

НПЦ «АРМБИОТЕХНОЛОГИЯ»

КАЗАРЯН ОВАНЕС ВАЧАГАНОВИЧ

**ВЛИЯНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ КОМПОЗИЦИИ “ЭФЛОРНИТИН-АРМЕНИКУМ” НА
РАНЕВОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ПРОЦЕСС**

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата фармацевтических наук по специальности

15.00.01 - “Фармацевтика”

ЕРЕВАН 2026

«ՀԱՅԿԵՆՍՍԱՏԵԽՆՈԼՈԳԻԱ» ԳԱԿ

Ղազարյան Հովհաննես Վաչագանի

«ԷՖԼՈՐՆԻՏԻՆ-ԱՐՄԵՆԻԿՈՒՄ» ԴԵՂԱՅԻՆ ՀԱՄԱԴՐՈՒԹՅԱՆ ԱԶԴԵՅՈՒԹՅՈՒՆԸ
ՎԵՐՔԱՅԻՆ ԲՈՐԲՈՔԱՅԻՆ ՊՐՈՑԵՍԻ ՎՐԱ

ԺԵ.00.01 - «Դեղագիտություն» մասնագիտությամբ
դեղագործական գիտությունների թեկնածուի
գիտական աստիճանի հայցման ատենախոսության

ՄԵՂՍԱԳԻՐ

ԵՐԵՎԱՆ 2026

Тема диссертации утверждена в Институте Фармации ЕГУ.

Научный руководитель:

заслуженный деятель науки РА,
доктор медицинских наук,
профессор Арто Врежевич Зильфян

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук,
доцент Сома Вазгеновна Амбарцумян

кандидат фармацевтических наук,
доцент Альберт Епремович Саакян

Ведущая организация:

Научно-технологический центр органической и
фармацевтической химии НАН РА

Защита диссертации состоится 10 июля 2026 года в 15:00 часов на заседании специализированного совета 018 Биотехнологии КВОН, действующего при НПЦ «Армбиотехнология».

Адрес: 0056, РА, г. Ереван, ул. Гюрджяна 14, тел./факс (374 10) 65 41 80.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке НПЦ "Армбиотехнология".

Автореферат разослан 10 июня 2026 года.

Ученый секретарь специализированного совета, к.б.н.

Г.Е. Аветисова

Ատենախոսության թեման հաստատվել է ԵՊՀ Ֆարմացիայի ինստիտուտում:

Գիտական ղեկավար՝

ՀՀ գիտության վաստակավոր գործիչ,
բժշկական գիտությունների դոկտոր,
պրոֆեսոր Արտո Վրեժի Զիլֆյան

Պաշտոնական ընդդիմախոսներ՝

բժշկական գիտությունների դոկտոր,
դոցենտ Սոմա Վազգենի Համբարձումյան
դեղագործական գիտությունների թեկնածու,
դոցենտ Ալբերտ Եպրեմի Սահակյան

Առաջատար կազմակերպություն

ՀՀ ԳԱԱ Օրգանական և դեղագործական
քիմիայի գիտատեխնոլոգիական կենտրոն

Ատենախոսության պաշտպանությունը կայանալու է 2026թ. հունիսի 10-ին ժամը 15⁰⁰-ին

«Հայկենսատեխնոլոգիա» ԳԱԿ-ում գործող ԲԿԳԿ-ի Կենսատեխնոլոգիայի 018

մասնագիտական խորհրդի նիստում:

Հասցե՝ 0056, ք. Երևան, Գյուրջյան փողոց, 14, հեռ./ֆաքս (374 10) 65 41 80:

Ատենախոսությանը կարելի է ծանոթանալ «Հայկենսատեխնոլոգիա» ԳԱԿ-ի գրադարանում:

Սեղմագիրն առաքված է 2026թ. հունիսի 10-ին:

Մասնագիտական խորհրդի գիտական քարտուղար, կ.գ.թ.

Գ.Ե. Ավետիսովա

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Проблема раневой инфекции остаётся одной из наиболее актуальных в современной клинической медицине, особенно в контексте стремительного роста антибиотикорезистентности и усложнения патогенеза воспалительных процессов. Несмотря на значительное количество клинических и экспериментальных работ, до настоящего времени отсутствует единая концепция относительно радикального и паллиативного подхода к лечению ран [Pereira R et al., 2014; Rousselle P et al., 2018; Rezaie F et al., 2019].

Актуальность обусловлена рядом объективных факторов.

Во-первых, воспалительный процесс в ране, несмотря на общую фазность (воспаление, пролиферация, ремоделирование), протекает не по стереотипному сценарию. Клинико-морфологическая картина варьирует в зависимости от множества причин - от характера травмы и степени микробной контаминации до состояния иммунной системы макроорганизма.

Во-вторых, достижения микробиологии последних десятилетий привели к открытию новых патогенов - L-форм бактерий, микоплазм, грибов [Cole B et al., 1971; Каган Г, 1981; Pfaller M, 1988; Mohammed S, 2013], что потребовало переоценки привычных схем лечения. Особенно сложными в диагностике и терапии остаются раны, персистирующие с участием условно-патогенной и ассоциированной грибковой флоры.

В-третьих, феномен бактериальной транслокации [Deith E, 1994; Adawi D et al., 1998; Zegadło K et al., 2023] показывает, что микроорганизмы способны покидать свои экониши (например, ЖКТ, ротовую полость) и колонизировать иные ткани, включая раневую поверхность, что усложняет течение воспаления и требует пересмотра традиционной антибактериальной тактики.

В-четвёртых, всё чаще описываются смешанные микробно-грибковые биоплёнки, устойчивые к стандартной терапии [James G et al., 2008; Percival S et al., 2015]. Биофильмы защищают микроорганизмы от действия препаратов и иммунных факторов, способствуя хронизации процесса. Присоединение грибов усугубляет патологию, так как они усиливают вирулентность бактерий и обладают собственной токсичностью. При этом противогрибковая терапия часто оказывается неэффективной [Becker W, 1991; Pruskowski K, 2021].

В-пятых, немаловажную роль играет экологический фактор - избыточное использование гормональных и антибиотических добавок в животноводстве [Fritsche S, 1999; Saha S, 2021], что негативно влияет на гормональный и иммунный статус человека, нарушает микробный гомеостаз и способствует трансформации микробиоты в патогенную.

В-шестых, антибактериальная терапия зачастую неэффективна из-за роста устойчивости персистирующих микроорганизмов [Кароог G et al., 2017; Reygaert W, 2018]. Классическая стратегия антибактериального воздействия (разрушение стенок, угнетение синтеза ДНК и белков) имеет ограниченную продолжительность и не препятствует повторной колонизации тканей.

В этой связи особый интерес представляют альтернативные подходы, направленные не на прямое разрушение патогенов, а на модуляцию их метаболических путей. Одним из таких путей является ингибция синтеза алифатических полиаминов - веществ, необходимых для роста, пролиферации и стабильности мембран микроорганизмов [Thomas T, 2001; Pegg A, 2016].

Среди препаратов, способных подавлять синтез полиаминов, наиболее изучен L-дифторметилорнитин (ДФМО), ингибитор орнитиндекарбоксилазы (ODC), ключевого фермента пути преобразования орнитина в путресцин [Meyskens F, Gerner E, 1999]. ДФМО блокирует

ранние этапы полиаминового обмена, нарушая базовые процессы жизнедеятельности бактерий и грибов [Valdés-Santiago L, 2012; Rocha R, Wilson R, 2018].

Несмотря на высокую теоретическую значимость, указанный подход не нашёл широкого применения в терапии бактериально-грибковых заболеваний, включая ВИЧ-инфекцию, COVID-19, дерматомикозы, пневмонии. Между тем, подавление полиаминов в очагах персистенции может кардинально изменить течение инфекционного воспалительного процесса и ускорить репарацию тканей.

На основании вышеизложенного, нами была предложена и экспериментально исследована новая лекарственная композиция «Эфлорнитин-Арменикум», содержащая ДФМО. Лекарственная композиция была разработана на базе ООО «Арпимед» (г. Абовян, Армения) и Научно-исследовательского центра Ереванского государственного медицинского университета им. М. Гераци (г. Ереван, Армения). Его эффективность в отношении смешанных раневых инфекций была подтверждена данными фармакокинетического и морфофункционального анализа.

Таким образом, актуальность работы заключается в разработке инновационного подхода к лечению сложных раневых инфекций путём ингибирования метаболической активности персистирующих микроорганизмов и создании оригинальной лекарственной формы для местного применения, способной ускорить очистку ран и регенерацию тканей.

Цель исследования. Целью настоящего изучения послужили комплексные (фармакокинетические, морфологические, цитологические, иммунофлюоресцентные и бактериоскопические) исследования в индуцированных в эксперименте в аэробных ранах у крыс и ранах при дерматомикозе у собак, при местном применении лекарственной композиции "Эфлорнитин-Арменикум".

Задачи исследования. В связи с поставленной целью были выдвинуты следующие задачи.

1. Провести фармакокинетические и фармакодинамические исследования, с целью определения времени пребывания лекарственной композиции на поверхности аэробной раны и её скорости всасывания в кровяное русло, а также определения активности ионизированного йода, входящего в состав "Арменикум".
2. Провести количественные цитологические исследования раневого экссудата на предмет определения структурных сдвигов в макрофагах, лейкоцитах и лимфоцитах.
3. Посредством применения бактериоскопических методов (окраска азур II-эозином и флюорохромирование акридиновым оранжевым) определить интенсивность микробной обсемененности в раневом экссудате, с одновременной количественной характеристикой структурных сдвигов в фагоцитах и лимфоцитах.
4. Осуществить морфологический анализ структурных сдвигов в мягких тканях раны в динамике развития регионального воспалительного процесса.
5. Провести количественный иммуноморфологический анализ на предмет определения топических особенностей распределения фибронектина в мягких тканях раны.

Научная новизна. Как правило, при лечении инфицированных ран поиск эффективных терапевтических средств базировался на принципе их бактерицидного, бактериостатического и фунгицидного влияния на персистирующие в ране резидентные бактерии и грибки.

В процессе лечения ран нами был предпринят более рациональный научно-методологический подход, основанный на подавлении внутрибактериального и внутригрибкового полиаминозависимого метаболизма, поскольку многие персистирующие *in situ* резидентные микроорганизмы для своей жизнедеятельности и размножения нуждаются в синтезе алифатических полиаминов. Причем, в качестве источников синтеза полиаминов выступают как сами резидентные

микроорганизмы, так и полиамины, поступающие в макроорганизм из окружающего эндогенного региона через кровь и лимфу.

В наших исследованиях лечение кожных ран осуществлялось посредством аппликаций на раневую поверхность лекарственной композиции "Эфлорнитин-Арменикум".

Как показали результаты проведенных комплексных исследований, применение лекарственной композиции "Эфлорнитин-Арменикум" оказывало весьма благоприятное действие на течение раневого воспалительного процесса, которое проявлялось:

1. Значительным очищением аэробных ран и ран при дерматомикозе от резидентных бактерий и грибов уже на самых ранних стадиях эксперимента, в механизме которых ведущая роль принадлежала ДФМО, вследствие его способности подавлять синтез полиаминов в персистирующих *in situ* микроорганизмов.
2. Заметной ингибцией экссудативных реакций, сопровождающихся активацией процессов завершённого фагоцитоза, с преобладанием в раневом экссудате структурно сохранившихся клеток фагоцитарного, лейкоцитарного и лимфоцитарного рядов.
3. Усиленным синтезом фибронектина уже на самых ранних этапах течения регионального воспалительного процесса, что приводило к ранней активации пролиферативных процессов, с развитием грануляционной ткани.
4. Происходила относительно ранняя дифференциация грануляционной ткани в соединительную ткань, которая заполняла раневой дефект по механизму субституции.
5. Лечение ран по типу субституции, на относительно поздних этапах течения раневого процесса, не сопровождалось известными осложнениями, которые нередко возникают в участках деформации соединительной ткани - фиброзом и склерозом. Причём подобная трансформация в рамках соединительной ткани в настоящее время рассматривается в качестве степени риска возникновения соединительнотканых злокачественных новообразований.

Практическая значимость работы. В результате проведённых комплексных исследований, нами, с лечебной целью кожных ран, предлагается новая лекарственная композиция "Эфлорнитин-Арменикум".

Композиция была создана на базах ООО "Арпимед" (г. Абовян, Армения) и научно-исследовательского центра Ереванского государственного медицинского университета имени М. Гераци (г. Ереван, Армения) со строгим сохранением условий производства лекарственных средств, согласно существующим международным требованиям и стандартам.

До начала проведения морфологических, иммуноморфологических, цитологических, флюоресцентномикроскопических и бактериоскопических исследований, лекарственная композиция была подвергнута фармакокинетическому и фармакодинамическому анализу. Как показали результаты фармакологических исследований, входящий в состав лекарственной композиции ДФМО заметно долго имбибировал повреждённые ткани из области раны, что весьма положительно отразилось на его способности ингибировать *in situ* процессы персистенции резидентных условно-патогенных и патогенных микроорганизмов.

Создание лекарственной композиции практически не отразилось на функциональной активности ионизированного йода (йодофора), который входит в состав пасты "Арменикум". Более того, при нанесении на поверхность кожных ран апробируемой нами лекарственной композиции, скорость всасывания ионизированного йода из области раны в кровеносное русло не нарушалась.

Проведённые нами комплексные исследования, которые носили доклинический характер, на наш взгляд, открывают широкие перспективы проведения дальнейших исследований,

направленных на изучение биологической активности лекарственной композиции "Эфлорнитин-Арменикум" в комплексном лечении ран самой различной этиологии, включая и дерматомикоз.

Предварительная экспертиза работы. Работа прошла предварительную экспертизу в Научно-координационном совете и была представлена Учёному совету Института фармации Ереванского государственного университета.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 8 научных работ.

Структура диссертации. Диссертация изложена на 148 страницах машинописного текста и состоит из следующих разделов: введение, обзор литературы, материал и методы, 3 главы исследований, заключения к главам, общее заключение, выводы и список литературы, включающий 202 источника. Работа иллюстрирована 24 рисунками и 13 таблицами.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В проведённых исследованиях было использовано 260 беспородных белых крыс-самцов линии Вистар массой 140–160 г.

Для моделирования раневого воспалительного процесса использовали воспроизводимую методику, разработанную Оганесяном и соавт. (1987). Аэробная рана формировалась на медиальной поверхности задней конечности крыс путём иссечения кожного лоскута размерами 2,5 × 1 см с последующим травмированием подлежащих тканей с помощью зажима Кохера. После проведения процедуры животные распределялись на две основные группы: контрольную и опытную. Крысам из контрольной группы на раневую поверхность наносили пасту «Арменикум» в дозе 5,1 мг/кг трижды в течение 12 часов, с интервалом в 4 часа. Животным из опытной группы применяли композицию «Эфлорнитин-Арменикум» в той же кратности, содержащую эфлорнитин (460 мг/кг) и пасту «Арменикум» (5,1 мг/кг).

При проведении морфологических, цитологических и бактериоскопических исследований в обеих группах было использовано 120 животных (по 60 крыс в каждой группе).

При проведении иммуноморфологических исследований в обеих группах было использовано 72 крысы (по 36 крыс в каждой группе). Животные контрольной и опытной групп подразделялись на три подгруппы: по 20 крыс для морфологических, цитологических и бактериоскопических исследований в каждой и по 12 крыс для иммуноморфологических исследований. Животных выводили из эксперимента на 3, 5 и 9 сутки после нанесения на раневую поверхность испытуемых препаратов.

Дополнительно в исследовании приняли участие 8 собак с клинически подтверждённым дерматомикозом. После обработки ран лекарственными средствами животные возвращались домой, а владельцы давали письменное согласие на участие в исследовании. Собаки также были разделены на контрольную (без лечения) и опытную (14-дневное нанесение «Эфлорнитин-Арменикум») группы.

Фармакокинетическое исследование предполагало оценку распределения эфлорнитина в плазме крови после однократного и трёхкратного нанесения препаратов. В качестве референсного крема использовался «Vaniqa» 11,5% (Almirall, Великобритания), а паста «Арменикум» была изготовлена ООО «Арпимед» (Армения). Для получения композиции «Эфлорнитин-Арменикум» 15 г моногидрата эфлорнитина гидрохлорида смешивали с 85 г пасты «Арменикум» при комнатной температуре.

Фармакокинетический дизайн включал две группы по 36 крыс, которым препараты наносили трёхкратно с интервалом 4 часа. Кровь отбирали в строго определённые моменты времени: 0, 2, 4, 8, 12 и 24 часа после нанесения. Образцы центрифугировали, и плазма

анализировалась методом ВЭЖХ с УФ-детекцией на длине волны 330 нм, с применением предколоночной дериватизации и градиентной элюции.

Цитологическое исследование основывалось на анализе мазков экссудата, окрашенных азуром II-эозином и акридиновым оранжевым. Особое внимание уделялось количественному подсчёту макрофагов, лимфоцитов и лейкоцитов по стереометрической сетке Автандилова.

Бактериоскопическое исследование позволило выявить как грамположительные, так и грамотрицательные микроорганизмы, при этом использовалась комбинированная окраска и флюорохромирование.

Морфологические изменения оценивали на криостатных срезах мягких тканей, окрашенных различными красителями, включая гематоксилин-эозин и метиленовый зелёный.

Иммуноморфологические методы позволили установить уровень фибронектина в тканях с помощью флюоресцентной метки FITC и специфической антикроличьей сыворотки. Срезы просматривали под люминесцентным микроскопом, а интенсивность свечения оценивали количественно в условных единицах.

Все статистические анализы проводились с использованием IBM SPSS 24.0. Для анализа данных применялись ANOVA и t-критерий Стьюдента, а результаты представлялись как средние значения с ошибкой среднего ($M \pm m$). Для сравнения фармакокинетических профилей применялся также программный пакет GraphPad Prism.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Перед изучением **фармакокинетики** активного вещества L-дифторметилорнитина (ДФМО) в условиях местного нанесения, нами был разработан и валидирован метод его количественного определения в сыворотке крови с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии. Метод продемонстрировал высокую специфичность, точность (до 99%) и стабильную линейность в диапазоне от 1 до 10 нг/мл. Предел обнаружения составил 0,63 нг/мл, а степень извлечения из плазмы достигала 98%, что подтверждает его надёжность.

В экспериментах на крысах показано, что при нанесении крема «Эфлорнитин» (13,9% ДФМО), максимальная концентрация препарата в крови достигается через 2 часа и составляет около 5,36 нг/мл. При этом препарат довольно медленно выводится: период полувыведения превышает 11 часов, а среднее время удерживания в организме - около 17 часов.

Интересным оказалось сравнение этих показателей с данными после нанесения композиции «Эфлорнитин-Арменикум». Здесь максимальная концентрация была ниже (около 3,8 нг/мл), но достигалась позже - через 3-4 часа. Несмотря на это, период полувыведения не изменился, а время удерживания препарата в организме даже увеличилось (до 18,8 часов), что указывает на замедленное, но более продолжительное действие.

Такое поведение может быть связано с конкуренцией между ДФМО и йодид-ионом за транспортные белки, что снижает скорость всасывания ДФМО из композиции в кровоток. Расчёты биодоступности показали, что при применении композиции в кровь попадает на 23% меньше ДФМО, чем при использовании крема отдельно.

Таблица 1. Сравнительный анализ фармакокинетических показателей ДФМО в составе лекарственной композиции «Эфлорнитин-Арменикум» и моноформы — нативной мази «Эфлорнитин».

| Показатель | «Эфлорнитин» | «Эфлорнитин-Арменикум» | Пояснение |
|-------------------------------------|---------------|------------------------|--|
| С _{max} (нг/мл) | 5.362 ± 0.53 | 3.822 ± 0.42 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Снизилось на 28% - из лекарственной композиции всасывается медленнее, ▪ это снижает риск быстрого накопления препарата и развития побочных эффектов. ▪ Более полноценное фармакологическое действие - для местного лечения. |
| T _{max} (час) | 2.02 ± 0.08 | 3.27 ± 0.75 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Полторакратно увеличение связано с тем, что всасывание из лекарственной композиции происходило более медленно. ▪ ДФМО всасывается плавно и контролируемо. ▪ Концентрация не колеблется быстро и резко. |
| K _a (час ⁻¹) | 3,465±0,53 | 2,441±0,54 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Снижение K_a и увеличение t_{1/2a} → означает, что комбинированная форма всасывается медленнее. $7t_{1/2a} = 7 * t_{1/2a} \approx 2,2$ ч. ▪ Это различие статистически значимо, что означает, что изменение не является случайным, а является прямым следствием модификации лекарственной формы. |
| t _{1/2a} (час) | 0,209±0,041 | 0,281±0,017 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Скорость экскреции существенно не изменилась. |
| MRT (час) | 16.835 ± 0.78 | 18.797 ± 0.72 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Незначительное увеличение: ДФМО дольше сохраняется в организме. |
| AUC _{0-∞} (нг·ч/мл) | 76.87 ± 4.7 | 57.91 ± 3.57 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Биодоступность снизилась примерно на 25%, ▪ в случае лекарственной композиции общее количество абсорбированного эфлорнитина меньше, что при местном применении снижает риск системных побочных эффектов. |

Таким образом, комбинированная форма позволяет задерживать препарат в области раны дольше, что может способствовать более выраженному и устойчивому местному терапевтическому эффекту при меньшей системной нагрузке.

Комбинированная лекарственная форма «Эфлорнитин-Арменикум» обладает рядом выраженных преимуществ по сравнению с использованием только нано-крема «Эфлорнитин». Прежде всего, она обеспечивает стабильную и продолжительную концентрацию действующих веществ непосредственно на поверхности раны, что особенно важно для поддержания эффективного терапевтического действия. В отличие от моноформы, данная комбинация исключает резкие колебания уровня препарата, создавая более предсказуемый фармакологический профиль.

Еще одним важным преимуществом является снижение риска системного всасывания активных компонентов. Благодаря низкой биодоступности, препарат действует преимущественно локально, минимизируя вероятность побочных эффектов, связанных с попаданием в кровоток. Это особенно важно при длительном применении, поскольку безопасность лечения в таких случаях играет ключевую роль.

Кроме того, входящий в состав препарата компонент «Арменикум» проявляет синергетическую активность по отношению к эфлорнитину (ДФМО). Такое взаимодействие позволяет не только усилить терапевтическую эффективность, но и затрудняет проникновение ДФМО в системный кровоток. В результате фармакологическое действие оказывается более направленным и полным именно на местном уровне, где оно наиболее необходимо для эффективного лечения воспалительных и инфекционных процессов в тканях.

Цитологическое исследование экссудата из ран позволило проследить динамику клеточного состава воспалительного очага и оценить эффективность воздействия лекарственной композиции.

На 3-й день у животных контрольной группы цитограмма имела *альтеративно-экссудативный* характер, свидетельствующий о выраженном воспалительном процессе. Основную массу клеток составляли лейкоциты, значительная часть из которых находилась в состоянии

дистрофии или распада. Макрофаги также обнаруживались, но были немногочисленны и с признаками деструктивных изменений. Лимфоциты присутствовали в небольшом количестве.

К 5-му дню в контрольной группе наблюдались некоторые признаки восстановления, однако значительное количество дистрофически изменённых клеток сохранялось. Количество лимфоцитов и макрофагов возрастало, но доля лейкоцитов оставалась высокой, указывая на продолжающийся воспалительный процесс (Рисунок 1).

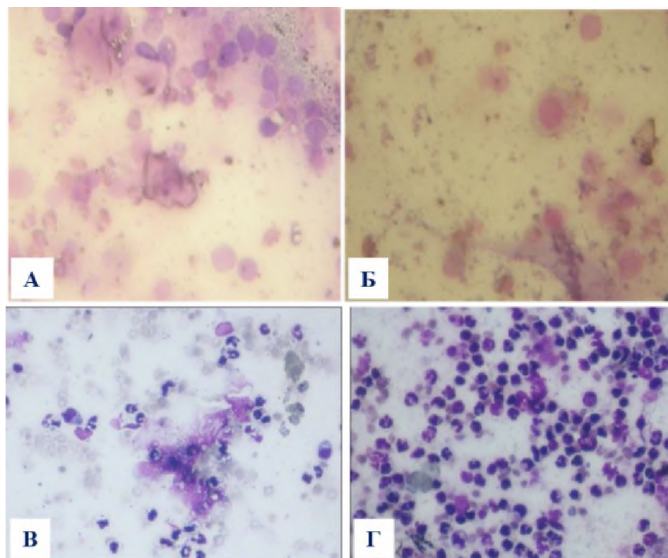


Рисунок 1. Структурные изменения клеточного состава раневого экссудата у животных контрольной (А, Б) и экспериментальной (В, Г) групп.

Окрашено азуром II-эозином. Окуляр $\times 15$, объектив $\times 40$.

А) Выраженные дистрофические процессы в клетках макрофагального и лимфолейкоцитарного ряда, вплоть до их разрушения. Азурофильная зернистость преимущественно располагается внеклеточно (экстрацеллюлярно). 3-е сутки эксперимента.

Б) Отдельные иммунокомпетентные клетки находятся в состоянии дистрофии и распада. Азурофильные гранулы наблюдаются как внутри клеток (интрацеллюлярно), так и вне их (экстрацеллюлярно). 5-е сутки эксперимента.

В) Цитограмма носит репаративно-пролиферативный характер. Преобладают лимфоциты, количество макрофагов приближается к числу лейкоцитов. 3-е сутки эксперимента.

Г) Количество всех иммунокомпетентных клеток - значительно уменьшилось. 5-е сутки эксперимента.

Совсем иную картину демонстрировали животные опытной группы, получавшие местное лечение композицией «Эфлорнитин-Арменикум». Уже на 3-й день цитограмма приобретала репаративно-пролиферативный характер, что свидетельствовало о начале процессов регенерации. В клеточном составе преобладали лимфоциты, а макрофаги по численности приближались к лейкоцитам. Воспалительная реакция была выражено подавлена, начался активный репаративный процесс.

На 5-й день у животных опытной группы отмечалось значительное уменьшение общего количества воспалительных клеток: число лейкоцитов уменьшилось в 2,6 раза, лимфоцитов - в 4,5 раза, а макрофагов - в 2,3 раза. Эти данные свидетельствуют о выраженном противовоспалительном и иммуномодулирующем действии композиции и её способности ускорять переход от воспалительной стадии к фазе восстановления тканей.

Бактериоскопические исследования выявили выраженные различия между контрольной и опытной группами, что позволило объективно оценить эффективность применения лекарственной композиции.

В контрольной группе наблюдалась выраженная персистенция микроорганизмов. На микропрепаратах фиксировалось обильное присутствие как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий, расположенных преимущественно экстрацеллюлярно - вне клеток, в виде мелких частиц с зелёным, оранжевым и красным флуоресцентным свечением. Такие данные свидетельствуют о высокой микробной нагрузке. В то же время фагоцитоз был преимущественно незавершённым, что указывает на ослабление иммунного ответа и недостаточную активность фагоцитарной системы. В микрофлоре преобладали *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Proteus* spp. и *Pseudomonas aeruginosa* (Рисунок 2).

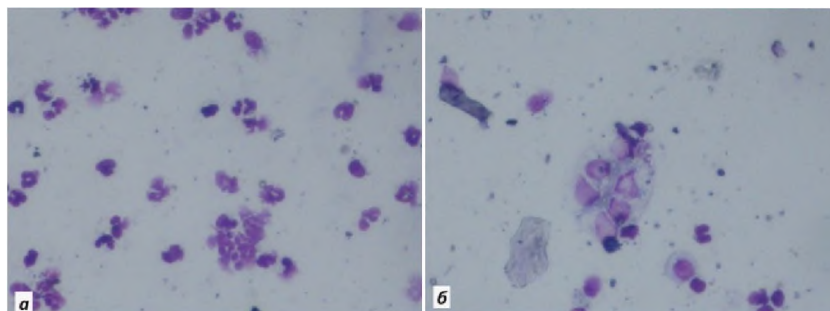


Рисунок 2. Бактериоскопические изменения в экссудате ран у животных контрольной группы.

Окраска - азур II-эозин. Окуляр $\times 15$, объектив $\times 60$.

а) На 3-й день эксперимента наблюдается обильная грамотрицательная микрофлора, преимущественно расположенная экстрацеллюлярно. В иммунокомпетентных клетках выявляются выраженные дистрофические и некробиотические изменения, что указывает на ослабленную или нарушенную иммунную реакцию.

б) На 5-й день количество грамотрицательной микрофлоры умеренное; бактерии располагаются как внутри клеток (интрацеллюлярно), так и вне клеток (экстрацеллюлярно), что свидетельствует о начавшейся, но ещё не завершённой фазе фагоцитоза.

В опытной группе, где применялась композиция «Эфлорнитин-Арменикум», бактериоскопическая картина изменилась уже к третьим суткам. Характер изменений соответствовал тем, которые в контрольной группе наблюдались лишь к пятому дню. Бактерии в значительной степени локализовались внутри клеток - в фагоцитах, что указывало на активное вовлечение клеток иммунной системы в процесс уничтожения микробов. В самих фагоцитах количество микробных тел заметно уменьшилось, а наличие равномерного зелёного свечения свидетельствовало о завершённом фагоцитозе.

К пятому дню наблюдений в опытной группе практически полностью исчезла микрофлора с поверхности ран, что указывает на выраженную эффективность препарата. Процесс «разгрузки» тканей от микробных агентов происходил быстро, с чёткими признаками бактериального очищения и завершённой иммунной реакции (Рисунок 3).

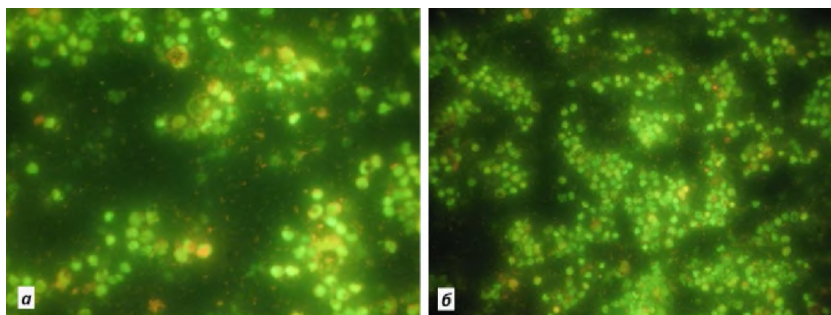


Рисунок 3. Бактериоскопические изменения в экссудате ран у животных опытной группы.

Окраска - акридиновый оранжевый. Окуляр $\times 15$, объектив $\times 20$.

а) На 3-й день эксперимента наблюдаются умеренное количество экстрацеллюлярно расположенных мелких гранул с зелёной и оранжево-бурой флуоресценцией. Также выявляются отдельные иммунокомпетентные клетки с признаками дистрофических изменений, характеризующиеся оранжево-бурым свечением.

б) На 5-й день в экссудате преобладают иммунокомпетентные клетки с характерной зелёной флуоресценцией, что свидетельствует о завершённой фагоцитарной активности и восстановлении клеточного иммунного ответа.

В ходе исследования содержания лейкоцитов и макрофагов с дистрофическими изменениями в раневом экссудате при местном применении пасты «Арменикум» и лекарственной композиции «Эфлорнитин-Арменикум» было установлено следующее.

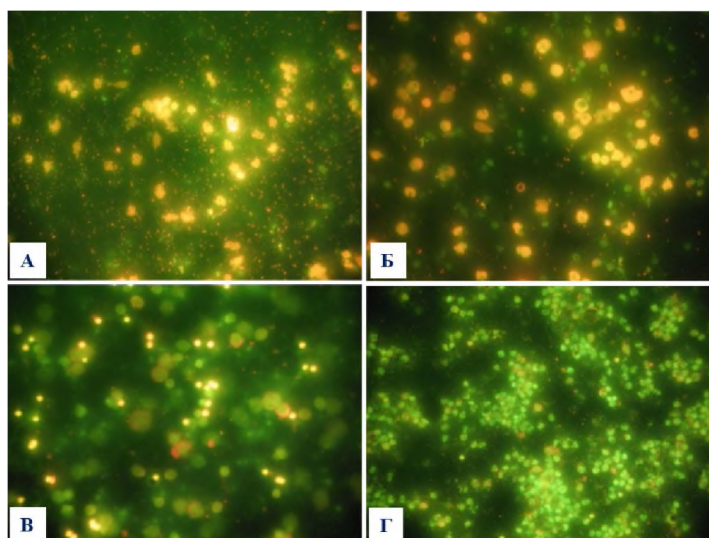


Рисунок 4. Структурные изменения иммунокомпетентных клеток в экссудате ран у животных контрольной (А, Б) и экспериментальной (В, Г) групп.

Окрашивание выполнено акридиновым оранжевым. Окуляр $\times 15$, объектив $\times 20$.

А) Подавляющее большинство клеток имеет изменённые свойства окрашивания. Зелёная флуоресценция замещена на оранжево-серую. Внеклеточно выявляются мелкие зелёные и оранжево-серые гранулы, ориентированные по направлению вне клетки. 3-й день эксперимента.

Б) В экссудате преобладают клетки макрофагального ряда с выраженными признаками дистрофических изменений. Также обнаруживаются клетки лейкоцитарного ряда с характерной зелёной и оранжево-серой флуоресценцией. 5-й день эксперимента.

В) Обнаруживаются единичные макрофаги и умеренное количество клеток лимфолейкоцитарного ряда с изменением окрашиваемости: зелёная флуоресценция сменяется на оранжево-серую. Выражены также единичные зелёные и оранжево-серые гранулы, расположенные внеклеточно. Третий день эксперимента.

Г) В экссудате преобладают структурно сохранённые иммунокомпетентные клетки с зелёной флуоресценцией. Пятый день эксперимента.

На 3-й день эксперимента в препаратах, обработанных акридиновым оранжевым, у животных контрольной группы отмечалось значительное количество лейкоцитов и макрофагов с выраженной дистрофией, проявлявшейся яркой оранжево-красной флуоресценцией.

В то же время в опытной группе, где применялась лекарственная композиция «Эфлорнитин-Арменикум», количество таких клеток было существенно снижено: число лейкоцитов уменьшилось в 1,8 раза, макрофагов - в 1,7 раза.

На 5-й день картина сохранилась, при этом в опытной группе дистрофические изменения в фагоцитах оставались значительно менее выраженными, что свидетельствует о высокой эффективности проводимого лечения (Рисунок 4).

Проведение **морфофункциональных исследований** было направлено на установление степени эффективности новой комбинированной лекарственной композиции «Эфлорнитин-Арменикум» в условиях аэробного воспаления. Особое внимание уделялось тому, как препарат влияет на воспалительно-регенеративные процессы в мягких тканях на структурном и функциональном уровнях. Полученные данные сравнивались между контрольной и опытной группами животных в различные сроки эксперимента, что позволило проследить динамику заживления и степень восстановления тканей.

На третьи сутки в контрольной группе наблюдалось выраженное преобладание альтеративных и экссудативных реакций. Ткани демонстрировали глубокие дистрофические изменения - особенно в фибробластах и сосудистом эндотелии. В отдельных участках фиксировались микронекрозы. Эритроциты образовывали характерные «монетные столбики», были заметны кровоизлияния. Интенсивная клеточная инфильтрация нейтрофилами и лейкоцитами свидетельствовала об остром воспалительном процессе. Макрофаги при этом демонстрировали лишь частичную фагоцитарную активность, что указывало на несостоятельность системы клеточной очистки.

Совсем иная картина наблюдалась в опытной группе, где к третьим суткам уже начали формироваться первые очаги грануляционной ткани. Несмотря на сохраняющуюся экссудацию, на первый план выходила активность фибробластов. Одновременно запускался ангиоматозный процесс, отражающий восстановление капиллярной сети. Таким образом, воспалительная и регенеративная фазы шли синхронно, что служит признаком более благоприятного исхода раневого процесса.

На пятые сутки у животных контрольной группы только начинался процесс формирования грануляционной ткани, но выраженность экссудации оставалась высокой. Коллагеновые волокна были дезориентированы, сосуды - плохо сформированы, с продолжающейся экссудацией. Мышечная ткань сохраняла очаги миоцитолита, что говорило о продолжающемся разрушении. В опытной группе, напротив, грануляционная ткань формировалась активно и упорядоченно. Коллагеновые волокна начинали собираться в структурированные пучки. Микрососудистая сеть функционировала, обеспечивая трофику тканей. На краях раны началась пролиферация эпителиальных клеток, свидетельствующая о начале эпителизации и закрытия дефекта.

К девятому дню заживления различия между группами стали ещё более выраженными. В контрольной группе наблюдалась плотная, но деформированная коллагеновая ткань с многочисленными очагами фиброза и склероза. Ткань была бедна клеточными элементами, сохранялись микронекрозы, в том числе и следы персистенции микробной флоры. У животных, получавших «Эфлорнитин-Арменикум», раневая поверхность была полностью заполнена зрелой регенерированной соединительной тканью. Коллагеновые волокна имели правильную линейную направленность и пучковую организацию. Количество фибробластов

уменьшилось - их замещали зрелые фиброциты, что свидетельствовало о завершении активной регенерации. Эпидермис начал восстанавливаться за счёт миграции клеток с краёв раны. Экссудат отсутствовал, микробная флора не выявлялась, что также подтверждало завершение воспалительной фазы.

Итоговая оценка показала, что применение лекарственной композиции «Эфлорнитин-Арменикум» оказывает многогранное положительное влияние на течение раневого процесса. Препарат ускоряет переход воспаления в фазу пролиферации, способствует активному ангиогенезу, ранней активации фибробластов и формированию организованной соединительной ткани без выраженных морфологических и функциональных нарушений.

Таким образом, «Эфлорнитин-Арменикум» обладает высоким клиническим потенциалом как в профилактике, так и в терапии осложнённых аэробных ран, снижая риск хронического воспаления, остаточной микробной персистенции и деформирующего рубцевания (Рисунок 5).

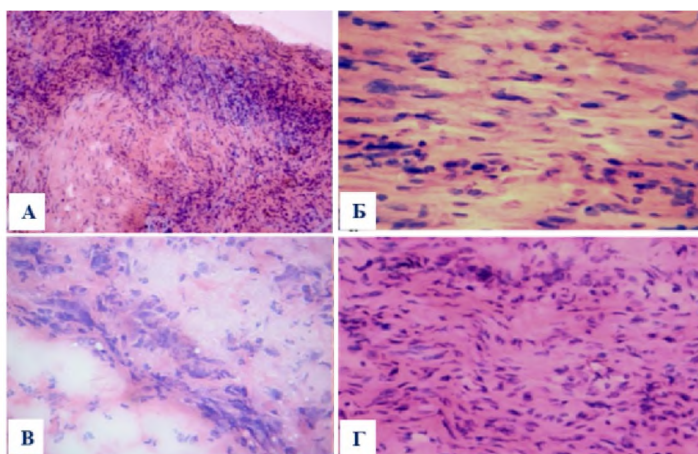


Рисунок 5. Структурные изменения в мягких тканях раны у животных контрольной (А, В) и опытной (Б, Г) групп.

Окраска - гематоксилин-эозином. 9-е сутки эксперимента. Окуляр $\times 10$, объектив $\times 10$.

А) В поверхностных участках раневого дефекта раневое пространство частично замещается грануляционной тканью, внутри которой наблюдается дифференцировка клеток фибробластического ряда.

Б) В поверхностных участках раны сформирована дифференцированная соединительная ткань. Коллагеновые волокна располагаются линейно и организовано, по направлению которых в клетках фибробластического ряда начинают преобладать зрелые формы - фиброциты.

В) В глубинных слоях раны выражен отёк, сопровождающийся умеренной имbibцией воспалительными клетками.

Г) В глубинных участках раны продолжается дифференцировка грануляционной ткани, отражающая дальнейшее развитие процессов регенерации.

Для понимания механизмов, лежащих в основе ранней активации репаративных процессов в ране, мы провели **иммуноморфологическое исследование**, сосредоточившись на распределении фибронектина в мягких тканях при применении лекарственной композиции «Эфлорнитин-Арменикум». Фибронектин, как известно, играет ключевую роль в заживлении, выступая продуктом синтетической активности фибробластов и участвуя в формировании внеклеточного матрикса. Его вклад особенно важен на этапах созревания грануляционной ткани и трансформации её в рыхлую соединительную ткань.

В контрольной группе животных, обработанных лишь пастой «Арменикум», фибронектин на 3-и сутки преимущественно определялся внутри клеток - лейкоцитов и отдельных фибробластов. Его внеклеточная локализация ограничивалась участками деструкции

коллагеновых волокон. К 5-м суткам наблюдалось значительное увеличение содержания фибронектина как внутри, так и вне клеток, особенно в новообразованных капиллярах и активированных фибробластах. На 9-е сутки фибронектин присутствовал преимущественно в зонах, где продолжалась дифференциация соединительной ткани, с локализацией вдоль коллагеновых пучков и в глубинных слоях дермы.

Иная картина наблюдалась у животных, получавших местную терапию композицией «Эфлорнитин-Арменикум». Уже на 3-и сутки в тканях чётко прослеживались признаки активации *de novo* синтеза фибронектина - он обнаруживался в цитоплазме большинства фибробластов, эндотелиоцитов и нейтрофильных лейкоцитов, а также в повреждённых мышечных волокнах и межмышечной соединительной ткани. Однако уже к 5-м суткам происходило резкое снижение активности клеток-продуцентов фибронектина, а на 8-е сутки он вовсе не определялся, что свидетельствует о завершении восстановительных процессов.

Планиметрический анализ подтвердил эти наблюдения: в опытной группе максимальные показатели распределения фибронектина приходились на 3-и сутки и превышали аналогичные значения контрольной группы в 2,3 раза. В дальнейшем происходило резкое снижение этих показателей, особенно по сравнению с контрольной группой, где максимальные значения наблюдались только к 5-м суткам.

Таким образом, можно сделать вывод, что применение «Эфлорнитин-Арменикума» ускоряет регенераторные процессы в ране, способствуя более раннему синтезу фибронектина и быстрому формированию зрелой соединительной ткани. Это связано как с прямым антибактериальным действием ДФМО, так и с активацией пролиферативных процессов, требующих меньшего вовлечения фибронектина на поздних этапах заживления (Рисунок 6).

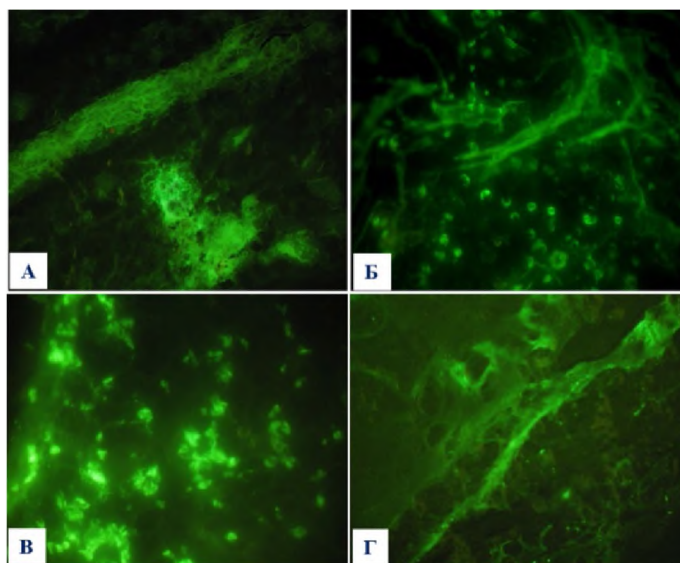


Рисунок 6. Наличие фибронектина в мягких тканях раны у животных опытной (А, Б - 3-и сутки эксперимента) и контрольной (В, Г - 5-е сутки эксперимента) групп.

Люминесцентная микроскопия. Окуляр ×15, объектив ×40.

А) В цитоплазме клеток фибробластического ряда наблюдается характерное люминесцентное свечение, что свидетельствует о присутствии фибронектина в данных клетках.

Б) Выявлены скопления фибронектина как в поверхностных, так и в глубоких слоях мягких тканей раны.

В) В фибробластах выявляется синтез фибронектина.

Г) Наблюдаются скопления фибронектина вдоль коллагеновых волокон с линейной ориентацией.

Дерматомикозы, в частности стригущий лишай, вызываются патогенными грибами, такими как *Microsporum canis* и *Trichophyton mentagrophytes*, которые способны длительно

персистировать в тканях животного, создавая устойчивые хронические воспалительные очаги. Известно, что для своего существования эти грибы нуждаются в алифатических полиаминах - соединениях, поддерживающих клеточную пролиферацию. Именно это стало ключевой отправной точкой для изучения эффективности новой лекарственной композиции «Эфлорнитин-Арменикум», включающей ингибитор синтеза полиаминов - ДФМО.

Целью проведённого исследования стало выяснение, насколько эффективно эта композиция влияет на течение воспалительного процесса при дерматомикозе у собак. Эксперименты проводились на восьми собаках, у которых диагноз был поставлен на основе макроскопических данных и микроскопических мазков-отпечатков. До начала лечения животные рассматривались как контрольная группа, а после проведения курса аппликаций препаратом - как опытная.

Клиническая картина до начала лечения у всех собак была практически идентичной: раневые дефекты от 2,5 до 4,5 см, отсутствие волосяного покрова, участки отёка, пигментации и фолликулита. Раневой экссудат имел зеленоватый оттенок, а в его центральных отделах наблюдались признаки микроабсцессов.

Уже после пятой аппликации препарата в периферических отделах раны отмечалось появление красно-розового оттенка тканей - признака активизации репаративных процессов. К окончанию курса лечения значительная часть раневого дефекта замещалась зрелой соединительной тканью, которая визуальнo выглядела компактной, с гладкой опалесцирующей поверхностью и без признаков активного воспаления.

Цитологический анализ раневого содержимого подтвердил морфологические наблюдения. У нелеченных собак преобладала деструктивно-экссудативная цитограмма, с высоким содержанием лейкоцитов, лимфоцитов и макрофагов, среди которых доминировали дегенеративно изменённые формы. Фагоцитоз в макрофагах был неполноценным, а микрофлора - преимущественно экстрацеллюлярной, с преобладанием грамположительных и грамотрицательных возбудителей.

На фоне лечения препаратом «Эфлорнитин-Арменикум» наблюдалось значительное снижение микробной контаминации. Уже после пятой аппликации в мазках фиксировались единичные бактерии, часть из которых находилась внутри макрофагов - признак завершённого фагоцитоза. После десятой аппликации содержание воспалительных клеток в экссудате резко сокращалось, что свидетельствовало о завершении воспалительной фазы и переходе к активной регенерации.

Особенно наглядны были количественные данные цитограммы: количество лейкоцитов снижалось в 4,6 раза по сравнению с контрольной группой, макрофагов - в 3 раза, а лимфоцитов - почти в 1,8 раза. Это указывало на угасание воспаления и активацию восстановительных процессов.

Механизмы терапевтического действия композиции оказались комплексными.

Во-первых, ДФМО ингибировал синтез полиаминов, тем самым лишая грибки и бактерии одного из основных факторов их персистенции.

Во-вторых, снижение микробной нагрузки способствовало активации фагоцитарной функции клеток, что усиливало очистку раны от разрушенных тканей и патогенов.

В-третьих, создавались благоприятные условия для пролиферации фибробластов, дифференцировки грануляционной ткани и роста зрелой соединительной ткани.

Следует особо подчеркнуть вклад компонентов пасты «Арменикум». Её антисептическое действие объясняется наличием ионизированного йода, обладающего широким спектром бактериостатической активности. А выраженные репаративные свойства связаны, вероятно, с

влиянием на экспрессию фибронектина - ключевого белка, участвующего в восстановлении соединительной ткани (Рисунок 7).

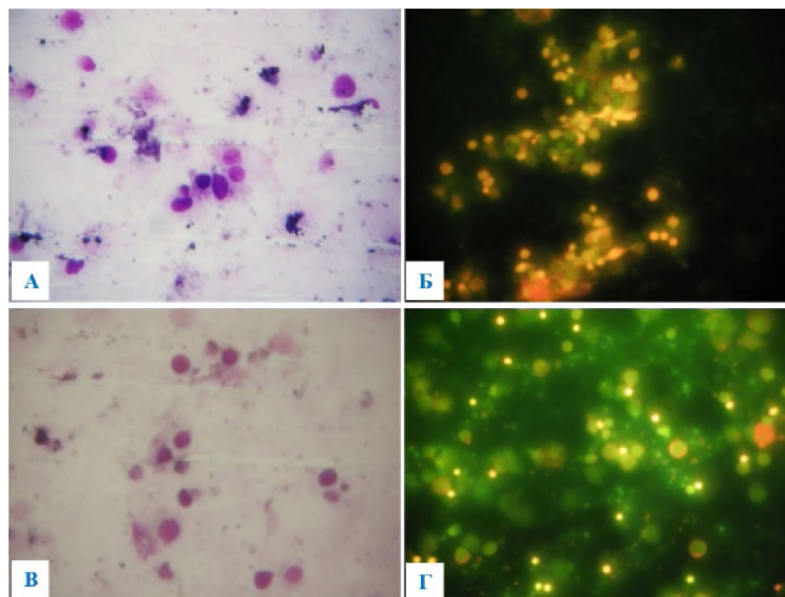


Рисунок 7. Структурные изменения клеточного состава экссудата кожной раны у собак контрольной (А, Б) и опытной (В, Г) групп.

А). Выраженные дистрофические изменения и распад иммунокомпетентных клеток экссудата. Обильная азурофильная грамм-негативная микрофлора характеризуется преимущественно экстрацеллюлярной локализацией. Окраска азур II-эозином. Ок. 15, об. 40.

Б). В экссудате доминируют дистрофически-измененные иммунокомпетентные клетки, с признаками выраженных дистрофических изменений, с признаками оранжево-красного свечения. Единичные, структурно сохраненные клетки характеризуются зеленой флуоресценцией. Люминесцентная микроскопия. Окраска акридиновым-оранжевым. Ок. 10, об. 20.

В) Цитоархитектоника иммунокомпетентных клеток в целом сохранена. Выявляются единичные дистрофически-измененные клетки и единичные экстрацеллюлярно ориентированные мелкие грамм-негативные микроорганизмы. Окраска азур II-эозином. Ок. 15, об. 40.

Г) В экссудате доминируют структурно-сохраненные иммунокомпетентные клетки с признаками зеленой флуоресценции. Люминесцентная микроскопия. Окраска акридиновым-оранжевым. Ок. 10, об. 20.

Таким образом, многократное местное применение «Эфлорнитин-Арменикум» при дерматомикозе у собак оказывает комплексное действие: подавляет рост полиамино-зависимых патогенов, способствует завершённому фагоцитозу, стимулирует рост соединительной ткани и значительно ускоряет процессы заживления даже при наличии хронического воспаления. Эти данные подтверждают высокий клинический потенциал препарата и обосновывают его целесообразность при лечении осложнённых форм кожных ран грибковой этиологии.

ВЫВОДЫ

1. Создана новая лекарственная композиция "Эфлорнитин-Арменикум", основанная на широком диапазоне биологической активности ее составных компонентов.
 - а) Замедленному и незначительному всасыванию в кровь.
 - б) Противовоспалительному и бактериостатическому эффекту.
 - в) Способности ДФМО подавлять синтез алифатических полиаминов в резидентных бактериях и грибах.
2. В условиях нанесения лекарственной композиции "Эфлорнитин-Арменикум" на поверхность экспериментально индуцированной раны, установлены нижеследующие фармакокинетические эффекты:
 - а) Относительно долгое всасывание как "Эфлорнитин", так и лекарственной композиции "Эфлорнитин-Арменикум" с поверхности раны в кровяное русло;
 - б) Создание лекарственной композиции практически не отразилось на биологической активности, входящего в состав "Арменикума" ионизированного йода;
 - в) Интенсивность всасывания йода из области раны в кровяное русло не нарушалась.
 - г) Скорость всасывания ДФМО из области раны в кровяное русло при нанесении композиции статистически значимо снижалась.
3. Входящий в состав лекарственной композиции ДФМО уже на самых ранних этапах течения воспалительного раневого процесса (на 3-ие сутки наблюдения) оказывал выраженное бактериотоксическое действие, в результате чего имело место очищение ран от персистирующих грамм-негативных и грамм-позитивных микроорганизмов.
4. Аппликации лекарственной композиции "Эфлорнитин-Арменикум" приводят к заметной ингибции экссудативных реакций, с преобладанием в раневом экссудате структурно сохранившихся клеток фагоцитарного и лимфоцитарного ряда.
5. Местное применение лекарственной композиции "Эфлорнитин-Арменикум" уже на самых ранних этапах сопровождалось усилением синтеза в ране фибронектина, что приводило к ранней активации пролиферативных процессов, приводящих уже на 3-ие сутки наблюдения к развитию грануляционной ткани.
6. В результате аппликаций лекарственной композицией "Эфлорнитин-Арменикум", в относительно ранний период течения регионального воспалительного процесса (на 5-ые сутки наблюдения), происходила полная дифференциация грануляционной ткани в зрелую соединительную ткань, которая полностью замещала раневой дефект по механизму субституции.
7. В процессе излечения ран по механизму субституции, развившаяся *in situ* соединительная ткань оказалась структурно-полноценной, поскольку даже на относительно позднем этапе течения регионального воспалительного процесса (на 9-ые сутки наблюдения), на её территории не возникали рецидивы и осложнения (свежие очаги альтерации и экссудации, деформации, склероз и гиалиноз).
8. Многократная обработка лекарственной композицией "Эфлорнитин-Арменикум" кожных ран собак, страдающих дерматомикозом, на конечном этапе лечения, сопровождалась заметной активацией фибропластических процессов, в механизме которых немаловажная роль отводится очищению ран от патогенных грибков и бактерий, которое достигается благодаря выраженному ингибирующему влиянию ДФМО на процессы синтеза полиаминов в персистирующих *in situ* полиамино-зависимых микроорганизмах.
9. Благодаря полученным собственным результатам исследований, созданная нами лекарственная композиция "Эфлорнитин-Арменикум" должна, на наш взгляд, пройти все необходимые этапы доклинической апробации, с целью её дальнейшей рекомендации в качестве эффективного

средства патогенической терапии кожных ран, в которых персистируют резидентные полиаминозависимые бактерии и грибки.

Публикации по теме диссертации

1. **Ghazaryan H.V.** (2025). The effect of the medicinal composition “Eflornithine-Armenicum” on the progression of the inflammatory process in an experimentally induced aerobic wound. *The New Armenian Medical Journal*, vol.19(1), 31-37; DOI: <https://doi.org/10.56936/18290825-1.v19.2025-31>
2. Hakobyan E.K., Avagyan S.A., Zilfyan A.V., Orduyan S.L., **Gazaryan H.V.**, Simonyants L.G., Hovhannisyanyan V.V. (2023) The role of polyamines in the regenerative process of skin aerobic-purulent wounds, *The New Armenian Medical Journal*, Vol. 17 (2023), Issue 1, p. 102-109
3. Avagyan S.A., Zilfyan A.V., Muradyan A.A., **Gazaryan H.V.** (2022). Potential significance of aliphatic polyamines, α -synucleins and Helicobacter Pylori in diagnostics and prognosis of some malignant tumors *The New Armenian Medical Journal*, Vol. 16 (2022), Issue 4, p. 41-53
4. **Ghazaryan H** and Hovhannisyanyan A (2022). Comparison of the Pharmacokinetics of Eflornithine after Application of Eflornithine Cream and “Eflornithine: Armenicum” Composition in Rats In. *IntechOpen. Cytotoxicity - Understanding Cellular Damage and Response* (2022) DOI: 10.5772/intechopen.105742
5. Zilfyan A.V., Avagyan S.A., Muradyan A.A., Ghazaryan V.J., **Ghazaryan H.V.** (2020). Possible role of aliphatic polyamines in the inhibition process of daughter viruses replication in COVID-19 infection. Expediency of adding - difluoromethylornithine to the registry of drugs for COVID-19 infection, *The New Armenian Medical Journal*, Vol. 14 (2020), No 4, p. 4-15
6. Avagyan S.A., Zilfyan A.V., **Ghazaryan H.V.** (2019). Possible role of resident conditional pathogenic microorganisms and helicobacter pylori in the genesis of parkinson’s disease *The New Armenian Medical Journal*, Vol. 13 (2019), No 1, p. 97-106
7. Avagyan S.A., Zilfyan A.V., Muradyan A.A., **Ghazaryan H.V.**, Gyulamiryan K.G. (2019). Polyamines and Gamma-synuclein as possible biomarkers of the malignancy degree of papillomas. Possibilities of the combined use of “DFMO” and “Armenicum” as effective means for symptomatic therapy of papillomas. *The New Armenian Medical Journal*, Vol. 13 (2019), No 3, p. 41-48
8. Zilfyan A.V., Muradyan A.A., Avagyan S.A., Harutyunyan H. A., Baroyan K.M., **Ghazaryan H.V.** (2019) .Acth-dependent process of lipase excretion by rat pancreatic acinar cells. *The New Armenian Medical Journal*, Vol. 13 (2019), No 4, p. 111-116

ՂԱԶԱՐՅԱՆ ՀՈՎՀԱՆՆԵՍ ՎԱԶՍԳԱՆԻ

«ԷՖԼՈՐՆԻԹԻՆ-ԱՐՄԵՆԻԿՈՒՄ» ԴԵՂԱՅԻՆ ՀԱՄԱԴՐՈՒԹՅԱՆ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ՎԵՐՔԱՅԻՆ ԲՈՐԲՈՔԱՅԻՆ ՊՐՈՑԵՍԻ ՎՐԱ

ԱՍՓՈՓՈՒՄ

Բանայի բառեր: «Էֆլորնիթին-Արմենիկում» դեղային համադրություն, մաշկային վերքեր, բորբոքային գործընթաց, վերքերի լավացում, գրանուլյացիոն հյուսվածք, ցիտոլոգիական հետազոտություն, մորֆոլոգիական հետազոտություն, ֆարմակոթերապևտիկ արդյունավետություն, դերմատոմիկոզ:

Վերքային բորբոքային պրոցեսները, հատկապես այն դեպքերում, երբ ուղեկցվում են ռեզիդենտ միկրոֆլորայի պերսիստենտությամբ, շարունակում են հանդիսանալ լրջագույն մարտահրավեր ժամանակակից բժշկության համար: Չնայած վերջին տասնամյակներին հակաբիոտիկային նորագույն մոտեցումների ներդրմանը, վերքերի բուժման արդյունավետության պակասը և քրոնիկականացման բարձր ռիսկը վկայում են, որ խնդիրը խորքային վերախմաստավորման կարիք ունի: Հենց այս համատեքստում էլ ձևավորվել է ներկայացվող աշխատանքի գաղափարը:

Աշխատանքի հիմնական նպատակն է եղել նոր դեղային համադրության՝ «Էֆլորնիթին-Արմենիկում»-ի ստեղծումը և դրա տեղային կիրառման կլինիկա-մորֆոլոգիական ազդեցության գնահատումը վերքային բորբոքման պայմաններում: Դեղային համադրության հիմքում ընկած է երկու ակտիվ բաղադրիչ՝ Էֆլորնիթին (ԴՖՍՕ)՝ պոլիամինների սինթեզը արգելակող միացություն, և «Արմենիկում» նրբաքսուքը, որը պարունակում է իոնացված յոդ՝ հայտնի իր հակաբակտերիալ և հակաբորբոքային հատկություններով:

Կատարվել են համապարփակ հետազոտություններ՝ ներառելով դեղակինետիկական, ձևաբանական, բջջաբանական, իմունաֆլուորեսցենտային և բակտերիոսկոպիկ վերլուծություններ:

Դեղակինետիկական ուսումնասիրությունների շրջանակում իրականացվել է դիֆթերմեթիլ օրնիտինի (ԴՖՍՕ)՝ որպես ակտիվ բաղադրիչի, հայտնաբերման բարձր արդյունավետությամբ հեղուկ քրոմատոգրաֆիկ (ԲՄՀՔ) մեթոդի վալիդացիա: Ուսումնասիրվել են ԴՖՍՕ-ի ներծծման դինամիկան, արյան պլազմայում դրա առավելագույն կոնցենտրացիային հասնելու ժամանակը և օրգանիզմից արտազատման գործընթացները: Ֆարմակոկինետիկական վերլուծությունը ցույց է տվել, որ «Էֆլորնիթին-Արմենիկում» համադրությունն ապահովում է դեղաբանական ավելի կայուն և երկարատև տեղային ազդեցություն՝ համեմատած Էֆլորնիթինի հետ:

Գործնական աշխատանքներն իրականացվել են լաբորատոր առնետների վրա՝ ինդուցված աերոբ վերքային մոդելների հիման վրա, ինչպես նաև շների վրա՝ դերմատոմիկոզային բարդացումներով ուղեկցվող վերքերի պայմաններում: Փորձարարական մոդելում համեմատական վերլուծություն է կատարվել միայն «Արմենիկում» նրբաքսուքի և «Էֆլորնիթին-Արմենիկում» համադրության ազդեցությունների միջև՝ օգտագործելով բարդ

մորֆոլոգիական, ցիտոլոգիական, իմունոֆլուորեսցենտային և բակտերիոսկոպիական մեթոդներ:

Հետազոտությունները ցույց տվեցին, որ «Էֆլորնիթին-Արմենիկում»-ի տեղային կիրառումը հանգեցնում է վերքի արագ մաքրմանը պաթոգեն միկրոֆլորայից, ինչն իր հերթին նպաստում է բորբոքման նվազեցմանը և ռեպարատիվ գործընթացների արագ ակտիվացմանը: Արդեն 3-րդ օրը նկատվել է գրանուլյացիոն հյուսվածքի աճ, իսկ 5-րդ օրը՝ դրա ձևափոխումը դեպի շարակցական հյուսվածք: Ի տարբերություն այդ միայն «Արմենիկում»-ի կիրառման դեպքում նշված փուլերը դիտվել են ուշ՝ համապատասխանաբար 5-րդ և 9-րդ օրերին:

Բջջաբանական ուսումնասիրությունները ցույց տվեցին, որ դիստրոֆիկ փոփոխություններով լեյկոցիտների և մակրոֆագների պարունակությունը զգալիորեն նվազել է փորձնական խմբում: 3-րդ օրը լեյկոցիտները նվազել են մոտ 1.8 անգամ, իսկ մակրոֆագները՝ 1.7 անգամ: 5-րդ օրը նույն պատկերն հաստատվել է: Սա վկայում է ֆագոցիտների վնասման աստիճանի նվազման և բորբոքման փուլից արագ դուրս գալու մասին:

Իմունոմորֆոլոգիական վերլուծությունը, որը հիմքում ունի ֆիբրոնեկտինի հայտնաբերումն ու տեղակայումը, փաստեց, որ փորձնական խմբում՝ «Էֆլորնիթին-Արմենիկում»-ի ազդեցությամբ, ֆիբրոնեկտինի սինթեզը և արտազատումը սկսվում են ավելի վաղ՝ արդեն 3-րդ օրը: Սա փաստում է վերականգնողական պրոցեսների վաղ ակտիվացման մասին: Մակայն հետագա փուլերում՝ 5-րդ և 9-րդ օրերին, ֆիբրոնեկտինի տարածվածությունը նվազում է, ինչը վկայում է, որ այն իր դերը կատարել է վաղ՝ առանց երկարատև թափանցման: Հսկիչ խմբում, հակառակը, ֆիբրոնեկտինը դիտվել է երկարատև՝ ուղեկցվելով ֆիբրոզի և սկլերոզի նշաններով:

Դիտարկումներ կատարվեցին նաև դերմատոմիկոզով շների վերքերի վրա: «Էֆլորնիթին-Արմենիկում»-ը նպաստել է վերքի մակերեսի մաքրմանը ինչպես բակտերիալ, այնպես էլ սնկային հարուցիչներից՝ զգալիորեն գերազանցելով միայն «Արմենիկում»-ի ազդեցությանը:

Եզրակացությունը հստակ է. «Էֆլորնիթին-Արմենիկում»-ը ցուցաբերում է բազմակողմանի ազդեցություն՝ պայքարելով պոլիամֆին-կախված պաթոգենների դեմ, ակտիվացնելով ռեգեներատիվ պրոցեսները և կանխելով հյուսվածքների երկրորդային դեգեներացիան: Այս համադրությունը նոր մոտեցում է ախտածագումային թիրախային բուժման մեջ՝ հեռանալով միայն ախտանշային թերապիայից:

Աշխատանքում ձեռք բերված արդյունքները կարող են դրվել նոր սերնդի հակաբորբոքային և վերականգնող դեղերի մշակումների հիմքում և ունեն մեծ կիրառական արժեք կլինիկական բժշկության ոլորտում՝ հատկապես վարակված ու դժվարամաքրվող վերքերի դեպքում:

The Effect of the “EFLORNITHINE–ARMENICUM” Pharmaceutical Composition on the Wound Inflammatory Process

SUMMARY

Keywords: *pharmaceutical composition “Eflornithine-Armenicum”, skin wounds, inflammatory process, wound healing, granulation tissue, cytological study, morphological study, pharmacotherapeutic efficacy, dermatomycosis.*

Wound inflammatory processes, especially in cases accompanied by the persistence of resident microflora, continue to pose a serious challenge for modern medicine. Despite the introduction of advanced antibiotic-based approaches in recent decades, the lack of efficacy in wound treatment and the high risk of chronic progression suggest that this problem requires a deeper rethinking. It is precisely within this context that the idea behind the present study was formed.

The main objective of the research was the development of a new drug drug composition “Eflornithine-Armenicum” and the evaluation of its local clinical and morphological effects under conditions of wound inflammation. The formulation is based on two active components: Eflornithine (DFMO), a compound that inhibits polyamine synthesis, and “Armenicum” ointment, which contains ionized iodine, known for its antibacterial and anti-inflammatory properties.

Comprehensive studies were conducted, including pharmacokinetic, morphological, cytological, immunofluorescent, and bacterioscopic analyses.

Within the framework of pharmacokinetic studies, a high-performance liquid chromatography (HPLC) method was validated for the detection of difluoromethylornithine (DFMO) as an active ingredient. The dynamics of DFMO absorption, its time to peak concentration in blood plasma, and its excretion processes were studied. Pharmacokinetic analysis demonstrated that the “Eflornithine-Armenicum” combination provides a more stable and prolonged local pharmacological effect compared to eflornithine alone.

Experimental work was carried out on laboratory rates using induced aerobic wound models, as well as on dogs with wounds complicated by dermatophytosis. A comparative analysis was performed between the effects of “Armenicum” ointment alone and the “Eflornithine-Armenicum” composition, using a range of morphological, cytological, immunofluorescent, and bacterioscopic methods.

The studies showed that local application of “Eflornithine-Armenicum” led to rapid cleansing of the wound from pathogenic microflora, which in turn contributed to reduced inflammation and early activation of reparative processes. Granulation tissue formation was observed as early as day 3, and by day 5 it had transformed into connective tissue. In contrast, with “Armenicum” alone, these stages occurred later - on days 5 and 9, respectively.

Cytological analysis revealed a significant reduction in the number of leukocytes and macrophages with dystrophic changes in the experimental group. By day 3, leukocytes had decreased by approximately 1.8 times, and macrophages by 1.7 times. This pattern persisted on day 5, indicating reduced damage to phagocytes and a quicker transition from the inflammatory phase.

Immunomorphological analysis, based on the detection and localization of fibronectin, confirmed that under the influence of “Eflornithine-Armenicum,” fibronectin synthesis and secretion began earlier - by day 3. This indicates early activation of regenerative processes. In subsequent stages (days 5 and 9), fibronectin distribution decreased, suggesting that it had fulfilled its role early without prolonged infiltration. In the control group, by contrast, fibronectin remained present longer and was accompanied by signs of fibrosis and sclerosis.

Observations were also made on wounds in dogs with dermatophytosis. “Eflornithine-Armenicum” promoted cleansing of the wound surface from both bacterial and fungal pathogens, significantly outperforming the effects of “Armenicum” alone.

The conclusion is clear: “Eflornithine-Armenicum” demonstrates multifaceted activity, targeting polyamine-dependent pathogens, stimulating regenerative processes, and preventing secondary tissue degeneration. This combination represents a new approach in pathogenetically targeted therapy, moving beyond merely symptomatic treatment.

The results obtained in this study may serve as a foundation for the development of a new generation of anti-inflammatory and regenerative medications and have high practical value in clinical medicine, especially in the treatment of infected and hard-to-heal wounds.