային ԿԾՃԹ-ի կոնցենտրացիան պետք է ցածր լիներ, սակայն փաստացի ունենք հակառակ պատկերը:

Հարց առաջացավ, թե որքանով է այս անսպասելի պատկերը պայմանավորված բորբոքային պրոցեսով:

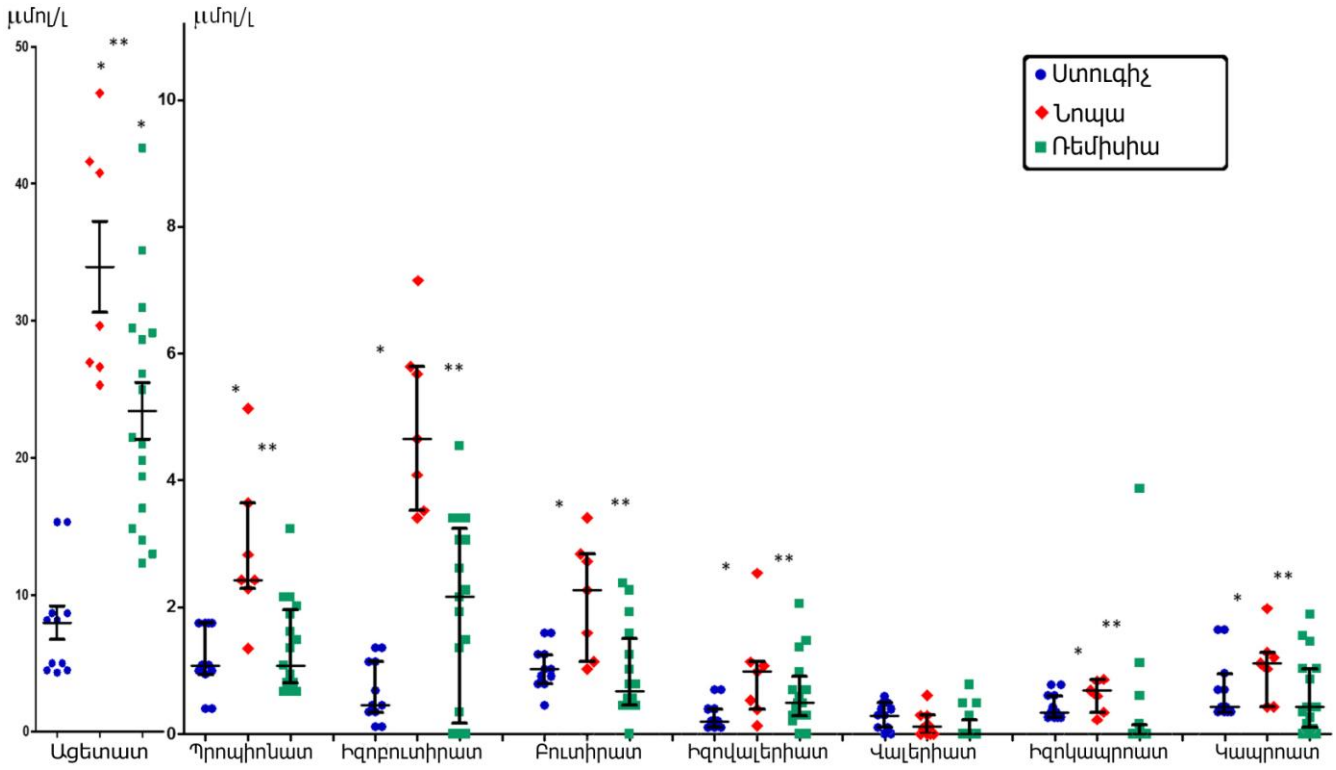
Մեր նախկին հետազոտություններում բացահայտվել էր համակարգային շրջանառության մեջ միկրոբային մեթաբոլիտների, մասնավորապես, ԵԾՃԹ-ների (երկար շղթայով ճարպաթթուներ) պրոֆիլի կախվածությունը հիվանդության տեսակից [Ktsoyan Zh. et al, 2013c]:

Որպեսզի պարզվի բորբոքային պրոցեսների ազդեցությունը ծայրամասային արյան մեջ ԿԾՃԹ-ների կոնցենտրացիայի վրա, իրականացվել է աուտոբորբոքային պայմաններում, մասնավորապես, պարբերական հիվանդությունով (ՊՀ) հիվանդների ծայրամասային արյան մեջ, ԿԾՃԹ-ների պրոֆիլի և մակարդակի կուտակված փաստացի տվյալների վիճակագրական վերլուծություն:

Ստացված տվյալների վիճակագրական հետազոտությունը ցույց է տվել, որ ՊՀ հիվանդների նոպայի փուլում համակարգային ԿԾՃԹ-ների մեծամասնության կոնցենտրացիան զգալիորեն բարձր է՝ համեմատած ստուգիչի հետ (նկ. 10): Վիճակագրորեն հավաստի տվյալներ ստացվել են գրեթե բոլոր ԿԾՃԹ-ների միջև՝ բացառությամբ վալերիատի: Հիվանդության ռեմիսիայի ժամանակ, բացառությամբ ացետատի, ԿԾՃԹ-ների կոնցենտրացիան զգալիորեն նվազում է և մոտենում ստուգիչի արժեքներին (նկ. 10): Հիվանդության փուլերի միջև համեմատական հետազոտությունը ցույց է տվել ԿԾՃԹ-ների հավաստի տարբերություն՝ բացառությամբ վալերիատի (նկ. 10):

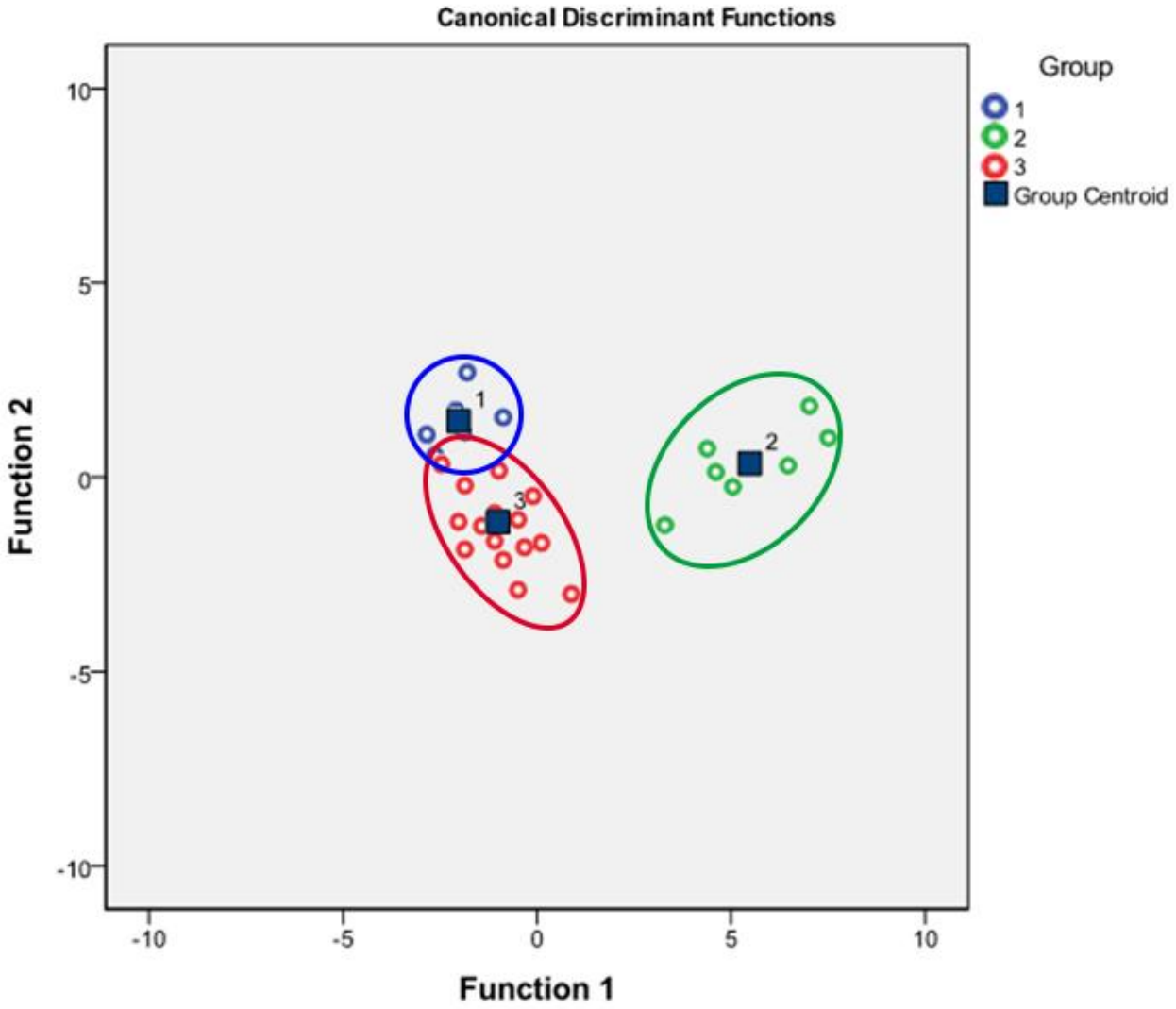
Երեք խմբերի՝ ստուգիչների, նոպայի և ռեմիսիայի փուլի, հետագա դիսկրիմինանտ անալիզը ցույց է տվել ռեմիսիայի և ստուգիչների բավականին մոտ խմբավորում՝ համեմատած նոպայի հետ (նկ. 11): Ընդհանուր առմամբ, մոդելն ունի ճշգրտության բարձր աստիճան՝ 94.1%, ինչից հետևում է, որ չնայած ԿԾՃԹ-ների

մեծամասնությունը ռեմիսիայի և ստուգիչների մոտ հավաստիորեն չէին տարբերվում, այնուամենայնիվ, առկա է որոշակի տարբերություն, որը թույլ է տալիս ռեմիսիայի խմբին առանձնանալ ստուգիչների խմբից:



Նկար 10. ԿՇՃԹ-ի համակարգային կոնցենտրացիան ՊՀ-ի տարբեր փուլերի ժամանակ (median + IQR): *- վիճակագրորեն հավաստի տարբերություններ ՊՀ հիվանդների և առողջ սուբյեկտների միջև ($p \leq 0.05$, Mann-Whitney U test), **- վիճակագրորեն հավաստի տարբերություններ ՊՀ նոպայի և ռեմիսիայի փուլերի միջև ($p \leq 0.05$, Mann-Whitney U test): Ացետատը ներկայացված է այլ սանդղակով:

Նախկինում ցույց է տրվել, որ չնայած ռեմիսիայի փուլը նկարագրվում է կլինիկական նշանների բացակայությամբ, ցիտոկինների բարձրացած մակարդակը վկայում է սուբկլինիկական բորբոքման մասին [Manukyan G. et al, 2008]: Այսպիսի բորբոքումը կարող է ազդել աղիքային միկրոբիոտայի կազմի վրա՝ նպաստելով ԿՇՃԹ-ների յուրատիպ պրոֆիլի գեներացմանը:



Խմբեր	Խմբի պատկանելություն			Ընդհանուր, N (%)
	Ստուգիչ, N (%)	ՊՀ նոպա, N (%)	ՊՀ ռեմիսիա N (%)	
1. Ստուգիչ	11 (100)	0 (0)	0 (0)	11(100)
2. ՊՀ նոպա	0 (0)	7 (100)	0 (0)	7 (100)
3. ՊՀ ռեմիսիա	2 (12.5)	0 (0)	14 (87.5)	16 (100)

Նկար 11. ԴԱ մոդել, գեներացված ՊՀ հիվանդների (նոպա և ռեմիսիա) և առողջ սուբյեկտների ԿԾՃԹ-ների համակարգային կոնցենտրացիաների հիման վրա: Խմբեր՝ 1. Ստուգիչ խումբ, 2. Նոպայի փուլ, 3., Ռեմիսիայի փուլ: Ճշգրիտ դասակարգման տոկոսը՝ 94.1%, Ուիլկսի Լյամբդան՝ 0.042:

3.3.1 Հիմնական ԿԾՃԹ-ների հարաբերությունները

Ստացված արդյունքների հիման վրա որոշվել են ԿԾՃԹ-ների հիմնական բաղկացուցիչների՝ ացետատի, պրոպիոնատի և բուտիրատի մոլային հարաբերությունները (աղ. 5): Առողջ անձանց աղիքային միկրոբիոտայի կողմից արտադրված այս ԿԾՃԹ-ները միասին կազմում են բոլոր ԿԾՃԹ-ների մոտավորապես 95%-ը [Cook S et al, 1998]: Այս երեք թթուների հարաբերությունը հաստ աղիքում 60:20:20 է [Cummings et al., 1987]: Ինչպես երևում է աղյուսակ 4-ից, առողջ անձանց ծայրամասային արյան մեջ այս երեք թթուները նույնպես մնում են գերակշռող, որոնց հարաբերությունը կազմել է 80:10:10, որը, ենթադրաբար վերջին երկուսի ընտրողական մեթաբոլիզմի արդյունք է:

Աղյուսակ 4.

Սալմոնելոզով և ՊՀ հիվանդների, ինչպես նաև ստուգիչների ԿԾՃԹ-ների կոնցենտրացիան և մոլային հարաբերությունը:

	Ացետատ		Պրոպիոնատ		Բուտիրատ	
	%	M±SD (մմոլ/լ)	%	M±SD (մմոլ/լ)	%	M±SD (մմոլ/լ)
Ստուգիչ	78.19	7.96 ± 3.86	11.49	1.17±0.49	10.32	1.05±0.32
*S.*Enteritidis	35.62	20.37±17.22	50.63	28.97±25.35	13.75	7.87±4.63
*S.*Typhimurium	31.72	30.11±13.73	49.64	47.14±31.48	18.64	17.7±6.65
ՊՀ նոպա	87.14	33.94±8.12	7.36	2.87±1.12	5.5	2.14±0.84
ՊՀ ռեմիսիա	91.15	23.44±8.26	4.925	1.365±0.7	3.925	0.91±0.7

Սալմոնելոզի ժամանակ բուտիրատի և պրոպիոնատի կոնցենտրացիաները բարձրացել են մինչև 15% և 50%, համապատասխանաբար, մինչդեռ ացետատի բաժինը նվազել է մինչև 35%: Հակառակ պատկերն է դիտվում ՊՀ հիվանդների մոտ, որտեղ ացետատի բաժինը նույնիսկ գերազանցում էր առողջ ստուգիչների

տվյալները՝ հասնելով 90%-ի, իսկ պրոպիոնատի և բուտիրատի մասնաբաժինները նվազել են մինչև 5% (աղ. 4):

Առողջ անձանց ծայրամասային արյունում պրոպիոնատի և բուտիրատի կոնցենտրացիաների մեր տվյալները համընկնում են առկա աշխատանքների տվյալների հետ [Cummings J. et al., 1987]: Ացետատի կոնցենտրացիան, այնուամենայնիվ, զգալիորեն ցածր է, հավանաբար այլ գործոնների ազդեցության պատճառով: Աղիքային խմորումից բացի, ացետատը կարող է նաև էնդոգեն արտադրվել [Skutches C. et al., 1979; Scheppach W. et al., 1991]: Ացետատի մակարդակի վրա ազդում է նաև տիրոջ օրգանիզմի մեթաբոլիզմը, քանի որ այն ներգրավված է խոլեստերոլի կենսասինթեզի և լիպիդոգենեզի մեջ, որպես գլուտամինի և գլուտամատի սինթեզի կոսուբստրատ, ինչպես նաև ծառայում է էներգիայի աղբյուր մի շարք օրգաններում և հյուսվածքներում [Knowles S. et al., 1974; Wong J. et al., 2006; den Besten G. et al., 2013]: Մոլային հարաբերությունը ացետատ:պրոպիոնատ: բուտիրատ առողջ անձանց մոտ եղել է 80:10:10, որը նախկինում առկա աշխատանքների տվյալների թույլատրելի սահմաններում է [Cummings J et al., 1987; Peters S. et al., 1992; Bloemen J. et al., 2009]:

Սալմոնելոզի ժամանակ ացետատ:պրոպիոնատ:բուտիրատ մոլային հարաբերությունը նույնպես զգալիորեն փոխված է, ացետատի բաժնեմասի կտրուկ նվազմամբ, միաժամանակ պրոպիոնատի և բուտիրատի մասի բարձրացումով (աղ. 5): Ծայրամասային արյան մեջ պրոպիոնատի և բուտիրատի կոնցենտրացիայի և մոլային բաժնի բարձրացումը կարող է աղիքային բորբոքման և կոլոնոցիտների խախտված ֆունկցիայի հետևանք լինել, որոնց համար բուտիրատը նախընտրելի էներգիայի աղբյուր է [Velázquez O. et al., 1997]: Հետևաբար, բուտիրատի ցածր էֆեկտիվությամբ կատաբոլիզմը բորբոքված աղիքի հյուսվածքի կողմից կարող է հանգեցնել վերջինիս բարձր կոնցենտրացիայի ծայրամասային արյան մեջ:

Պրոպիոնատը մեծամասամբ ենթարկվում է մեթաբոլիզմի լյարդում՝ ծառայելով որպես գլուկոգենեզի նախորդող [Roy C et al., 2006]: Նորմալ պայմաններում մեծ քանակությամբ բուտիրատ է դուրս գալիս աղեստամոքսային տրակտից, որը նույնպես մաքրվում է լյարդի կողմից [Bloemen J et al., 2009]: Լյարդի կողմից նորմալ

կլանման պայմաններում մաքրվում են նույնիսկ բուտիրատի արհեստականորեն բարձրացած կոնցենտրացիաները՝ կանխելով վերջինիս համակարգային կոնցենտրացիայի բարձրացումը [van der Beek C. et al., 2015]: Սալմոնելոզային վարակի առաջացրած լուրջ էնետերոկոլիտը ազդում է լյարդի ֆերմենտների մակարդակի վրա [González-Quintela A. et al., 2004], հետևաբար, այս պայմաններում լյարդի ֆունկցիան նույնպես կարող է խախտված լինել՝ հանգեցնելով պրոպիոնատի և բուտիրատի անբավարար մաքրմանը և ծայրամասային արյան մեջ դրանց մակարդակի բարձրացմանը:

Ացետատը ներգրավված է մի շարք անաբոլիկ և կատաբոլիկ կենսաքիմիական ուղիներում տարբեր հյուսվածքներում և օրգաններում [Knowles S. et al., 1974; Wong J. et al., 2006; den Besten G. et al., 2013]: Հետևաբար, դժվար է նշել մեկ գործոն, որը կբացատրի սալմոնելոզի ժամանակ բարձրացած համակարգային կոնցենտրացիան: ^{11}C-ացետատի կլանման ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ այն հիմնականում կլանվում է ենթաստամոքսային գեղձի, լյարդի, փայծախի և թքագեղձերի կողմից [Song W et al., 2009]: Սալմոնելոզի ժամանակ մի շարք օրգաններ կարող են վնասվել՝ ներառյալ լյարդն ու փայծախը: Սպադոնին և աշխատակիցները [Spadoni I. et al, 2015] նկարագրել են աղիք-անոթային պատնեշը, որը կանխում է աղիքային բակտերիաների անցումը արյան հոսք և օրգաններ, սակայն այնպիսի ախտածինը, ինչպիսին է սալմոնելան կարող է անցնել այդ պատնեշը՝ շնորհիվ SPI-2-ում կոդավորված III տիպի սերկրեցիայի համակարգի: Պատնեշից անցումը թույլ է տալիս սալմոնելային մտնել համակարգային շրջանառություն՝ հասնելով լյարդին և փայծախին, ազդելով այս օրգանների ֆունկցիաների, հավանաբար, և ացետատի կլանման վրա: Այս սցենարը կարող է հանգեցնել ացետատի համակարգային մակարդակի բարձրացմանը:

Հիմնական վնասված օրգանը կարող է հանդիսանալ լյարդը, որտեղ մաքրվում է այս հիմնական ԿՇՃԹ-ների զգալի մասը: Ինչ վերաբերում է այլ ԿՇՃԹ-ներին, դրանց կոնցենտրացիան ծայրամասային արյան մեջ նույնպես զգալիորեն բարձրացած է (նկ. 10), սակայն մենք չենք կարող այս ԿՇՃԹ-ները համեմատել այլ

աշխատանքների հետ, քանի որ գրականության մեջ այդ ուղղությամբ ուսումնասիրություններ չենք հանդիպել: Ընդհանուր առմամբ, չնայած սալմոնելոզի առաջացրած դիսբիոզը ճնշում է ԿՇՃԹ արտադրող մանրէներին [Drumo R. et al., 2016] և, ենթադրաբար, աղիներում ԿՇՃԹ-ի արտադրությանը, ծայրամասային արյունում վերջինիս կոնցենտրացիան զգալիորեն բարձրացած է, որը հիվանդությունից վնասված այնպիսի օրգանների խափանման հետևանք է, ինչպիսին է լյարդը: Այս փաստը կարող է անդրադառնալ նաև աղիների միկրոբիոտայի այլ մեթաբոլիտներին:

Այնպիսի աուտոբորբոքային պայմաններում, ինչպիսին է ՊՀ-ն, համակարգային ԿՇՃԹ-ի բարձրացումը մի շարք գործոնների պատճառով է: Նախ և առաջ, մակարդակի բարձրացումը նկատվում է միայն հիվանդության նոպայի փուլում, մինչդեռ ռեմիսիայի ընթացքում արժեքները մոտ են ստուգիչին՝ բացառությամբ ացետատի (նկ. 10): Նախկինում մենք նշել էինք, որ ՊՀ նոպայի փուլի ժամանակ առկա է դիսբիոզ, որը զգալիորեն ճնշում է աղիքի բակտերիաների ընդհանուր քանակությունը [Khachatryan Z. et al., 2008]: Ռեմիսիայի ժամանակ այս դիսբիոտիկ փոփոխությունները ավելի քիչ են ակնառու, իսկ բազմազանությամբ գերազանցում են ստուգիչներին միկորբիոտայի կազմությանը: Համաձայն մեր նախկին դիտարկումների, ՊՀ ռեմիսիայի ժամանակ չեն նկատվում ծայրամասային արյան մեջ ԿՇՃԹ-ների զգալի շեղումներ համեմատած ստուգիչի հետ (նկ. 10): Միակ բացառությունը հանդիսանում էր ացետատը, որի կոնցենտրացիան գերազանցում է մոտավորապես 3 անգամ, համեմատած ստուգիչի հետ: Վերջինս կարող է տեղի ունենալ ՊՀ ռեմիսիայի փուլում աղիների սուբկլինիկական, թույլ բորբոքման հետևանքով [Manukyan G. et al., 2008], որը կարող է խանգարել տարբեր օրգանների կողմից վերջինիս նորմալ կլանմանը [Song W. et al., 2009]: Ացետատի բարձրացած մոլային հարաբերությունը ի դեմս մյուս հիմնական ԿՇՃԹ-ների՝ պրոպիոնատի և բուտիրատի, հաստատում է վերը նշվածը (աղ. 5):

ՊՀ նոպայի ժամանակ գրեթե բոլոր ԿՇՃԹ-ների կոնցենտրացիան (բացառությամբ վալերիատի) բարձրացած է ծայրամասային արյան մեջ (նկ. 10): Այս տեսանկյունից, պայմանները նման են վերը նշված

վարակային հիվանդության՝ սալմոնելոզի պայմաններին, սակայն հիվանդության մեխանիզմները տարբեր են:

Չնայած ՊՀ նոպայի և սալմոնելոզի սուր փուլի ժամանակ բորբոքման պատճառները տարբեր են, երկու հիվանդության դեպքում էլ արձանագրվում է ծայրամասային արյան մեջ աղիքային միկրոբիոտայի կողմից արտադրած ԿԾՃԹ-ների կոնցենտրացիայի բարձրացում (նկ. 8, նկ. 10):

Նախկինում մեր կողմից նշվել է նաև ՊՀ ժամանակ միկրոբիոտայի կողմից արտադրված այնպիսի սուբստրատների բարձրացած “արտահոսք” համակարգային շրջանառություն, ինչպիսիք են հիդրոքսի, ճյուղավորված, ցիկլոպրոպիլ և չհագեցած ճարպաթթուները, ալդեհիդները և ֆենիլային ածանցյալները [Ktsoyan Zh. et al., 2011; Ktsoyan Zh. et al., 2013a]:

ԿԾՃԹ-ների հետ միասին այլ մեթաբոլիտների առկայությունը համակարգային շրջանառության մեջ վկայում է ՊՀ հիվանդների մոտ լյարդի կողմից դրանց ցածր արդյունավետությամբ մաքրման մասին:

Ընդհանուր առմամբ, երկու տարբեր ծագումով հիվանդությունների ժամանակ (ինֆեկցիոն և աուտոբորբոքային բնույթի) մեր ստացած տվյալները վկայում են համակարգային շրջանառության մեջ ԿԾՃԹ-ների բարձրացած կոնցենտրացիայի աճի մասին: Այս երկու հիվանդությունների ժամանակ առկա է ընդհանուր բաղադրիչ՝ ակտիվ բորբոքում: Ստացված տվյալներից ենթադրվում է, որ բորբոքումը հանգեցնում է երկու մեծ հետևանքների. առաջին, խախտվում է աղիքի պատնեշային ֆունկցիան, որը բերում է աղիքի պարունակության, ներառած ԿԾՃԹ-ների, ներթափանցում համակարգային շրջանառություն, և երկրորդ՝ բորբոքումն ազդում է աղիքային էպիթելի և այլ օրգանների վրա, ինչպիսիք է լյարդը, որը ներգրավված է միկրոբային մեթաբոլիտների մեթաբոլիզմի և մաքրման գործում:

Ընդհանրացում 3.3

Աշխատանքում որոշվել է համակարգային ԿԾՃԹ-ների կոնցենտրացիաները տարբեր բնույթի հիվանդությունների

պայմաններում (վարակային և աուտոիմունային): Ցույց է տրված, որ չնայած այս հիվանդությունների ժամանակ աղիք միկրոբիոտան ճնշված է և նկարագրվում է ընդհանուր բակտերիալ քանակի կորստով, դրանց մեթաբոլիտների կոնցենտրացիան ծայրամասային արյան մեջ մի քանի անգամ գերազանցում է նորման: Այս երկու տարբեր բնույթի հիվանդությունները ունեն մեկ ընդհանություն՝ ակտիվ բորբոքում, որն էլ, հավանաբար, ազդում է տեր օրգանիզմի այն օրգանների և հյուսվածքների վրա, որոնք պատասխանատու են միկրոբային մեթաբոլիտների մեթաբոլիզմի համար: Ենթադրվել է նաև, որ ակտիվ բորբոքումը խախտում է աղիքային էպիթելի պատնեշային ֆունկցիան, որն էլ հանգեցնում է ԿԾՃԹ-ների (հավանաբար նաև այլ մեթաբոլիտների) մեծ քանակությամբ ներթափանցմանը համակարգային շրջանառություն:

3.4 Վիրուլենտության գեների սկրինինգ

Վերը նշված բորբոքային պատասխանի յուրատեսակությունը *S.* Enteritidis և *S.* Typhimurium շճատեսակներով հարուցված սալմոնելոզի ժամանակ կարող է բացատրվել այս շճատեսակների տարբեր գենոմային համատեքստով:

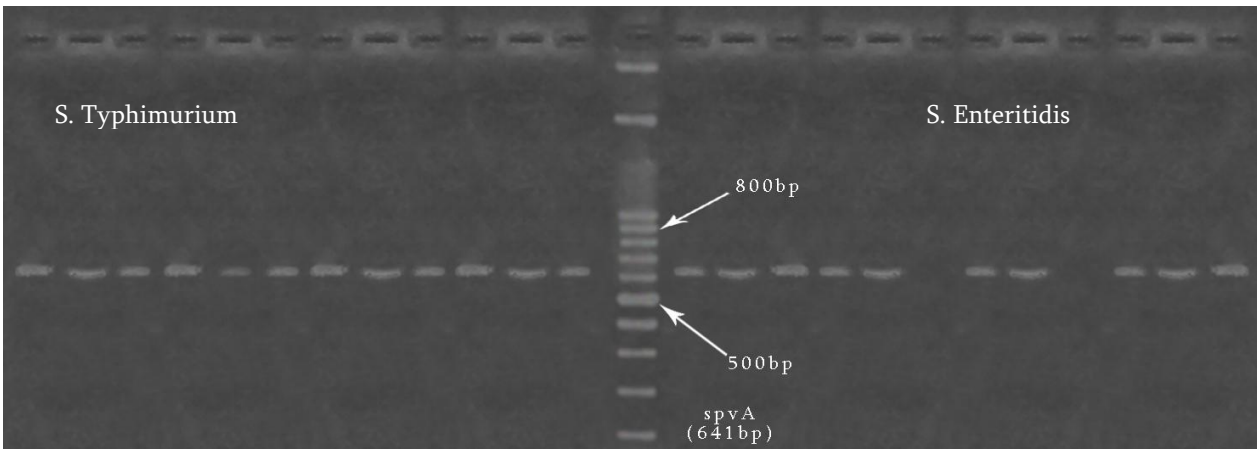
Գենոմային մակարդակում *S.* enterica շճատեսակները միմյանց մոտ են, մեծ ու կայուն միջուկային գենոմով, մինչդեռ հավելյալ գեները հիմնականում ներկայացված են այնպիսի շարժուն գենետիկական տարրերով, ինչպիսիք են ֆագերը, պրոֆագերը, գենոմային կղզիները, տրանսպոզոնները և պլազմիդները [Thomson N. et al., 2008; Jacobsen A. et al., 2011]: Հաշվի առնելով այս ամենը՝ հարց է առաջանում *S.* Enteritidis հարուցչի ազդեցության մեխանիզմների վերաբերյալ, որոնք բացակայում են *S.* Typhimurium-ի մոտ՝ դարձնելով *S.* Enteritidis-ին ավելի վիրուլենտ և, հավանաբար, նպաստելով բարձրացած իմունոգենությանը, հանգեցնելով IgE-ի և IL17-ի ինդուկցիային:

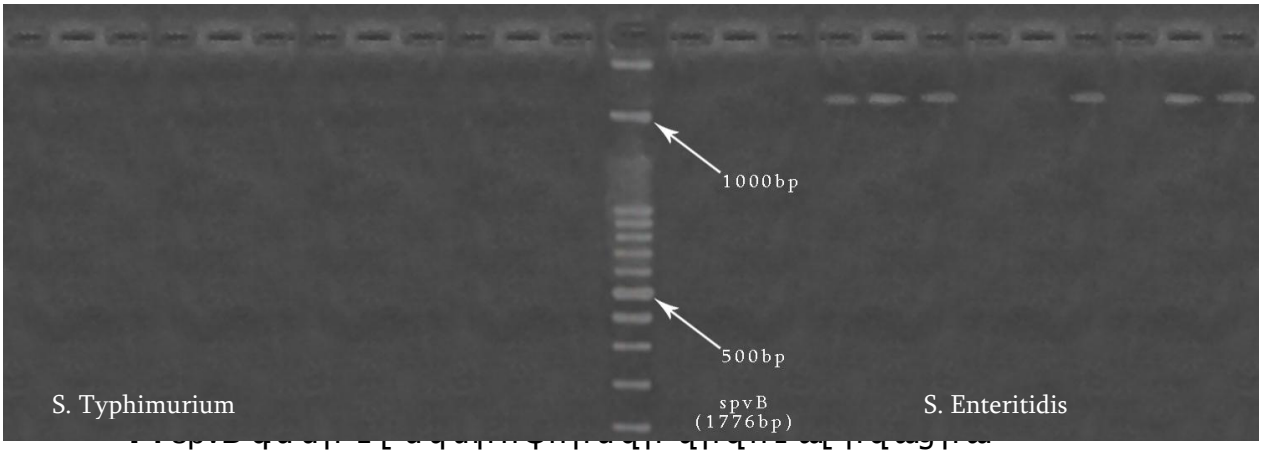
Ինֆեկցիայի ընթացքում մկնային մոդելի վրա ցույց է տրված, որ *S.* Enteritidis հարուցիչը ներգրավում է հավելյալ գեներ,

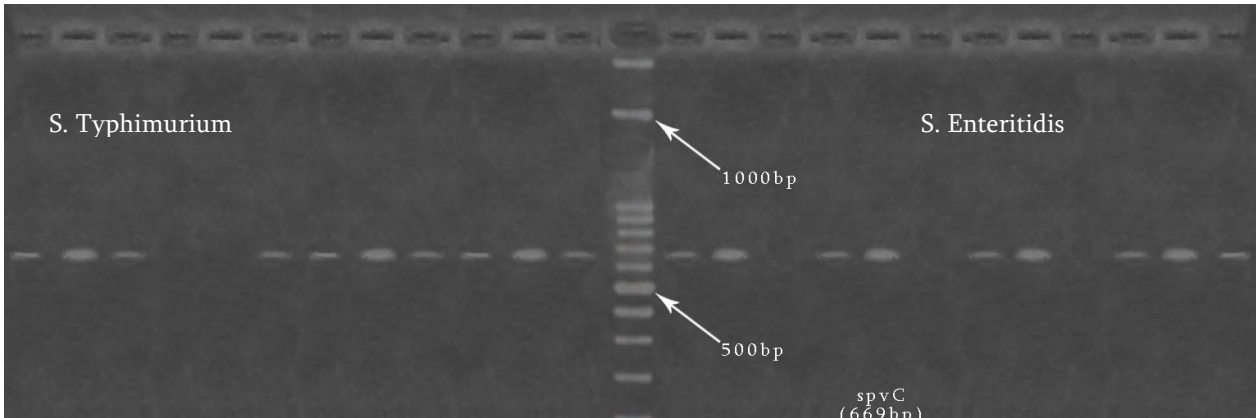
որոնք բացակայում են *S.* Typhimurium-ի գենոմում [Silva C. et al, 2012]: Գեների տարբեր պարունակությամբ/էքսպրեսիայով կարելի է բացատրել բորբոքային պատասխանի դիֆերենցիալ ինդուկցիան [Ktsoyan Zh. et al, 2013b]:

Ուսումնասիրության համար ընտրվել են Հայաստանում շրջանառող S. Enteritidis և *S.* Typhimurium շճատեսակները, որոնց կողմից հարուցած սալմոնելոզը բնութագրվում է յուրատեսակ իմունային պատասխանով:

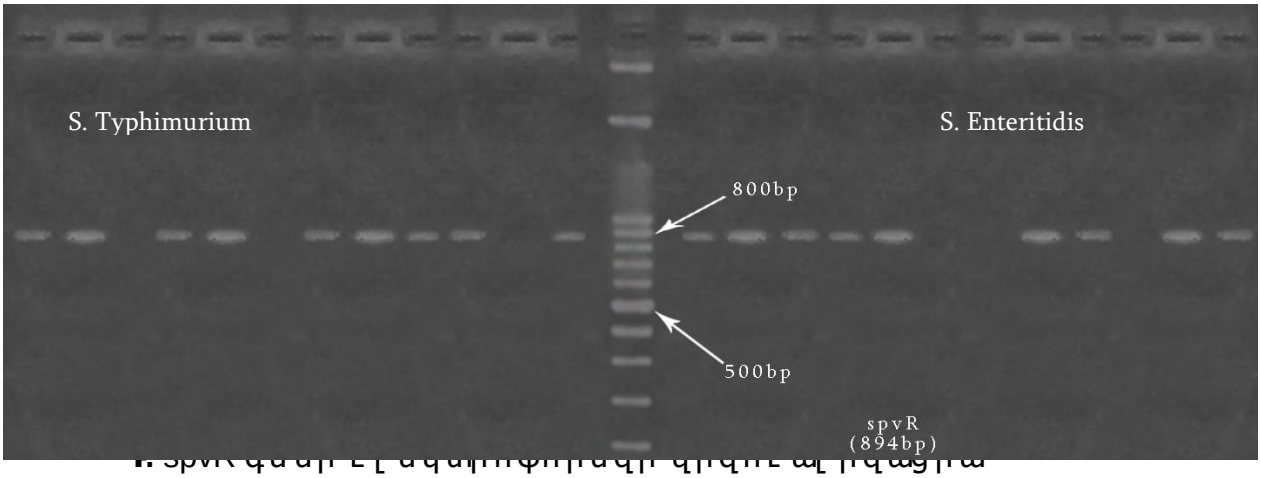
Ուսումնասիրման առարկա է ընտրվել պլազմիդային ԴՆԹ-ն: Պլազմիդի վրա հետազոտվել է վիրուլենտության, ինչպես նաև ֆիմբրիալ օպերոնի գեների առկայությունը, որոնք կարող են հանգեցնել ախտածնության ընդհանուր վարիացիաների (նկ. 12ա-12է, նկ. 13, աղ 5):



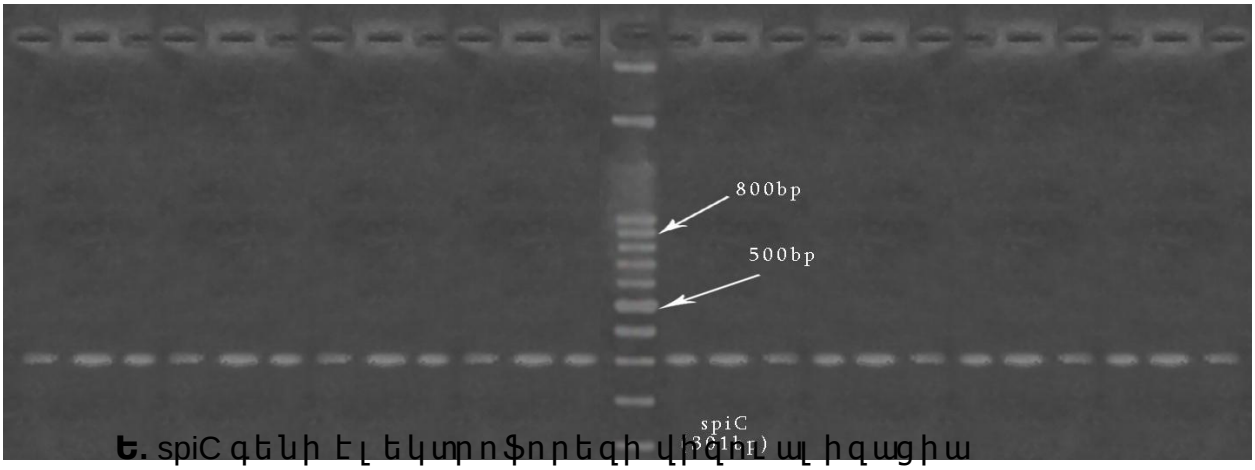




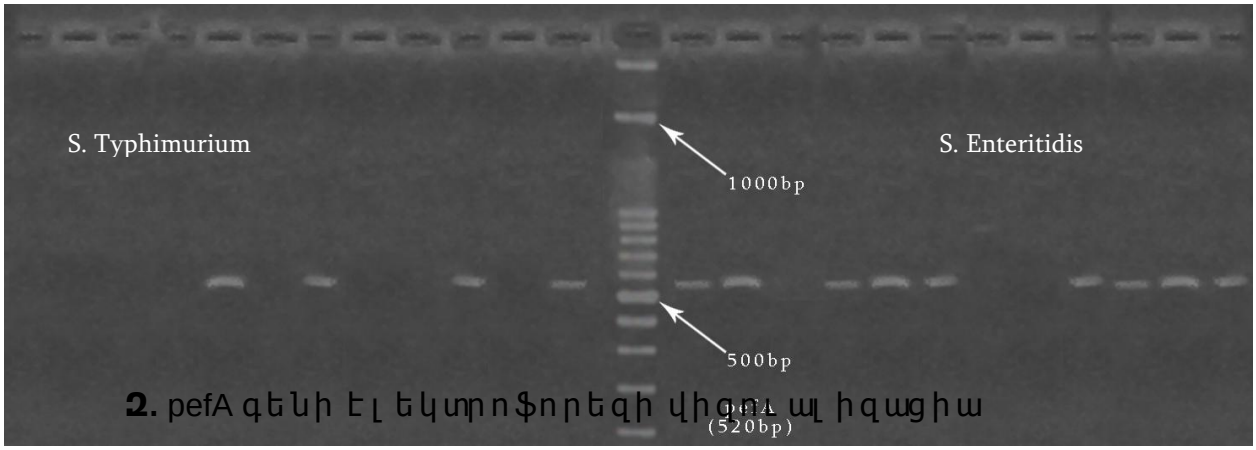
Գ. spvC գենի էլեկտրոֆորեզի վիզուալիզացիա



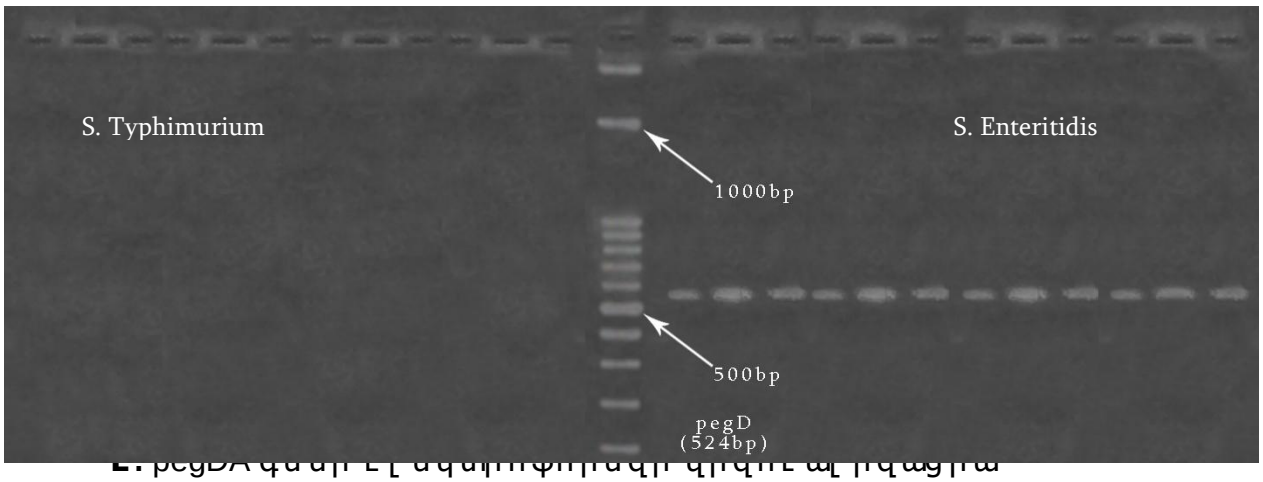
Դ. spvR գենի էլեկտրոֆորեզի վիզուալիզացիա



Ե. spiC գենի էլեկտրոֆորեզի վիզուալիզացիա



Զ. pefA գենի էլեկտրոֆորեզի վիզուալիզացիա



Նկար 12. Հետազոտված գեների էլեկտրաֆորեզի վիզուալիզացիա

Երկու շճատեսակների գենետիկական համատեքստի համեմատական վերլուծությունը բացահայտել է, որ *S.* Enteritidis իզոլատների 25%-ը (24-ից 6-ը) պարունակում են հետազոտված բոլոր գեները, մինչդեռ *S.* Typhimurium 12 իզոլատներից և ոչ մեկում բոլոր գեների առկայությունը հայտնաբերված չէ:

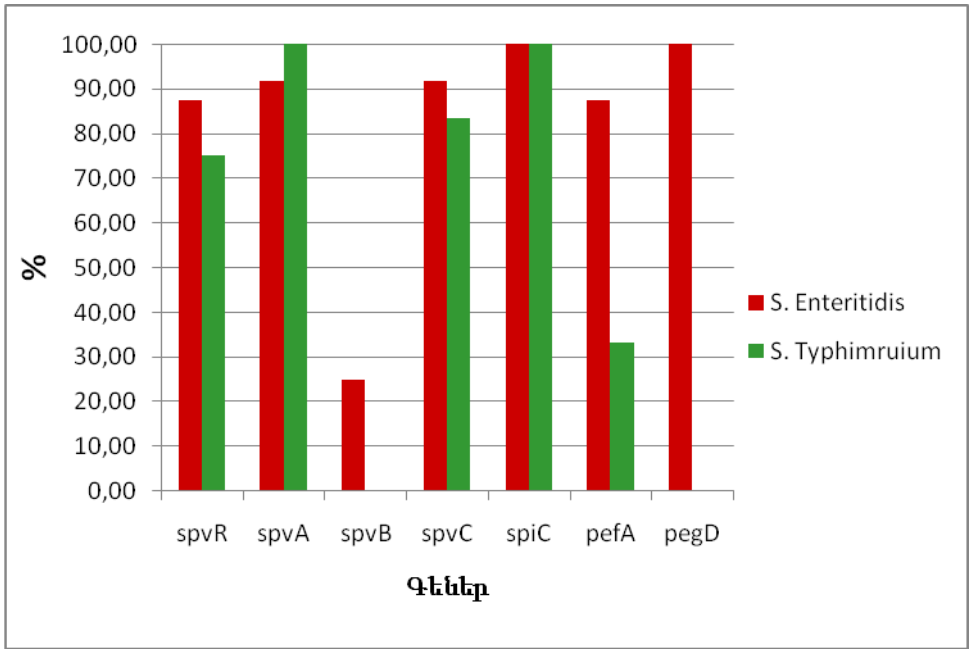
S. Typhimurium իզոլատներում բացակայում են svpB և pegD գեները, սակայն spvC գենը առկա է հետազոտվածների 83.3%-ում: *S.* Enteritidis-ի իզոլատներում svpB գենի բացակայությունը նկատվում է 75%-ի մոտ (24-ից 18-ը), որոնցից 16-ի մոտ առկա է spvC գենը: *S.* Enteritidis-ի երկու իզոլատներում (8,3%) ընդհանրապես բացակայում է *spv* լոկուսը: *S.* Enteritidis-ի իզոլատների 100%-ում առկա է pegD գենը:

<u>Աղյուսակ 5.</u>

Հետազոտված *S.* Enteritidis և *S.* Typhimurium իզոլատների պլազմիդում ուսումնասիրված գեների առկայությունը:

	Կլինիկական իզոլատ No.	Գեներ						
		spiC	***spvC***	***pefA***	***spvB***	***spvA***	***spvR***	***pegD***
S. Enteritidis	3017	+	+	+	-	+	+	+
	5962	+	-	+	-	-	-	+
	6892	+	+	+	+	+	+	+
	3972	+	+	+	-	+	+	+
	3973	+	+	+	-	+	+	+
	7160	+	+	+	-	+	+	+
	7686	+	+	+	+	+	+	+
	422	+	+	+	-	+	+	+
	884	+	+	+	-	+	+	+
	1039	+	-	+	-	-	-	+
	1266	+	+	+	-	+	+	+
	2977	+	+	+	-	+	+	+
	3784	+	+	+	-	+	+	+
	4492	+	+	+	-	+	+	+
	4541	+	+	+	-	+	+	+
	5143	+	+	+	-	+	+	+
	5330	+	+	+	-	+	+	+
	5341	+	+	+	+	+	+	+
	5791	+	+	+	+	+	+	+
	5793	+	+	+	+	+	+	+
	5887	+	+	+	-	+	+	+
	6356	+	+	+	-	+	+	+
	6497	+	+	+	-	+	-	+
	7484	+	+	+	+	+	+	+

		Աղյուսակ 5-ի շարունակությունը						
		spiC	***spvC***	***pefA***	***spvB***	***spvA***	***spvR***	***pegD***
S. Typhimurium	3854	+	+	+	-	+	+	-
	5703	+	+	+	-	+	+	-
	2024	+	-	+	-	+	+	-
	3128	+	-	+	-	+	-	-
	1349	+	+	-	-	+	-	-
	2017	+	+	-	-	+	-	-
	3109	+	+	-	-	+	+	-
	3725	+	+	-	-	+	+	-
	3889	+	+	-	-	+	+	-
	5730	+	+	-	-	+	+	-
	6004	+	+	-	-	+	+	-
	7980	+	+	-	-	+	+	-



Նկար 13. Ուսումնասիրված գեների բաշխումը հետազոտված *S.*Typhimurium (n=12) և *S.* Enteritidis (n=24) իզոլատներում (%):

Սալմոնելաների պլազմիդային ԴՆԹ-ի spv հատվածը ներկայացված է վիրուլենտության համար անհրաժեշտ spvB և spvC գեներով, ինչպես նաև այդ գեները դրականորեն կարգավորող spvR

գենով, որոնք գտնվում են SPI-2-ի վրա: Մի շարք աշխատանքներում հաստատվել է SpvB և SpvC սպիտակուցների առանցքային դերը spv վիրուլենտության ֆենոտիպի համար: Բացահայտվել են նաև դրանց կենսաքիմիական հատկությունները. SpvB-ն տիրոջ օրգանիզմի բիջիջների վրա ունի ցիտոտոքսիկ ազդեցություն, որի հետևանքով ներբջջային վարակումից հետո տեղի է ունենում ապոպտոզ [Li H. et al, 2007]: Այս 2 գեների ուսումնասիրության արդյունքում բացահայտվել է, որ իզոլատները, որոնց մոտ առկա է spvB գենը, սակայն բացակայում է spvC-ն, չեն ցուցաբերել վիրուլենտություն: SpvB-ի և SpvC-ի միասին գործելու և վիրուլենտությունը բարձրացնելու ճշգրիտ մեխանիզմները դեռևս մնում են անհայտ [Guiney D. et al, 2011]:

Սալմոնելաների իզոլատների spv հատվածի գեների ուսումնասիրության ժամանակ ստուգվել է նաև spvA-ի առկայությունը, որն ասոցացվում է մանրէների հակաբիոտիկակայունության հետ: Չնայած հետազոտված սալմոնելա շտամերի մեծամասնության մոտ այս գենի առկայությանը (*S.* Enteritidis-91.7%, *S.* Typhimurium-100%), դրանք դրսևորել են հակաբիոտիկակայունության տարբեր ֆենոտիպեր (չհրատարակված տվյալներ):

SPI-2-ում տեղակայված spiC գենը, որը պատասխանատու է ադհեզիայի և բջջային ինվազիայի համար, հայտնաբերվել է և *S.* Enteritidis-ի և *S.* Typhimurium-ի բոլոր իզոլատներում: Պլազմիդում կոդավորված ֆիմբրիալ pefA գենը առավելապես հայտնաբերվել է *S.* Enteritidis շճատեսակներում (87.5%), մինչդեռ *S.* Typhimurium շճատեսակների 67%-ում այն բացակայել է (աղ. 6):

Աղյուսակի տվյալները վկայում են, որ հետազոտված շտամերը հետերոգեն են ըստ հետազոտված պլազմիդի վիրուլենտության և ֆիմբրիալ գեների:

Գենները և գենոմային կղզիները, որոնք բացակայում են *S.* Typhimurium-ի կամ սալմոնելայի այլ շճատեսակների մեծամասնության մոտ, սակայն առկա են *S.* Enteritidis-ի մոտև նպաստում են դրա ախտածնությանը ներառում են առաջին տիպի ռեստրիկցիայի/մոդիֆիկացիայի համակարգը (SEN4290-SEN4292), peg

ֆիմբրիալ օպերոնը (SEN2144A-SEN2145B), հավանական ախտածնության կղզին (SEN1970-SEN1999) և 4-րդ տիպի սեկրեցիայի համակարգի մնացորդը SEN1001 (Silva et al., 2012). *S.* Enteritidis յուրատիպ վիրուլենտության գեների տրանսպոզոնային մուտանտները ցուցաբերել են թուլացած ինվազիա մարդկանց և հավերի բջիջների մեջ (Shah et al., 2012): Նույն խմբի հետագա հետազոտություններում pegD մուտանտը դեֆեկտիվ էր աղիներում՝ գաղութացման պարագայում [Addwebi T. et al., 2014]: peg ֆիմբրիալ սպիտակուցների ներգրավվածությունը *S.* Enteritidis-ի վիրուլենտության մեջ դրանց դարձնում է ամենահավանական թեկնածուն՝ ներգրավված այս շճատեսակում IgE-ի և IL17-ի ինդուկցիայի մեջ:

S. Typhimurium կլինիկական շտամերում պլազմիդային վիրուլենտության գեների բացակայությունը վկայում է դրա մասին, որ վերջինիս վիրուլենտությունն գործում պլազմիդը քիչ է ներգրավված, ի տարբերություն *S.* Enteritidis-ի:

Ընդհանրացում 3.4

Երկու տարբեր շճատեսակների վիրուլնետության գեների առկայության գենոտիպավորման հետազոտության ուսումնասիրության արդյունքում բացահայտվել է գենոմային համատեքստի գենետիկական հետերոգենություն: Այսպիսի միջշճատեսակային հետերոգենությունը, հավանաբար, դեր ունի հիվանդության կլինիկական արտահայտման, ինչպես նաև բորբոքային պատասխանի յուրատեսակության գործում: Ներշճատեսակային ուսումնասիրության արդյունքում ևս հայտնաբերվել է որոշակի աստիճանի հետերոգենություն, որը, սակայն, այդ հետերոգենությունը չի հանգեցնում տարբեր կլինիկական արտահայտումների:

ՎԵՐՋԱԲԱՆ

Աշխատանքը նվիրված է տեր-մանրէ փոխազդեցությունների ուսումնասիրմանը, ընդ որում, ի տարբերություն այս հարցին նվիրված մեծաքանակ ուսումնասիրություններին, որոնք կատարվել են in vitro կամ կենդանիների մոդելի վրա, այս աշխատանքը իրականացվել է օգտագործելով սալմոնելոզով հիվանդների կլինիկական նմուշներ: Հետազոտությունում ընդգրվել են 2013-2015թթ. ընթացքում "Նորք" ինֆեկցիոն կլինիկական հիվանդանոցի n=89 սալմոնելոզով հիվանդներ (սուր փուլում), ինչպես նաև n=20 առողջ անձիք՝ որպես ստուգիչ խումբ:

Ներկայումս սալմոնելոզների սուր փուլում միասնորեն են քննարկվում աղիների միկրոֆլորայի խախտումները, իմունային կարգավիճակը և հիվանդության դրսևորումները: Հիվանդությունը սկզբնավորող գործոնի դերում կարող է հանդես գալ հետևյալ եռյակից յուրաքանչյուրը՝ դիսբակտերիոզը, իմունային կարգավիճակը և ախտածինը [Grassl G. et al, 2008]:

Աշխատանքում փորձ է արվել ուսումնասիրել սալմոնելա-մակածած բորբոքային պատասխանի յուրահատկությունները և դրանց մոլեկուլային հիմքերը:

Սալմոնելոզի ժամանակ ախտածինը հարուցում է ուժեղ հարբորբոքային պատասխան, որը ճնշում է միկրոբիոտան՝ նպաստելով հիվանդության զարգացմանը [Stecher B et al., 2007]:

Միկրոբիոտայի ուսումնասիրության արդյունքները բացահայտեցին, որ սալմոնելոզի ժամանակ առաջանում է խորը դիսբիոզ, ընդ որում այս խախտումներին բնորոշ է շճատեսակ- և տարիքային կախվածություն: Մասնավորապես, առավել արտահայտված դիսբիոզ դիտվում է փոքր տարիքային խմբում, որն առավել վառ արտահայտված է *S.* Typhimurium հարուցվածների մոտ (նկ. 3):

Աղիքային նորմալ միկրոբիոտայի կառուցվածքաֆունկցիոնալ խախտումները ազդում են գաղութային կայունության և իմունային համակարգի վրա [Prakash *S.* et al., 2011]:

Հարուցչի կողմից առաջացրած գաստրոէնտերիտը ռիսկի գործոն է հանդիսանում մի շարք բորբոքային հիվանդությունների համար [Cremon C. et al., 2014]: Միկրոբիոտայի մոլեկուլային մեխանիզմները, որոնցով այն գործում է որպես ամբողջականություն և արտահայտում է իր դրական ազդեցությունը, դեռևս մնում են անհայտ [Sekirov I. et al., 2010]:

Ներկայումս գերակշռում է այն կարծիքը, որ փոքր տարիքում վնասակար ազդեցություն կրած միկրոբիոտան հետագայում կարող է պատճառ դառնալ այնպիսի քրոնիկ իմունային խախտումների, ինչպիսիք են ալերգիան և աուտոիմունային հիվանդությունները [Licciardi P. et al., 2010]:

Այս աշխատանքում փորձ է արվել բացահայտելու, երկու տարբեր շճատեսակներով հարուցված յուրատեսակ բորբոքման հնարավոր ազդեցությունը ալերգիաների հանդեպ նախատրամադրվածության զարգացման գործում: Այդ նպատակով որոշվել է համակարգային IgE-ի կոնցենտրացիան:

Պարզվել է, որ *S.* Typhimurium հարուցչի մակածած բորբոքումը չի ազդում համակարգային IgE-ի կոնցենտրացիայի վրա, մինչդեռ *S.* Enteritidis հարուցած սալմոնելոզի ժամանակ IgE-ի կոնցենտրացիան մի քանի անգամ գերազանցում է նորման: Միևնույն ժամանակ պարզվել է, որ դիսբոզի աստիճանի և համակարգային IgE-ի կոնցենտրացիայի միջև առկա է հակադարձ փոխկապակցվածություն, հետևաբար, դիսբիոզը բացառվում է որպես օրգանիզմի սենսիբիլիզացիայի գործոն:

Այս արդյունքն անսպասելի էր, քանի որ IgE-ի արտադրությունը հիմնականում իրականանում է բորբոքման Th2 ճանապարհով [Shakib F. et al., 2008]:

Նախկինում ապացուցվել է, որ *S.* Enteritidis հարուցված բորբոքման ժամանակ արձանագրվել է IL-17-ի մակարդակի շեշտակի բարձրացում, ինչպես *S.* Typhimurium մակածած բորբոքման, այնպես էլ ստուգիչի հետհամեմատ [Ktsoyan Zh. et al; 2013]:

Մի շարք հեղինակներ ցույց են տվել, որ IL17-ը ծառայում է որպես մակածող Th2 իմունային պատասխանների համար, ինչպես նաև նպաստում է IgE-ի արտադրությանը մարդու B բջիջներում [Nakajima S.

et al., 2014, Milovanovich M. 2010]: Ստացված տվյալների պարզաբանման նպատակով հետազոտվել է IL-17-ը որպես IgE-ի մակարդակի բարձրացմանը նպաստող գործոն:

Հետազոտության արդյունքում հայտնաբերվել է զգալի կոռելյացիա IgE-ի և IL17-ի միջև (նկ. 7), որը թույլ է տալիս ենթադրել, որ *S.* Enteritidis վարակների ժամանակ այս ցիտոկինը կարևոր դեր է խաղում IgE-ի արտադրության գործում:

Համաձայն ներկայումս գոյություն ունեցող տեսակետների ենթադրվում է Տ բջիջների (Th1, Th2, Th9, Th17, Th22 և Treg) ներգրավվածությունը ալերգիկ սենսիբիլիզացիայի գործընթացում [van Ree R. et al., 2014]:

Սալմոնելա մակածած բորբոքումը և միկրոբիոտայի խախտումները հանգեցնում են նաև աղիքային միկրոբիոտայի մեթաբոլիտների (մասնավորապես, ԿՇՃԹ-ների) պրոֆիլի շեղման: Հետազոտության ընթացքում, չնայած ճնշված միկրոբիոտային, սալմոնելոզով հիվանդների արյան մեջ դիտվել է համակարգային ԿՇՃԹ-ների մակարդակի զգալի բարձրացում ի համեմատ առողջ ստուգիչների:

Սալմոնելոզի ժամանակ ացետատ:պրոպիոնատ:բուտիրատ մոլային հարաբերությունը շեղված է՝ ացետատի մասնաբաժնի կտրուկ նվազմամբ, միաժամանակ պրոպիոնատի և բուտիրատի մասնաբաժնի աճով (աղ. 5): Ծայրամասային արյան մեջ պրոպիոնատի և բուտիրատի կոնցենտրացիայի և մասնաբաժնի աճը կարող է աղիքային բորբոքման և կոլոնոցիտների վատ աշխատանքի հետևանք լինել, վերջինիս համար բուտիրատը հանդիսանում է էներգիայի նախընտրելի աղբյուր [Velasqez O et al, 1997]: Հետևաբար, բուտիրատի ոչ արդյունավետ կատաբոլիզմը աղիքի բորբոքված հյուսվածքում կարող է հանգեցնել դրա կոնցենտրացիայի բարձրացմանը ծայրամասային արյան մեջ:

ԿՇՃԹ-ների մակարդակի բարձրացման գործում բորբոքման դերը պարզաբանելու նպատակով հետազոտվել է այս մեթաբոլիտների մակարդակը բորբոքային բնույթով ոչ ինֆեկցիոն հիվանդության՝ ՊՀ հիվանդների ծայրամասային արյան մեջ: ՊՀ-ի ժամանակ ԿՇՃԹ-

ների կոնցենտրացիան նույնպես բնութագրվել է զգալի աճով ճնշված միկրոբիոտայի պայմաններում:

Այս երկու հիվանդությունները (սալմոնելոզ և ՊՀ) ունեն մեկ ընդհանրություն՝ ակտիվ բորբոքում:

ԿԾՃԹ-ների բարձրացած կոնցենտրացիան պետք է դիտարկվի նորմալ ֆիզիոլոգիայի վրա ազդող բորբոքման համատեքստում: Աշխատանքում քննարկվում են մի շարք գործոններ, որոնք նպաստում են բորբոքային պայմաններում ԿԾՃԹ-ների արտահոսքին դեպի համակարգային շրջանառություն:

Արդյունքների պարզաբանումից բխում է, որ բորբոքումը հանգեցնում է երկու մեծ հետևանքների. առաջին՝ խախտում է աղիքային պատնեշը [Bischoff et al., 2014], հանգեցնելով աղիների լուսանցքի պարունակության թափանցմանը համակարգային շրջանառություն, և երկրորդ՝ բորբոքումն ազդում է աղիքային էպիթելի և այլ օրգանների վրա (լյարդ), որոնք ներգրավված են միկրոբիոտային մեթաբոլիտների և այլ միացությունների մեթաբոլիզմի և մաքրման գործում:

Աշխատանքը ԿԾՃԹ-ների համակարգային կոնցենտրացիայի չափման առաջին փորձն է այնպիսի ախտաբանական պայմաններում, ինչպիսիք են աղեստամոքսային վարակները կամ աուտոբորբոքային հիվանդությունները:

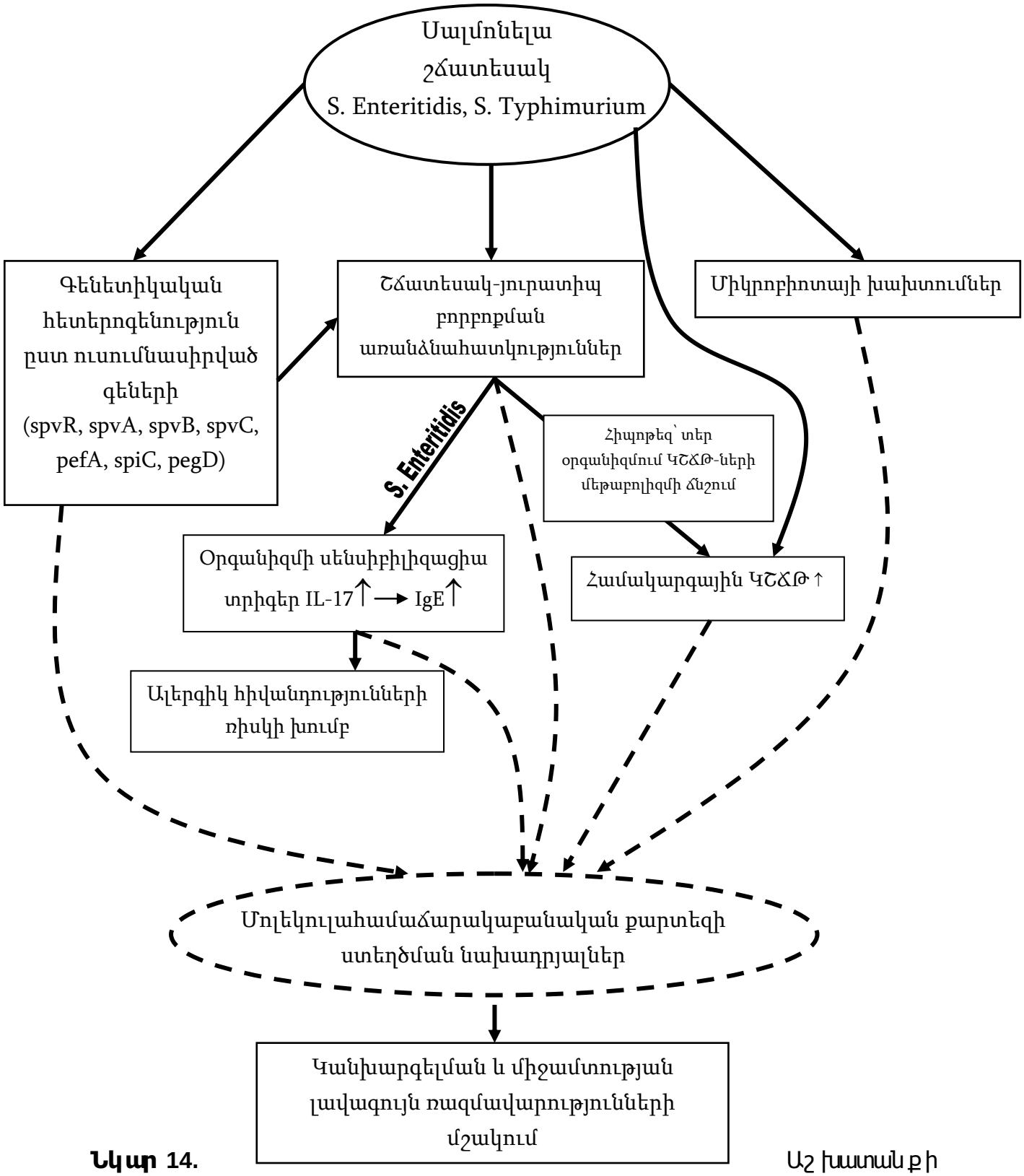
Տարբեր շճատեսակներով հարուցված սալմոնելոզի կլինիկական տարբեր արտահայտումները, ինչպես նաև յուրատեսակ տեր-միկրոբ փոխազդեցությունները, հավանաբար, դրանց գենոմային հետերոգենության հետևանքով է: *S.* Enteritidis և *S.* Typhimurium շճատեսակների միջև գենետիկական հետերոգենությունը հիմնականում ներկայացված է շարժուն գենետիկական տարրերով: Այս երկու շճատեսակների պլազմիդային ԴՆԹ-ի ուսումնասիրությունը բացահայտել է արտահայտված տարբերություններ դրանց spv լոկուսում, ինչպես նաև ֆիմբրիալ օպերոնում: *S.* Typhimurium իզոլատներում բացակայում են svpB և pegD գենները, մինչդեռ հետազոտվածների 83.3%-ում առկա է եղել spvC գենը: *S.* Enteritidis-ի իզոլատներում svpB գենի բացակայությունը նկատվել է 75%-ի մոտ (24-ից 18-ը), որոնցից 16-ի մոտ առկա է եղել spvC

գենը: *S.* Enteritidis-ի երկու իզոլատներում (8,3%) ընդհանրապես բացակայում էր *spv* լոկուսը: Ի տարբերություն *S.* Typhimurium-ի, *S.* Enteritidis-ի բոլոր իզոլատներում առկա էր pegD գենը: Հակաբիոտիկակայունության հետ ասոցացված spvA գենի առկայությունը նկատվել է ուսումնասիրված իզոլատների մեծամասնության մոտ, սակայն դրանք ցուցադրել են հակաբիոտիկակայունության տարբեր ֆենոտիպեր: Ադհեզիայի և ինվազիայի համար պատասխանատու spiC գենը հայտնաբերվել է բոլոր իզոլատներում, մինչդեռ ֆիմբրիալ pefA գենը մեծամասամբ հայտնաբերվել է *S.* Enteritidis շտամերի մոտ:

Նկարագրված միջշճատեսակային հետերոգենությունը կարող է հանգեցնել կլինիկական արտահայտման տարբերությունների, ինչպես նաև կարող է դեր ունենալ բորբոքային պատասխանի յուրատեսակության գործում: Ներշճատեսակային ուսումնասիրության արդյունքում ևս հայտնաբերվեց որոշակի աստիճանի հետերոգենություն, սակայն վերջինս չէր հանգեցնում կլինիկական արտահայտման տարբերության:

Հետազոտության արդյունքում ստացվել են տվյալներ, որոնք արժեքավոր տեղեկատվություն են տալիս տեր-միկրոֆլորա-ախտածին փոխազդեցության մասին: Նկար 14-ում ամփոփված են աշխատանքի արդյունքները:

Այս տվյալները հանդիսանում են սկզբնակետմի շարք հետագա ուսումնասիրությունների համար, որոնք թույլ կտան ամբողջությամբ նկարագրել NTS-ները Հայաստանում, ինչը կօգնի հիվանդության կանխարգելման և բուժման լավագույն ռազմավարություններ մշակելուն:



Նկար 14. Աշխատանքի համփոփիչ սխեմա:

ԵԶՐԱԿԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ

1. Ցույց է տրվել, որ սալմոնելոզի ժամանակ տեր-ախտածին յուրատեսակ փոխհարաբերություններում առանցքային դերը պատկանում է ախտածնի շճատեսակին:
2. Սալմոնելոզի ժամանակ առկա դիսբիոտիկ շեղումները շճատեսակ-կախյալ են, որոնք առավել արտահայտված են փոքր տարիքում:
3. Տարաբնույթ բորբոքային հիվանդությունները (վարակային և աուտոբորբոքային) ուղեկցվում են օրգանիզմում միկրոբիոտայի մեթաբոլիտների (ԿՇՃԹ-ների) մեթաբոլիզմի ճնշմամբ, ինչը պայմանավորված է ակտիվ բորբոքման գործոնով՝ հանգեցնելով համակարգային ԿՇՃԹ-ների մակարդակի զգալի բարձրացման:
4. *S.* Enteritidis-ով հարուցված սալմոնելոզի բորբոքային պատասխանի ժամանակ IL-17-ը խթանում է IgE-ի արտադրությունը՝ հանգեցնելով օրգանիզմի սենսիբիլիզացման: Ընդ որում, տվյալ գործընթացում բացառվել է դիսբիոզի հնարավոր դերը:
5. *S.* Eneteritidis և *S.* Typhimurium շճատեսակները հետերոգեն են՝ ըստ իրենց պլազմիդի վիրուլենտության և ֆիմբրիալ գեների, ինչով կարող են պայմանավորված լինել կլինիկական դրսևորումների տարբերությունները:

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ

1. Каширская Н., Значение пробиотиков и пребиотиков в регуляции кишечной микрофлоры.// Русс. мед. журн. 2000, No. 13–14, С. 3-6.
2. Addwebi T., Call D., Shah D., Contribution of Salmonella Enteritidis virulence factors to intestinal colonization and systemic dissemination in 1-day-old chickens.// Poult. Sci., 2014, volume 93, p. 871–881.
3. Ahmer B., Gunn J., Interaction of *Salmonella* spp. with the intestinal microbiota. // *Front Microbiol.*, 2011, volume 6, p. 101.
4. Akiho H., Ihara E., Motomura Y., Nakamura K., Cytokine-induced alterations of gastrointestinal motilit y in gastrointestinal disorders. // World J. Gastrointest. Pathophysiol., 2011, volume 2. No. 5. p. 72–81.
5. Asseman C., Mauze S., Leach M., Coffman R., Powrie F., An essential role for interleukin 10 in the function of regulatory T cells that inhibit intestinal inflammation. // J. Exp. Med., 1999, volume 190, p. 995–1004.
6. Asten A.J., Dijk J.E., Distribution of “Classic” virulence factors Salmonella serovars. // Fems Immunol. Med. Microbiol., 2005, volume 44, p. 251- 259.
7. Backhed F., Ley R., Sonnenburg J., Peterson D., Gordon J., Hostbacterial mutualism in the human intestine. // Science, 2005, volume 307, p. 1915–1920
8. Barman M., Unold D., Shifley K., et al., Enteric salmonellosis disrupts the microbial ecology of the murine gastrointestinal tract. // Infect. Immun., 2008, volume 76, p. 907–915.
9. Beceiro A., Tomás M., Bou G., Antimicrobial Resistance and Virulence: a Successful or Deleterious Association in the Bacterial World? // Clin Microbiol Rev., 2013, volume 26, No. 2, p. 185-230.
10. Begum R., Rahman H., Ahmed G., Development and evaluation of gamma irradiated toxoid vaccine of Salmonella enterica var Typhimurium. // Veterinary Microbiology, 2011, volume 153, p. 191–197.
11. Bienenstock J., Kunze W., Forsythe P., Microbiota and the gut-brain axis. // *Nutr Rev*., 2015, volume 73 No. 1, p. 28-31.

12. Blaser M., Kirschner D., The equilibria that allow bacterial persistence in human hosts. // Nature, 2007, volume 449, p. 843–849.

13. Bloemen J., Venema K., van de Poll M., Olde Damink S., Buurman W., Dejong C., Short chain fatty acids exchange across the gut and liver in humans measured at surgery.// Clin. Nutr., 2009, volume 28, p. 657-661.

14. Bowe F., Lipps C., Tsolis R., Groisman E., Heffron F., Kusters J., At least four percent of the Salmonella typhimurium genome is required for fatal infection of mice. // Infect. Immun., 1998, volume 66, p. 3372–3377.

15. Buchwald D., Blaser M., A review of human salmonellosis: II. Duration of excretion following infection with nontyphi *Salmonella*. // Rev Infect Dis., 1984, volume 6, p. 345–356.

16. Byrne C., Chambers E., Morrison D., Frost G., The role of short chain fatty acids in appetite regulation and energy homeostasis. // *Int J Obes (Lond).*, 2015, volume 39, p. 1331-1338.

17. Castilla K., Astolfi Ferreira C., Moreno A., Nunes I., Piantino Ferreira A., Distribution of virulence genes sefc, pefa and spvc in salmonella enteritidis phage type 4 strains isolated in brazil. // Brazilian Journal of Microbiology, 2006, volume 37, p.135-139

18. Centers for Disease Control and Prevention http://www.bt.cdc.gov/agent/agentlist-category.asp.

19. Centers for Disease Control and Prevention http://www.cdc.gov/salmonella/

20. Cerf-Bensussan and Gaboriau-Routhiau, The immune system and the gut microbiota: friends or foes? // Nat Rev Immunol. 2010, volume 10, No. 10, p.735-744.

21. Chan K., Baker S., Kim C., Detweiler C., Dougan G., and Falkow S., Genomic Comparison ofSalmonella entericaSerovars and Salmonella bongoriby Use of an S. enterica Serovar Typhimurium DNA Microarray. // JOURNAL OF BACTERIOLOGY, 2003, volume 185, No. 2, p. 553–563.

22. Chu C, Chiu CH., Evolution of the virulence plasmids of non-typhoid *Salmonella* and its association with antimicrobial resistance. // Microbes Infect., 2006, volume 8, p. 1931-1936.

23. Coburn B., Grassl G., Finlay B., Salmonella, the host and disease: a brief review, // Immunology and Cell. Biology, 2007, volume 85,no.2, p.112–118.

24. Cook S., Sellin J., Review article: short chain fatty acids in health and disease. // Aliment. Pharmacol. Ther., 1998, volume 12, p. 499–507.

25. Cosmi L., Liotta F., Maggi E., Romagnani S., Annunziato F., Th17 cells: new players in asthma pathogenesis. // Allergy, 2011, volume 66, p. 989–998.

26. Cremon C., Stanghellini V., Pallotti F., Fogacci, E., Bellacosa, L., Morselli-Labate, A. M., et al., Salmonella gastroenteritis during childhood is a risk factor for irritable bowel syndrome in adulthood. // Gastroenterology, 2014, volume 147, p. 69–77.

27. Cummings J., Pomare E., Branch W., Naylor C., Macfarlane G., Short chain fatty acids in human large intestine, portal, hepatic and venous blood. // Gut, 1987, volume 28, p. 1221-1227.

28. Curtis M., Way S., Interleukin-17 in host defence against bacterial, mycobacterial and fungal pathogens. // Immunology, 2009, volume 126, p. 177–185.

29. D'Souza R., Becker N., Hall G., Moodie K., Does ambient temperature affect foodborne disease? // Epidemiology, 2004, volume 15, p. 86–92.

30. Dandekar T., Fieselmann A., Fischer E., Popp J., Hensel M., Noster J., Salmonella-how a metabolic generalist adopts an intracellular lifestyle during infection. // Front Cell Infect Microbiol., 2015, volume 4, p. 191.

31. Darwin K., Miller V., Molecular basis of the interaction of *Salmonella* with the intestinal mucose. // Clin. microbiol. Rev., 1999, volume 12, p. 405-428.

32. De Amici M., Ciprandi, G., The age impact on serum total and allergen-specific IgE. // Allergy Asthma Immunol. Res. 2013, volume 5, p. 170–174.

33. Deatherage Kaiser B., Li J., Sanford J., Kim Y., Kronewitter S., Jones M., et al., A multi-omic view of host-pathogen-commensal interplay in Salmonella-mediated intestinal infection. // PLoS ONE, 2013 volume 8, No. 6.

34. den Besten, G., van Eunen, K., Groen, A., Venema, K., Reijngoud D., Bakker, B., The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. // *J. Lipid Res.,* 2013, volume 54, p. 2325–2340.

35. Derakhshandeh A., Firouzi R., Khoshbakht R., Association of three plasmid-encoded spv genes among different salmonella serotypes isolated from different origins. // Indian J Microbiol., 2013, volume 53, No. 1, p. 106–110.

36. Diacovich L., Gorvel J., Bacterial manipulation of innate immunity to promote infection. // Nature Reviews Microbiology, 2010, volume 8, p. 117-128.

37. Douard G., Praud K., Cloeckaert A., Doublet B., The *Salmonella* Genomic Island 1 Is Specifically Mobilized In Trans by the IncA/C Multidrug Resistance Plasmid Family // PLoS ONE, 2010, volume 5, No. 12.

38. Doublet B., Boyd D., Mulvey M., Cloeckaert A., The Salmonella Genomic Island 1 is an integrative mobilizable element. // Mol Microbiol, 2005, volume 55, p. 1911–1924.

39. Drumo R., Pesciaroli M., Ruggeri J., Tarantino M., Chirullo B., Pistoia C., et al., *Salmonella enterica* serovar Typhimurium exploits inflammation to modify swine intestinal microbiota. // *Front Cell Infect Microbiol*., 2016, volume 5, p. 106.

40. Duhen T., Geiger R., Jarrossay D., Lanzavecchia A., and Sallusto F., Production of interleukin 22 but not interleukin 17 by a subset of human skin-homing memory T cells. // Nat. Immunol., 2009, volume 10, p. 857–863.

41. Endt K., Stecher B., Chaffron S., Slack E., Tchitchek N., Benecke A., Van Maele L., Sirard J-C, Mueller A., Heikenwalder M, Macpherson A., Strugnell R., von Mering C, Hardt W., The Microbiota Mediates Pathogen Clearance from the Gut Lumen after Non-Typhoidal Salmonella Diarrhea. // PLOS Pathog, 2010, volume 6, No. 9.

42. Feasey N., Dougan G., Kingsley R., Heyderman R., Gordon M., Invasive non-typhoidal salmonella disease: an emerging and neglected tropical disease in Africa. // Lancet, 2012, volume 379, p. 2489-2499.

43. Feehley T., Stefka T., Cao S., Nagler C., Microbial regulation of allergic responses to food. // Semin. Immunopathol., 2012, volume 34, p. 671–688.

44. Fey P., Safranek T., Rupp M., Dunne E., Efrain Ribot M., Peter C. Iwen, Bradford P., Angulo F., Hinrichs S., Ceftriaxone-resistant salmonella infection acquired by a child from cattle. // The New England Journal of Medicine, 2000, volume 342, p. 1242-1249.

45. Fierer J, Guiney D., Diverse virulence traits underlying different clinical outcomes of Salmonella infection. // J Clin Invest, 2001, volume 107, p. 775-780.

46. Fleury M., Charron D., Holt J., Allen O., Maarouf A., A time series analysis of the relationship of ambient temperature and common bacterial enteric infections in two Canadian provinces. // International Journal of Biometeorology, 2006, volume 50, p. 385–391.

47. Glozak M., Sengupta N., Zhang X., Seto, E., Acetylation and deacetylation of non-histone proteins. // Gene, 2005, volume 363, p. 15–23.

48. González-Quintela A., Campos J., Alende R., López-Soto A., Tomé S., Otero E., Torre J., Abnormalities in liver enzyme levels during *Salmonella* Enteritidis enterocolitis. // *Rev Esp Enferm Dig*., 2004, volume 96, p. 559-562.

49. Gordon M., Salmonella infections in immunocompromised adults. // J Infect., 2008, volume 56, No. 6, p.413-22.

50. Grassl G., Finlay B., Pathogenesis of enteric Salmonella infections. // Curr Opin Gastroenterol., 2008, volume 24, No. 1, p. 22-26.

51. Greig J., Todd E., Bartleson C., Michaels B., Outbreaks where food workers have been implicated in the spread of foodborne disease. Part 1. Description of the problem, methods, and agents involved. // J Food Prot, 2007, volume 70, No. 7, p. 1752-1761.

52. Griffin A., McSorley S., Development of protective immunity to Salmonella, a mucosal pathogen with a systemic agenda. // Mucosal Immunology, 2011, volume 4, p. 371–382.

53. Grimont P., Weill F., Antigenic formulae of the Salmonella serovars. 9th ed. // World Health Organization Collaboration Centre for Reference and Research on Salmonella and Institut Pasteur Paris, 167 p.

54. Guerra B., Soto S., Helmuth R., Mendoza M., Characterization of a self-transferable plasmid from *Salmonella enterica* serotype Typhimurium clinical isolates carrying two integron-borne gene cassettes together with virulence and drug resistance genes. // Antimicrob Agents Chemother., 2002, volume 46, p. 2977-2981.

55. Guiney D., Fierer J., The Role of the spv Genes in Salmonella Pathogenesis. // Front Microbiol., 2011, volume 2.

56. Hawrelak J., Myers S., The causes of intestinal dysbiosis: a review. // *Altern. Med. Rev.,* 2004, volume 9, p. 180-197.

57. Headland S., Norling L., The resolution of inflammation: principles and challenges. // *Semin. Immunol.,* 2015, volume 27, p. 149-160.

58. Heithoff D., Shimp W., lau P., Badie G., Enioutina E., Barbara R., Byrne A., House J, Mahan M., Human Salmonella Clinical Isolates Distinct from Those of Animal origin. // Appl. Environ. Microbiol., 2008, volume 10, p. 1757-1766.

59. Hensel M., Evolution of pathogenicity islands of Salmonella enterica. // Int J Med Microbiol., 2004, volume 294, No2-3, p. 95-102.

60. Herrero A., Mendoza M., Threlfall E., Rodicio M., Detection of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium with pUO-StVR2-like virulence-resistance hybrid plasmids in the United Kingdom. // Eur J ClinMicrobiol Infect Dis., 2009, volume 28, p. 1087-1093.

61. Herrero A., Rodicio M., Echeita M., Mendoza M., *Salmonella enterica* serotype Typhimurium carrying hybrid virulence-resistance plasmids (pUO-StVR): a new multidrug-resistant group endemic in Spain. // Int J Med Microbiol., 2008, volume 298, p. 253-261.

62. Herrero A., Wallrodt I., Leekitcharoenphon P., Elmerdahl J., Aarestup F., Hendriksen R., The role of the st313-td gene in virulence of Salmonella Typhimurium ST313. // PLOS ONE, 2014, volume 9, No 1.

63. Herz U., Lacy P., Renz H., Erb K., The influence of infections on the development and severity of allergic disorders. // Curr OpinImmunol., 2000, volume 12, p.632–640.

64. Hohmann E., Nontyphoidal salmonellosis. // Clin Infect Dis, 2001, volume 32, p. 263-269.

65. Honda K., Littman D., The microbiome in infectious disease and inflammation. // *Annu. Rev. Immunol.,* 2012, volume 30, p. 759–795.

66. Ivanov I., Atarashi K., Manel N., Brodie E., Shima T., et al., Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria. // Cell, 2009, volume 139, p. 485–498.

67. Jacobsen A., Hendriksen R., Aaresturp F., Ussery, D., Friis C., The Salmonella enterica pan-genome. // Microb. Ecol., 2011, volume 62, p. 487–504.

68. Kankwatira A., Mwafulirwa G., Gordon M., Non-typhoidal Salmonella bacteraemia — an underrecognized feature of AIDS in African adults. // Trop. Doct., 2004, volume 34, p. 198–200.

69. Kerkhof M., Dubois A., Postma D., Schouten J., de Monchy J., Role and interpretation of total serum IgE measurements in the diagnosis of allergic airway disease in adults. // Allergy, 2003, volume 58, p. 905–911.

70. Khachatryan Z., Ktsoyan Zh., Manukyan G., Kelly D., Ghazaryan K., Aminov R., Predominant Role of Host Genetics in Controlling the Composition of Gut Microbiota. // PLOS One, 2008, volume 3, No. 8.

71. Kim C., Park J., Kim M., Gut microbiota-derived short-chain fatty acids, T cells, and inflammation. // *Immune Netw*., 2014, volume 14, p. 277–288.

72. Kingsley R., Msefula C., Thomson N., Kariuki S., Holt K., et al., Epidemic multiple drug resistant *Salmonella* Typhimurium causing invasive disease in sub-Saharan Africa have a distinct genotype. // Genome Res, 2009, volume 19, p. 2279–2287.

73. Knowles S., Jarrett I., Filsell O., Ballard F., Production and utilization of acetate in mammals. // *Biochem. J*., 1974, volume 142, p. 401–411.

74. Kovats S., Edwards S., Hajat S., Armstrong B., Ebi K., Menne B. The effect of temperature on food poisoning: Time series analysis in 10 European countries. // Epidemiology Infection, 2004, volume 132, p. 443-453.

75. Krauland M., Marsh J., Paterson D., Harrison L., Integron-mediated multidrug resistance in a Global collection of nontyphoidal Salmonella enterica isolates. // Emerging Infectious Diseases, 2009, volume 15, No. 3, p. 388-396.

76. Ktsoyan Zh., Beloborodova N., Sedrakyan A., Osipov G., Khachatryan Z., Manukyan G., Arakelova K., Hovhannisyan A., Arakelyan A., Ghazaryan K., Zakaryan M., Aminov R., Management of familial Mediterranean fever by colchicine does not normalize the altered profile of microbial long chain fatty acids in the human metabolome. // Front Cell Infect Microbiol., 2013c, volume 3

77. Ktsoyan Zh., Ghazaryan K., Manukyan G., Martirosyan A., Mnatsakanyan, A., Arakelova, K., et al. Inflammatory responses to Salmonella infections are serotype-specific. // Int. J. Bacteriol., 2013b. volume 2013.

78. Ktsoyan Zh., Ghazaryan K., Martirosyan A., Mnatsakanyan A., Arakelova K., Gevorgyan Z., Tatyan M., Hovhannisyan A., Sedrakyan A., Zakaryan M., Arakelyan A., Boyajyan A., Aminov R., Profile of proinflammatory response in salmonellosis depends on serotype of the pathogen // Citokines and Inflammation, 2013a, volume 12, Np. 1-2, p. 131-136.

79. Lawhon S., Maurer R., Suyemoto M., Altier C., Intestinal short-chain fatty acids alter Salmonella typhimurium invasion gene expression and virulence through BarA/SirA. // Molecular Microbiology, 2002, volume 46, No. 5, p.1451–1464.

80. Lawley T., Walker A., Intestinal colonization resistance. // Immunology, 2013, volume 138, p. 1–11.

81. Lerner A., Aminov R., Torsten M., Dysbiosis may trigger autoimmune diseases via inappropriate post-translational modification of host proteins. // Front. Microbiol., 2016, volume 7, No. 84.

82. Levine M., Robins-Browne R.. Factors that explain excretion of enteric pathogens by persons without diarrhea. // Clin Infect Dis., 2012, volume 55, Suppl 4, p. 303-311.

83. Li, H., Xu, H., Zhou, Y., Zhang, J., Long, C., Li, S., Chen, S., Zhou, J. M., Shao, F., The phosphothreonine lyase activity of a bacterial type III effector family. // Science, 2007, volume 315, p. 1000–1003.

84. Liang S., Tan X., Luxenberg D., et al., Interleukin IL-22 and IL-17 are coexpressed by Th17 cells and cooperatively enhance expression of antimicrobial peptides. // J Exp Med., 2006, volume 203, p. 2271–2279.

85. Libby S., Lesnick M., Hasegawa P., Kurth M., Belcher C., Fierer J., Guiney D., Characterization of the spv locus in Salmonella enterica serovar Arizona. // Infect Immun., 2002, volume 70, No. 6, p. 3290-4.

86. Licciardi P., Wong, S., Tang, L., Karagiannis, T., Epigenome targeting by probiotic metabolites. // Gut Pathog., 2010, volume 2, No.24.

87. Litrup E., Torpdahl M., Malorny B., Huehn S., Helms M., Christensen H., Nielsen E., DNA microarray analysis of Salmonella serotype Typhimurium strains causing different symptoms of disease. // BioMed Central Microbiology, 2010, volume 10, No. 96

88. Littman D. and Pamer E., Role of the Commensal Microbiota in Normal and Pathogenic Host Immune Responses. // Cell Host & Microbe, 2011, volume 10, No. 4, p. 311-323.

89. Liu, J. Jellbauer S., Poe A., Ton V. Pesciaroli M., Kehl-Fie T., Restrepo N., Hosking M., Edwards R., Battistoni A., Pasquali P, Lane T., Chazin W., Vogl T., Roth J., Skaar E., Raffatellu M., Zinc sequestration by the neutrophil protein calprotectin enhances Salmonella growth in the inflamed gut. // Cell Host & Microbe, 2012, volume 11, Issue 3, p. 227 – 239.

90. Lloyd-Smith J., Schreiber S., Kopp P., Getz W., Superspreading and the effect of individual variation on disease emergence. // Nature, 2005, volume 438, p.355–359.

91. M. Dione, Ikumapayi U., Saha D., Mohammed N., Adegbola R., Geerts S., Ieven M., Antonio M., Antimicrobial resistance and virulence genes of non-typhoidal Salmonella isolates in The Gambia and Senegal. // J Infect Dev Ctries, 2011, volume 5, No. 11, p. 765-775.

92. Majowicz S., Musto J., Scallan E., Angulo F., Kirk M., O'Brien S., Jones T., Fazil A., Hoekstra R., International Collaboration on Enteric Disease 'Burden of Illness' Studies. The global burden of nontyphoidal *Salmonella* gastroenteritis. // Clin Infect Dis., 2010, volume 50, p. 882-889.

93. Manni M., Robinson K., Alcorn J., A tale of two cytokines: IL-17 and IL-22 in asthma and infection. // Expert Rev. Respir. Med., 2014, volume 8, p. 25–42.

94. Manukyan G., Ghazaryan K., Ktsoyan Zh., Khachatryan Z., Arakelova K., Kelly D., Grant G., Aminov R., Elevated systemic antibodies towards commensal gut microbiota in autoinflammatory condition. // *PLOS ONE,* 2008, volume 3, No. 9

95. Marcus S., Brumell J., Pfeifer C., Finlay B., Salmonella pathogenicity islands: big virulence in small packages. // Microbes and Infection, 2000, volume 2, Issue 2, p. 145–156

96. Marshall B., Levy S. Food animals and antimicrobials: impacts on human health. // ClinMicrobiol Rev., 2011, volume 24, p. 718-733.

97. McClelland M., Sanderson K., Spieth J., Clifton S., Latreille P., Courtney L., Porwollik S., Ali J., Dante M., Du F., Hou S., Layman D., Leonard S., Nguyen C., Scott K., Holmes A., Grewal N., Mulvaney E., Ryan E., Sun H., Florea L., Miller W., Stoneking T., Nhan M., Waterston R., Wilson R., Complete genome sequence of Salmonella enterica serovar Typhimurium LT2. // Nature, 2001, volume 413, p. 852-856.

98. Milovanovic M., Drozdenko G., Weise C., Babina M., Worm, M., Interleukin-17A promotes IgE production in human B cells. // J. Invest. Dermatol., 2010, volume 130, p. 2621–2628.

99. Mitrokhin M., Complex Laboratory Diagnostics – a Basis of Monitoring of Microbial ecology of the Human Gut // Moscow: Kremlevskaya Medicina Klinicheskiy Vestnik, 1998.

100. Monack D., Mueller A., Falkow S., Persistent bacterial infections: the interface of the pathogen and the host immune system. // Nature Reviews Microbiology 2004, volume 2, p. 747-765.

101. Morgan E., *Salmonella* Pathogenicity Island*S. Salmonella* Molecular Biology and Pathogenesis*.* // Horizon Bioscience, 2007, Chapiter 4, p. 67-88 (BOOK)

102. Mosmann T., Cherwinski H., Bond M., Giedlin M., Coffman R., Two types of murine helper T cell clones. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. // J. Immunol. 1986, volume 136, p. 2348–2357.

103. Mulvey M., Boyd D., Olson A., Doublet B., Cloeckaert A., The genetics of Salmonella genomic island 1. // Microbes Infect, 2006, volume 8, p. 1915–1922.

104. Murphy K., Stockinger B., Effector T cell plasticity: flexibility in the face of changing circumstances. // Nat. Immunol., 2010, volume 11, p. 674–680.

105. Murray P., Rosenthal K., Pfaller M., Medical Microbiology, 7th Edn. 2012 Amsterdam: Elsevier Health Sciences (BOOK)

106. Naji N., Smith S., Gauvreau G., O'Byrne P. T Helper 17 cells and related cytokines after allergen inhalation challenge in allergic asthmatics. Int. Arch. // Allergy Immunol., 2014, volume 165, p. 27–34.

107. Nakajima S., Kitoh A., Egawa G., Natsuaki Y., Nakamizo S., Moniaga C., et al. IL-17A as an inducer for Th2 immune responses in murine atopic dermatitis models. // J. Invest. Dermatol., 2014, volume 134, p. 2122–2130.

108. Nataro J. et al., Escherichia coli, Shigella and Salmonella. In Murray P.R., e.a., eds. Manual of Clinical Microbiology. 9-th ed., 2007, Washington DC: ASM Press. P. 670-87

109. Newcomb D., Peebles R. Th17-mediated inflammation in asthma. // Curr. Opin. Immunol., 2013, volume 25, p. 755–760.

110. Nontyphoidal *Salmonella* (NTS) Infection: Information for Clinicians OAHPP August 14, 2010.

111. Oboki K., Ohno T., Saito H., Nakae S., Th17 and Allergy. // Allergol. Int., 2008, volume 57, p. 121–134.

112. Olson A., Andrysiak A., Tracz D., Guard-Bouldin J., Demczuk W., Ng L., et al., Limited genetic diversity in Salmonella enterica serovar Enteritidis PT13. BMC Microbiol., 2007, volume 7, No. 87.

113. Paesold G., Guiney D., Eckmann L., Kagnoff M., Genes in the Salmonella pathogenicity island 2 and the Salmonella virulence plasmid are essential for Salmonella-induced apoptosis in intestinal epithelial cells. // Cell Microbiol., 2002, volume 4, No. 11, p. 771-81.

114. Parry C., Management of multiple drug-resistant Salmonella infections. // Humana Press Inc., 2004, P.189-208;

115. Pelosi U., Porcedda G., Tiddia F., Tripodi S., Tozzi A. E., Panetta V., Pintor C., Matricardi P., The inverse association of salmonellosis in infancy with allergic rhinoconjunctivitis and asthma at school-age: a longitudinal study. // Allergy, 2005, volume 60, Issue 5, p. 626–630.

116. Penders J., Stobberingh E., van den Brandt P., Thijs C., The role of the intestinal microbiota in the development of atopic disorders. // Allergy, 2007a, volume 62, p. 1223–1236.

117. Penders J., Thijs C., van den Brandt P., Kummeling I., Snijders B., Stelma F., Adams H., van Ree R., Stobberingh E., Gut microbiota composition and

development of atopic manifestations in infancy: the KOALA Birth Cohort Study. // Gut, 2007b, volume 56, p. 661–667.

118. Petermann SR, Sherwood JS, Logue CM. 2008. The *Yersinia* high pathogenicity island is present in *Salmonella enterica* Subspecies I isolated from turkeys. MicrobPathog. 45:110-114.

119. Peters, S., Pomare E., Fisher C., Portal and peripheral blood short chain fatty acid concentrations after caecal lactulose instillation at surgery. // *Gut*., 1992, volume 33, p. 1249–1252.

120. Pimentel M., Gunsalus R., Rao S., Zhang, H., Methanogens in human health and disease. // Am J Gastroenterol., 2012, volume 1, No. 6, p. 28–33.

121. Popoff M., Bockemuhl J., Brenner F., Gheesling L. - Supplement 2000 (no. 44) to the Kauffmann-White scheme. Res. Microbiol.. N152. P. 907-909;

122. Prakash S., Rodes L., Coussa-Charley M., Tomaro-Duchesneau C., Gut microbiota: next frontier in understanding human health and development of biotherapeutics. // Biologics: Targets and Therapy, 2011, volume 5, p. 71–86.

123. Rowlands R., Ristori C., Ikuno A., Barbosa M., Jakabi M., Gombossy de Melo Franco B., Prevalence of drug resistance and virulence features in salmonella spp. isolated from foods associated or not with salmonellosis in Brazil. // Rev Inst Med Trop Sao Paulo., 2014, volume 56, No. 6, p. 461–467.

124. Rabsch W., Tschape H., Baumler A., Non-typhoidal salmonellosis: emerging problems. // Microbes Infect., 2001, volume 3, p. 237–247.

125. Reddy E., Shaw A., Crump J., Community-acquired bloodstream infections in Africa: a systematic review and meta-analysis. // Lancet Infect Dis, 2010, volume 10, p. 417-432.

126. Robinson K., Manni M., Biswas S., Alcorn J., Clinical consequences of targeting IL-17 and TH17 in autoimmune and allergic disorders. Curr. // Allergy Asthma Rep., 2013, volume 13, p. 587–595.

127. Rodríguez I., Rodicio M., Guerra B, Hopkins K., Potential International Spread of Multidrug-Resistant Invasive Salmonella enterica Serovar Enteritidis. // Emerg Infect Dis., 2012, volume 18, No. 7, p. 1173–1176.

128. Rotger R., Casadesús J., The virulence plasmids of Salmonella. // Int Microbiol., 1999, volume 2, No. 3, p. 177-84.

129. Roy C., Kien C., Bouthillier L., Levy E., Short-chain fatty acids: ready for prime time? // *Nutrition in Clinical Practice*, 2006, volume 21, p. 351–366.

130. Scheppach W., Pomare E., Elia M., Cummings J., The contribution of the large intestine to blood acetate in man. // *Clin. Sci. (Lond).,* 1991, volume 80, p. 177-182.

131. Schuijt T., van der Poll T., Wiersinga W., Gut microbiome and host defense interactions during critical illness. // In *Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine.* 2012.

132. Sedrakian A., Arakelova K., Gevorgyan Z., Mnatsakanyan A., Zakharyan M., Oganisyan A., Asoyan A., Ktsoyan Zh., Study of Salmonella clinical strains circulating in Armenia on presence of 1 class integrons and susceptibility to antimicrobials (in Russian) / XIV International congress on antimicrobial therapy, 2012, IACMAC, Moscow, Clinical Microbiology and Animicrobial Chemotherapy, , V. 14, №2, Suppl.1, 48.

133. Sekirov I., Russell S., Antunes L., Finlay, B. Gut microbiota in health and disease. // Physiol. Rev., 2010, volume 90, p. 859–904.

134. Shah D., Zhou X., Kim H., Call D., Guard, J., Transposon mutagenesis of Salmonella enterica serovar Enteritidis identifies genes that contribute to invasiveness in human and chicken cells and survival in egg albumen. // Infect. Immun., 2012, volume 80, p. 4203–4215.

135. Shakib F., Ghaemmaghami A., Sewell H., The molecular basis of allergenicity. // Trends Immunol. 2008, volume 29, p. 633–642.

136. Sheppard M., Webb C., Heath F., Mallows V., Emilianus R., Maskell D., Mastroeni P., Dynamics of bacterial growth and distribution within the liver during Salmonella infection. // Cell. Microbiol. 2003, volume 5, p. 593–600.

137. Siegemund S., Schütze N., Shulz S., Wolk K., Nasilowska K., Straubinger R., ALber G., Differential IL-23 requirement for IL-22 and IL-17A production during innate immunity against *Salmonella enterica* serovar Enteritidis. // Int. Immunol., 2009, volume 21, p. 555-565.

138. Silva C., Blondel C., Quezada C., Porwollik S., Andrews-Polymenis H., Toro C., Zaldívar M., Contreras I., McClelland M., Santiviago C., Infection of mice by Salmonella enterica serovar Enteritidis involves additional genes that are absent in the genome of serovar Typhimurium. // Infect Immun., 2012, volume 80, No. 2, p. 839-49.

139. Silva C., Calva E., Puente J., Zaidi M, Vinuesa P., Complete genome sequence of Salmonella enterica serovar Typhimurium strain SO2 isolated from an Asymptomatic child in Mexico. // Genome Announcements, 2013, volume 4, no. 2

140. Sırıken B., Salmonella pathogenicity islands. // Mikrobiyol Bul., 2013, volume 47, No. 1, p. 181-188.

141. Skutches C., Holroyde C., Myers R., Paul P., Reichard G., Plasma acetate turnover and oxidation. // *JClin Invest*., 1979, volume 64, p. 708-713.

142. Song W., Nielson B., Banks K., Bradley Y., Normal organ standard uptake values in carbon-11 acetate PET imaging. // Nucl Med Commun., 2009, volume 30, p. 462-465.

143. Spadoni I., Zagato E., Bertocchi A., Paolinelli R., Hot E., Di Sabatino A., Caprioli F., Bottiglieri L., Oldani A., Viale G., Penna G., Dejana E., Rescigno M., A gut-vascular barrier controls the systemic dissemination of bacteria. // Science., 2015, volume 350, p. 830-834.

144. Srikanth C., Cherayil B., Intestinal innate immunity and the pathogenesis of Salmonella enteritis. // Immunol. Res., 2007, volume 37, No 1, p. 61–78.

145. Stecher B., Hardt W., The role of microbiota in infectious disease. // Trends Microbiol, 2008, volume 16, p. 107-114.

146. Stecher B., Robbiani R., Walker A., Westendorf A., Barthel M., Barthel M., Kremer M., Chaffron S., Macpherson A., Buer J., Parkhill J., Dougan G., Von Mering C., Hardt W., Salmonella enterica Serovar Typhimurium Exploits Inflammation to Compete with the Intestinal Microbiota. // PLoS Biol, 2007, volume 5, No. 10, p. 2177-2189.

147. Steinman L., A brief history of T(H)17, the first major revision in the T(H)1/T(H)2 hypothesis of T cell-mediated tissue damage. // Nat. Med., 2007, volume 13, p. 139–145.

148. Stevens M., Humphrey T., Maskell D., Molecular insights into farm animal and zoonotic *Salmonella* infections. // Philos Trans R SocLond B BiolSci, 2009, volume 364, p. 2709–2723.

149. Strachan P. Hay fever, hygiene, and household size. // British Medical Journal., 1989. volume 299, p. 1259-1260.

150. Suez J., Porwollik S., Dagan A., Marzel A., Schorr Y., Desai P., Agmon V., McClelland M., Rahav G., Gal-Mor O., Virulence Gene Profiling and Pathogenicity Characterization of Non-Typhoidal Salmonella Accounted for Invasive Disease in Humans. // PLOS One, 2013, volume 8, No. 3.

151. Summers A., Generally overlooked fundamentals of bacterial genetics and ecology. // Clin. Infect. Dis., 2002, volume 34 Suppl. 3, p. 85–92.

152. Sun Y., O'Riordan M., Regulation of Bacterial Pathogenesis by Intestinal Short-Chain Fatty Acids. // Adv Appl Microbiol., 2013, volume 85, p. 93–118.

153. Sunkara L., Achanta M., Schreiber N., Bommineni Y., Dai G., Jiang W., Lamont S., Lillehoj H., Beker A., Teeter R., Zhang G., Butyrate Enhances Disease Resistance of Chickens by Inducing Antimicrobial Host Defense Peptide Gene Expression. // PLOS One, 2011, volume 6, no. 11.

154. The European Union Summary Report on Antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and foods. // EFSA Journal 2012, volume 10, No. 3, 233 p.

155. The European Union Summary Report on Trends and Sources of Zoonoses, Zoonotic Agents and Food-borne Outbreaks in 2012. // EFSA Journal, 2014 volume 12, No. 2, 312 pp.

156. Thomson N., Clayton D., Windhorst D., Vernikos G., Davidson S., Churcher C., et al., Comparative genome analysis of Salmonella Enteritidis PT4 and Salmonella Gallinarum 287/91 provides insights into evolutionary and host adaptation pathways. // Genome Res., 2008, volume 18, p. 1624–1637.

157. Tremaroli V., Bäckhed F., Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. // Nature, 2012, volume 489, p. 242-249.

158. Trifari S., Kaplan C., Tran E., Crellin N., Spits H., Identification of a human helper T cell population that has abundant production of interleukin 22 and is distinct from T(H)-17, T(H)1 and T(H)2 cells. // Nat. Immunol., 2009, volume 10, p. 864–871.

159. Singh V., Salmonella Serovars And Their Host Specificity. // J Vet Sci Anim Husb, 2013, volume 1, No. 3. 301.

160. Vaishampayan P. A., Kuehl J., Froula J., Morgan J., Ochman H., Francino M., Comparative metagenomics and population dynamics of the gut microbiota in mother and infant. // Genome Biol. Evol., 2010, volume 6, p. 53–66.

161. Van den Abbeele P., Van de Wiele T., Verstraete W., Possemiers S., The host selects mucosal and luminal associations of coevolved gut microorganisms: a novel concept. // FEMS Microbiol Rev., 2011, volume 35, p. 681-704.

162. van der Beek C., Bloemen J., van den Broek M., Lenaerts K., Venema K., Buurman W., Dejong C., Hepatic uptake of rectally administered butyrate prevents an increase in systemic butyrate concentrations in humans. // J Nutr., 2015, volume 145, p. 2019-2024.

163. van Ree R., Hummelshøj L., Plantinga M., Poulsen L. K., Swindle, E., Allergic sensitization: host-immune factors. // Clin. Transl. Allergy, 2014, volume 4, No. 12.

164. Velázquez O., Lederer H., Rombeau J., Butyrate and the colonocyte. Production, absorption, metabolism, and therapeutic implications. // *Adv. Exp. Med. Biol*., 1997, volume 427, p. 123-134.

165. Veldhoen M., Uyttenhove C., van Snick J., Helmby H., Westendorf A., Buer J., et al. Transforming growth factor-beta ‘reprograms’ the differentiation of T helper 2 cells and promotes an interleukin 9-producing subset. // Nat. Immunol., 2008, volume 9, p. 1341–1346.

166. Velge P., Cloeckaert A., Barrow P., Emergence of *Salmonella* epidemics: the problems related to *Salmonella enterica* serotype Enteritidis and multiple antibiotic resistance in other major serotypes. // Vet. Res., 2005, volume 36, No. 3, p. 267-288.

167. Vinolo M., Rodrigues H., Nachbar, R. Curi, R., Regulation of Inflammation by short chain fatty acids. // *Nutrients*., 2011, volume 3, No. 10, p. 858-876.

168. Waldecker M., Kautenburger T., Daumann, H., Busch, C., Schrenk, D., Inhibition of histone-deacetylase activity by short-chain fatty acids and some polyphenol metabolites formed in the colon. // J. Nutr. Biochem., 2008, volume 19, p. 587–593.

169. Winter S., Thiennimitr P., Winter M., Butler B., Huseby D., Crawford R., et al., Gut inflammation provides a respiratory electron acceptor for *Salmonella*. // Nature, 2010, volume 467, p. 426–429.

170. Winter S., Thiennimitr P., Winter M., Butler B., Huseby D., Crawford R., Russell J., Bevins C., Adams L., Tsolis R., Roth J., Bäumler A., Gut inflammation provides a respiratory electron acceptor for Salmonella. // Nature, 2010, volume 467, p. 426–429.

171. Wong J., de Souza R., Kendall C., Emam A., Jenkins D. Colonic health: fermentation and short chain fatty acids. // *J. Clin. Gastroenterol*., 2006, volume 40, p. 235-243.

172. Wu C., Chen L., Kuo, M. Attenuated Salmonella typhimurium reduces ovalbumin-induced airway inflammation and T-helper type 2 responses in mice. // Clin. Exp. Immunol., 2006, volume 145, p. 116–122.

173. Zakaryan M., Sedrakyan A., Arakelova K., Hovannisyan A., Asoyan A., Gevorgyan Z., Ktsoyan Zh., Multidrug-resistance phenotype and presence of class 1 integrons in *Salmonella* clinical isolates. // Proceedings. International Young Scientists Conference. Perspectives for Development of Molecular and Cellular Biology III. 2012, September 26-29, Yerevan, Armenia, 218-222.

174. Zhang S., Kingsley R., Santos R., Andrews-Polymenis H., Raffatellu M., Figueiredo J., Nunes J., Tsolis R., Adams L., Bäumler A., Molecular pathogenesis of Salmonella enterica serotype typhimurium-induced diarrhea. // Infect. Immun., 2003, volume 71, No. 1, p. 1-12.

175. Zhao J., Lloyd C., Noble A., Th17 responses in chronic allergic airway inflammation abrogate regulatory T-cell-mediated tolerance and contribute to airway remodeling. // Mucosal Immunol., 2013, volume 6, p. 335–346.

176. Zoetendal E., Rajilic-Stojanovic M., de Vos W., High-throughput diversity and functionality analysis of the gastrointestinal tract microbiota. // Gut, 2008, volume 57, p. 1605-1615.