



Հաստատում եմ

Երևանի պետական համալսարանի
գիտական խորհրդի գծով պրոռեկտոր,
Ուշ. Բարխուդարյան
«12» հունվարի 2024թ.

ԱՌԱՋԱՏԱՐ ԿԱԶՄԱԿԵՐՊՈՒԹՅԱՆ ԿԱՐԾԻՔ

ՀՀ ԳԱԱ ակադ. Լ. Ա. Օրբելու անվան Ֆիզիոլոգիայի ինստիտուտի կրտսեր գիտաշխատող Լիլյա Մուշեղի Պարսեղյանի «Կովկասյան գյուրգայի թույնի և ինկածաղկի եթերայուղի համակցված պատրաստուկի հակացավային և հակաբորբոքային ազդեցությունների հետազոտություն» թեմայով Գ.00.09 «Մարդու և կենդանիների ֆիզիոլոգիա» մասնագիտությամբ կենսաբանական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի հայցմանը ներկայացված ատենախոսության վերաբերյալ:

Ատենախոսության թեմայի արդիականությունը

Ամբողջ աշխարհում լուրջ առողջապահական հիմնախնդիր է հանդիսանում ցավի խնդիրը: ԱՀԿ տվյալների համաձայն աշխարհում յուրաքանչյուր 5-րդ մարդ ամեն օր զգում է սուր, իսկ յուրաքանչյուր 10-րդը՝ քրոնիկ ցավ: Ցավն այն առավել հաճախ հանդիպող ախտանշանն է, որի պատճառով մարդիկ դիմում են բժշկի, ընդ որում, ըստ վիճակագրական տվյալների, այս ախտանշանի համար հավասարապես խոցելի են բոլոր տարիքային, սեռական և էթնիկ խմբերը: Ցավը լուրջ բացասական անդրադարձ է ունենում ոչ միայն հիվանդի առողջական վիճակի ցուցանիշների, այլ նաև հոգեկան և հոգեբանական վիճակի վրա: Ուստի, ինչքան էլ որ ցավազգայունությունը կենսական կարևոր նշանակություն ունենա կենդանիների և մարդկանց գոյատևման համար, այնուամենայնիվ երկարատև ցավազգայունությունը կամ դրա քրոնիկ բնույթը կարող է հակաարդյունավետ ազդել հիվանդի վարքագծի և հոգեհուզական վիճակի վրա:

Ներկայումս գոյություն ունեն բազմաթիվ ցավազրկող դեղամիջոցներ (օպիոիդային, ոչ ստերոիդային և ստերոիդային հակաբորբոքային դեղամիջոցներ), որոնք լայնորեն կիրառվում են կլինիկական պրակտիկայում, սակայն դրանք ունեն մի շարք թերություններ և կողմնակի ազդեցություններ: Այդ իսկ պատճառով ողջ աշխարհում շարունակվում է արդիական մնալ առավել անվտանգ, կախվածություն չառաջացնող և արդյունավետ ցավազրկող դեղամիջոց ստեղծելուն ուղղված հետազոտությունները: Հականոցիցեպտիկ դեղամիջոցների

հնարավոր թեկնածուի որոնումները բերում են էթնոքուսական ռեսուրսների և ֆաունայի տարբեր ներկայացուցիչների թույների սկրինինգի: Նոր դեղամիջոցների ստեղծմանն ուղղված գիտական հետազոտություններում շատ արդիական տենդենց է նաև համակցված պատրաստուկների ստացումը, որոնք իրենց մեջ ներառում են մեկից ավելի ակտիվ բաղադրիչներ՝ միաժամանակ ապահովելով դեղի ազդեցության մի քանի մեխանիզմների զուգահեռ ակտիվացում: Ուստի, հակացավային պատրաստուկի մշակումը, որը չի պարունակի հորմոնալ բնույթի, կամ կախվածություն առաջացնող բաղադրիչներ, չափազանց արդիական է ժամանակակից բժշկության բազմաթիվ ոլորտների համար: Խիստ արդիական է մշակել ցավազրկող դեղանյութ, որը չի ունենա արտահայտված կողմնակի ազդեցություններ օրգանիզմի նյութափոխանակային, օրգանական և մտավոր գործառույթների վրա: Այս առումով, Լ.Մ. Պարսեղյանի աշխատանքը, որը նվիրված է գյուրգայի թույնի և խնկածաղկի եթերայուղի հիման վրա ստացված նոր բաղադրակազմով պատրաստուկի հակացավային և հակաբորբոքային ազդեցությունների, ազդման մեխանիզմների և հնարավոր կողմնակի ազդեցությունների բացահայտմանը, բավական արդիական է:

Ուսումնասիրման նպատակներն ու խնդիրները

Լիլյա Մուշեղի Պարսեղյանի ատեախոսության նպատակն է ստանալ օձի թույն (կոբրայի և/կամ գյուրգայի) և խնկածաղկի եթերայուղ պարունակող համակցված պատրաստուկ, որն օժտված կլինի արտահայտված հակացավային և հակաբորբոքային ազդեցությամբ և ազդելով օրգանիզմի նոցիցեպտիկ համակարգի երկու տարբեր ուղիների վրա՝ կունենա առավելագույն գումարային հակացավային արդյունք:

Դրված նպատակի իրականացման համար առաջ են քաշվել հետևյալ խնդիրները.

1. Հետազոտել կոբրաների տարբեր տեսակների և գյուրգայի ինտակտ և արգելակված ֆերմենտային ակտիվությամբ թույների հակացավային և հակաբորբոքային ազդեցությունները և իրականացնել համեմատական վերլուծություն՝ որոշելով ամենաարդյունավետ հակացավային ազդեցությամբ օժտված թույնի արդյունավետ չափաբաժինը:
2. Ստուգել ընտրված թույնի (ինտակտ և արգելակված ֆերմենտային ակտիվությամբ) տարբեր չափաբաժինների հնարավոր ցավառաջացնող ազդեցությունը:
3. Ստանալ հայկական լեռնաշխարհում վայրի աճող խնկածաղիկ սովորականի եթերայուղ և իրականացնել բաղադրակազմի որակական և քանակական հետազոտություն:

4. Հետազոտել հայկական լեռնաշխարհում վայրի աճող խնկածաղիկ սովորականի եթերայուղի տարբեր չափաբաժինների հակացավային և հակաբորբոքային ազդեցությունները և համեմատել ստանդարտ ցավազրկող դեղամիջոցների ազդեցությունների հետ:
5. Որոշել բուրբ հետազոտվող նյութերի ազդման ամենաարդյունավետ ժամանակային միջակայքերը:
6. Ընտրված թույնի և եթերայուղի ամենաարդյունավետ չափաբաժիններով պատրաստել թույն-եթերայուղ համակցված պատրաստուկ և վերջինիս հակացավային ազդեցությունը համեմատել առանձին ակտիվ բաղադրիչների հակացավային ազդեցությունների հետ:
7. Որոշել համակցված պատրաստուկի տոքսիկությունը, հնարավոր կողմնակի ազդեցությունները և պահպանման ժամկետները:
8. Որոշել համակցված պատրաստուկի ազդման հնարավոր մեխանիզմները:

Ստացված արդյունքների և եզրակացությունների գիտական նորույթը

Աշխատանքի իրականացման ընթացքում առաջին անգամ, միևնույն փորձարարական պայմաններում համեմատվել են դասակարգման տարբեր գծերի պատկանող կոբրաների թույների հակացավային ազդեցությունները: Հետազոտությունները բացահայտել են, որ միևնույն փորձարարական պայմաններում, ցավի միևնույն մոդելների մոտ առավել բարձր հակացավային ազդեցություն դրսևորում են արքայական կոբրայի և կարմիր կոբրայի թույները՝ 55.8% և 50.1%, համապատասխանաբար: Ուստի, այս տեսակների կոբրաների թույները կարող են դիտարկվել որպես նոր հակացավային դեղամիջոցի ստացման պոտենցիալ նախանյութեր:

Աշխատանքի մյուս կարևոր գիտական նորույթը գյուրգա կովկասյանի թույնի լայն դիապազոնի չափաբաժինների ցավային և հակացավային ազդեցությունների սքրինինգն է, որի արդյունքում բացահայտվել է թույնի ցավային ազդեցությունից դեպի հակացավային ազդեցության փոփոխությունը՝ կախված չափաբաժիններից: Հետազոտությունները ցույց են տվել, որ ցածր չափաբաժինների դեպքում (1/20 LD50) թույն ունի բարձր հակացավային ազդեցություն (64.1%), այնինչ բարձր չափաբաժինների դեպքում (LD50) թույնը դրսևորում է ցավային ազդեցություն:

Ներկայացված աշխատանքի առավել նշանակալի գիտական նորույթը նոր բաղադրակազմով ցավազրկող քսուրի մշակումը և արտոնագրումն է: Քսուրի բաղադրակազմում ներառված են Հայաստանում տարածված կենդանական (գյուրգայի թույն) և բուսական (խնկածաղիկի եթերայուղ) ակտիվ բաղադրիչներ:

Քսուրքն ունի արտահայտված հակացավային և հակաբորբոքային ազդեցություններ և օրգանիզմի կարևոր ֆիզիոլոգիական պարամետրերի վրա կողմնակի ազդեցություններ չի թողնում:

Աշխատանքի գիտամեթոդական մակարդակը

Աշխատանքը իրականացվել է նպատակին համապատասխան կիրառելով ժամանակակից մեթոդներ, սարքավորումներ և նյութեր: Հետազոտությունները իրականացվել են սեռահասուն ալբինոս առնետների (200 ± 20 գ) և մկների (20 ± 2 գ) վրա: Հետազոտությունները իրականացվել են 66 փորձարարակն խմբերի վրա՝ յուրաքանչյուրում 6-12 կենդանի: Հետազոտությունների ընթացքում ընդհանուր առմամբ օգտագործվել են 402 կենդանական առանձնյակներ: Աշխատանքի փորձարարական մասի իրականացման համար օգտագործվել են հետևյալ նյութերը՝ գյուրգա կովկասյանի թույն, հինգ տարբեր տեսակի (*Naja naja oxiana*, *Naja naja pallida*, *Naja naja kaouthia*, *Naja naja nigricincta*, *Ophiophagus Hannah*) կորբաների թույներ, խնկածաղիկ սովորականի եթերայուղ, ստանդարտ դեղամիջոցներ (մորֆին, անալգին, դիկլոֆենակ, դիկլոֆենակի քսուկ), տարբեր ռեցեպտորների արգելափակիչներ (SR144528, նալոքսոն), λ -կարագինան, DMSO, Tween80 և այլ քիմիկատներ:

Կենդանիների մոտ ցավի և բորբոքման գնահատման համար կիրառվել են ֆորմալինային, կարագինանային և տաք թիթեղի թեստերը: Եթերայուղի որակական և քանակական կազմը հետազոտվել է GC-MS մեթոդով, իրականացվել են նաև տոքսիկոլոգիական հետազոտություններ: Ստացված պատրաստուկի հնարավոր կողմնակի ազդեցությունները գնահատվել են մաշկազրգռիչ թեստի, բաց դաշտի թեստի միջոցով, ինչպես նաև ֆիզիոպակ սարքավորման միջոցով:

Ստացված տվյալների վիճակագրական վերլուծությունը իրականացվել է Excel 2013 և Graph Pad Prism 8.0.1 համակարգչային ծրագրերով: Վիճակագրական վերլուծության համար ընտրվել է One-way ANOVA - Bonferroni Multiple Comparison թեստը: Որպես հավաստի ընդունվել են նվազագույնը $p < 0.05$ արժեքները (ns - $P \leq 0.05$, * - $P < 0.05$, ** - $P < 0.01$, *** - $P < 0.001$, **** - $P < 0.0001$): Տվյալները ներկայացված են որպես միջին±միջինի ստանդարտ սխալ (Mean±SEM):

Աշխատանքի գիտական և գործնական նշանակությունը

Ատենախոսության տեսական մասում ներկայացված է գիտական գրականության մանրամասն վերլուծություն ցավի նյարդա-ֆիզիոլոգիական և հոգեբանական ընկալման, ցավի տեսակների, օրգանիզմի նոցիցեպտիկ և հականոցիցեպտիկ համակարգերի վերաբերյալ: Ներկայացված են հակացավային

ազդեցությամբ օժտված էկզոգեն ակտիվ միացությունները, այդ թվում՝ ցավազրկող դեղամիջոցները, բուսական ծագման ակտիվ միացությունները՝ որպես պոտենցիալ ցավազրկողներ և կենդանական թույների կիրառումը բժշկության մեջ՝ կովկասյան գյուրգայի և տարբեր տեսակի կոբրաների թույների ցավառաջացնող/ցավազրկող ունակությունները:

Հետազոտությունների մի մասը իրականացվել է դեղագործական կազմակերպության մասնակցությամբ, ինչը մեծացնում է հետազոտության արդյունքների գործնական, կիրառական և առևտրայնացման հեռանկարները: Մշակվել է տեղական հումքից հայկական արտադրանքի նախատիպ, ինչը թույլ կտա նվազեցնել վերջնական արտադրանքի ինքնարժեքը՝ խուսափելով նյութերի ներկրման համար հնարավոր լոգիստիկ խնդիրների առաջացումից:

Օգտագործման առաջարկություններ և աշխատանքի արդյունքների իրականացման ոլորտներ

Առաջարկվող պատրաստուկը կարող է կիրառություն ունենալ բժշկության տարբեր բնագավառներում, այդ թվում՝ ռազմական վիրաբուժության մեջ, այն մեծ պահանջարկ կունենա ինչպես ներքին, այնպես էլ արտասահմանյան շուկայում, քանի որ չի պարունակում կախվածություն առաջացնող և հորմոնալ բնույթի միացություններ, չունի արտահայտված կողմնակի ազդեցություններ:

Ատենախոսության վերաբերյալ դիտողություններ և առաջարկներ

Ներկայացված աշխատանքի վերաբերյալ չունենալով առարկություններ, հարկ ենք համարում անել հետևյալ դիտողությունները և առաջարկությունները.

1. Աշխատանքում առկա են որոշակի տեխնիկական վրիպումներ, տառասխալներ և բացթողումներ:
2. Աշխատանքի մեջ հեղինակը ցույց է տրվել, որ ստացված համակցված պատրաստուկը բավական բարձր արդյունավետությամբ ազդում է բորբոքային ցավի և այտուցի դեպքում: Ստացված պատրաստուկի ազդեցության ֆոնին բորբոքային ցիտոկինների մակարդակի փոփոխության ուսումնասիրությունը կբարձրացնի դիսերտացիայի գործնական նշանակությունը:
3. Աշխատանքում արձանագրված փաստացի տվյալների վերաբերյալ գրական հղումները համեմատաբար սակավաթիվ են:
4. Լաբորատորիայում երկար տարիներ թույների հետ կապված հետազոտություններ են իրականացվում: Ուստի, ցանկալի կլիներ ատենախոսության մեջ լինել տեղեկատվություն այդ հետազոտությունների,

ներառյալ ատենախոսության արդյունքների, գործնական կիրառության և հետաքրքրված դեղագործական ընկերությունների ստացված տվյալների վերաբերյալ:

ԵԶՐԱԿԱՑՈՒԹՅՈՒՆ

Լ. Մ. Պարսեղյանի ատենախոսությունը ունի բարձր գիտական և մեթոդական մակարդակ: Ժամանակակից մեթոդներով մշակված է բավարար քանակությամբ փաստացի նյութ: Կատարվել է ստացված տվյալների մանրակրկիտ վերլուծություն:

Սեղմագիրը լիովին համապատասխանում է ատենախոսության բովանդակությանը:

Իր տեսական և գործնական նշանակությամբ, փաստացի նյութի ծավալով, մեթոդական մակարդակով, արդիականությամբ Լիլյա Մուշեղի Պարսեղյանի ատենախոսությունը լիովին համապատասխանում է ՀՀ ԲՈԿ-ի սամանած պահանջներին, իսկ հեղինակը Լիլյա Մուշեղի Պարսեղյանն արժանի է հայցվող կենսաբանական գիտությունների թեկնածուի աստիճանի շնորհմանը:

Կարծիքը քննարկվել և հաստատվել է Երևանի պտական համալսարանի Մարդու և կենդանիների ֆիզիոլոգիայի ամբիոնի նիստում (արձ. թիվ 9 , 12.01.2024 թ.): Նիստին ներկա էին ԵՊՀ Մարդու և կենդանիների ֆիզիոլոգիայի ամբիոնի վարիչ, դոցենտ, կ.գ.թ. Ա.Ֆ.Կարապետյանը, դոցենտ, կ.գ.թ. Ս.Գ.Սահակյանը, դոցենտ, կ.գ.թ. Է.Ս.Գևորգյանը, դոցենտ, կ.գ.թ. Ա.Ն.Առաքելյանը, դոցենտ, կ.գ.թ. Ն.Յու. Աղամյանը, ասիստենտ կ.գ.թ. Ա.Վ.Գրիգորյանը, ասիստենտ կ.գ.թ. Ն.Ն. Քսաջիկյանը, կ.գ.թ. Կ.Ռ. Հովհաննիսյանը, լաբորանտներ Ա.Ղ.Ղազարյանը, Թ. Ա. Արգարյանը, Ռ.Ա. Շուշանյանը, Լ.Ջ. Թոսունյանը:

ԵՊՀ Մարդու և կենդանիների ֆիզիոլոգիայի ամբիոնի վարիչ, դոցենտ, կ.գ.թ.

Ա.Ֆ. Կարապետյան

ԵՊՀ գիտական քարտուղար, կ.գ.թ.



Ա.Վ. Հովհաննիսյան