

ԿԱՐԾԻՔ

ՊԱՇՏՈՆԱԿԱՆ ԸՆԴԴԻՄԱՆՈՍԻ

Հովհաննես Վաչագանի Ղազարյանի «Էֆլորնիթին-Արմենիկում դեղային համադրության ազդեցությունը վերքային բորբոքային պրոցեսի վրա» թեմայով ատենախոսական աշխատանքի վերաբերյալ՝ ներկայացված ԺԵ.00.01- «Դեղագիտություն» մասնագիտությամբ դեղագործական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի հայցման համար

Հովհաննես Վաչագանի Ղազարյանի ատենախոսական աշխատանքը նվիրված է «Էֆլորնիթին-Արմենիկում» դեղային համադրության կիրառման պայմաններում փորձարարական առնետների մոտ առաջացած աերոբ վերքերի և շների մոտ դերմատոմիկոզով վերքերի համալիր ուսումնասիրություններին, որոնք ընդգրկում են ֆարմակոկինետիկ, մորֆոլոգիական, ցիտոլոգիական, իմունաֆլուորեսցենտային և բակտերիոսկոպիկ հետազոտությունները:

Թեմայի արդիականությունը

Ժամանակակից բժշկության մեջ վերքային վարակի խնդրի և դրա բուժման վերաբերյալ փոխհամաձայնեցված կարծիք դեռևս չի ձևավորված: Մի կողմից գնալով բորբոքային գործընթացների պաթոգենեզն է բարդանում, մյուս կողմից հակաբիոտիկակայությունությունն է արագ աճում: Այս բնագավառում փոխհամաձայնության բացակայությունը ունի իր օբյեկտիվ պատճառների լայն շրջանակը:

Նախ, տարբեր էթիոլոգիական գործոններով պայմանավորված վերքային գործընթացները չեն ընթանում միատեսակ: Հայտնաբերել են մարդու բնական միկրոֆլորան կազմող կոմենսալ, ինչպես նաև պայմանական ախտածին և ախտածին միկրոօրգանիզմների նոր տեսակներ ու ձևեր:

Կարևոր է նաև «բակտերիալ տրանսլոկացիայի» երևույթի հայտնաբերումը, որը էականորեն փոխել է ինֆեկցիոն գործընթացների վերաբերյալ պատկերացումները, ինչի արդյունքում առաջանում է ինֆեկցիոն հիվանդությունների բուժման մարտավարության վերանայման անհրաժեշտություն:

Գրականության մեջ ավելի հաճախ են նկարագրվում միկրոօրգանիզմներին դեղերի և իմունային գործոնների ազդեցությունից պաշտպանող մանրէա-սնկային կենսաթաղանթները: Մակերը նպաստում են ախտածին գործընթացի խորացմանը՝ ուժեղացնելով բակտերիաների վիրուլենտությունը:

Պակաս կարևոր չէ նաև այն հանգամանքը, որ միկրոօրգանիզմների կառուցվածքային բաղադրիչների վնասման (բջջապատի քայքայում, ԴՆԹ-ի և սպիտակուցների սինթեզի ճնշում) միջոցով դեղերի հակաբակտերիալ և հակասնկային ազդեցությունը ոչ միշտ է ապահովում երկարատև բուժական արդյունք, քանի որ դեղերի կիրառման ժամանակահատվածը ահմանափակ է, իսկ բակտերիալ

տրանսլոկացիայի արդյունքում միկրոօրգանիզմները կրկին կարող են զաղութացնել օրգաններն ու հյուսվածքները՝ նպաստելով բորբոքային գործընթացի քրոնիկացմանը: Այս պարագայում առանձնահատուկ հետաքրքրություն են ներկայացնում այն մոտեցումները, որոնք ուղղված են ոչ թե պաթոգենների անմիջական ոչնչացմանը, այլ դրանց նյութափոխանակային ուղիների մոդուլացումը, մասնավորապես՝ ալիֆատիկ պոլիամինների սինթեզի արգելակումը: Կուտակված են արժանահավատ տվյալներ՝ ուղղված միկրոօրգանիզմներում ալիֆատիկ պոլիամինների սինթեզի արգելակմանը՝ կիրառելով L-դիֆտորմեթիլօրնիտինը (ԴՖՄՕ): Վերջինս ընտրողաբար արգելակում է օրնիտին դեկարբոքսիլազա (ՕԴԿ) ֆերմենտի ակտիվությունը՝ դադարեցնելով ալիֆատիկ պոլիամինների սինթեզը ամենավաղ փուլերում: Սակայն այս գիտականորեն հիմնավորված մոտեցումը դեռևս լայն կիրառություն չի ստացել տարբեր ինֆեկցիոն, վիրուսային և սնկային հիվանդությունների բուժման ոլորտում:

Ահա, ատենախոսը իր հետազոտության հիմքում դրել է հենց այս սկզբունքը՝ մշակելով բարդ վերքային վարակների բուժման նորարարական մոտեցում, որպես հետազոտության հիմնական նյութ ընտրելով է L-դիֆտորմեթիլօրնիտինը և ստեղծելով տեղային կիրառման օրիգինալ դեղաձև՝ «Էֆլորնիտին-Արմենիկում» դեղային համադրության ձևով, դրանով իսկ գուգակցելով վերքերում պահպանվող միկրոօրգանիզմների մետաբոլիկ ակտիվության արգելակման (Էֆլորնիտին) և վերքերի մաքրման արագացման ու հյուսվածքների ռեգեներացիայի (Արմենիկում) մեխանիզմները:

Վերոշարադրյալը հիմք է տալիս պնդելու, որ կասկած չի հարուցում ատենախոսության թեմայի արդիականությունը, որն էլ հեղինակը տրամաբանորեն հիմնավորել է գիտական գրականության վերլուծության արդյունքում:

Գիտական դրույթների ամփոփման ու եզրակահանգումների հիմնավորվածության աստիճանը, ստացված արդյունքների հավաստիությունը

Առաջադրված խնդիրների լուծման նպատակով հեղինակը իրականացրել է մեծածավալ հետազոտական աշխատանք: Կիրառված հետազոտական մեթոդները լիովին համապատասխանում են դրված նպատակներին ու խնդիրներին: Առաջադրված խնդիրների լուծման համար հեղինակը բավականին բարեգուսպ կերպով կիրառել է հայտնի գիտական մեթոդներ ստացված արդյունքների, եզրակացությունների հիմնավորման համար: Տվյալների մանրակրկիտ վիճակագրական մշակումը երաշխավորում է ստացված արդյունքների հավաստիությունը և հնարավորություն է տվել հեղինակին ձևակերպել հիմնավորված եզրակացություններ ու գործնական առաջարկություն:

Հեղինակի կողմից առնետների մոտ ինդուկցված աերոբ վերքի մոդելի և դերմատոմիկոզով վարակված շների մաշկային վերքերի վրա առաջացող կառուցվածքաֆունկցիոնալ տեղաշարժերը ուսումնասիրվել են համալիր՝ դեղակինետիկական, մորֆոլոգիական, իմունոմորֆոլոգիական, ցիտոլոգիական և

բակտերիոսկոպիկ հետազոտություններով՝ նոր պատրաստուկի՝ «Էֆլորնիթին-Արմենիկում» դեղային համադրության, տեղային կիրառման պայմաններում: Իսկ մինչև համալիր հետազոտությունների իրականացումը կատարվել են դեղակինետիկական և դեղադինամիկական հետազոտություններ՝ նոր պատրաստուկի կենսաբանական ակտիվության անհրաժեշտ պարամետրերը որոշելու նպատակով:

Իրականացված հետազոտությունների արդյունքում հեղինակն ապացուցել է, որ նոր պատրաստուկը հիմնված է դրա բաղադրիչների կենսաբանական ակտիվության լայն սպեկտրի վրա, այն է՝ արյան մեջ դանդաղ և աննշան ներծծման, հակաբորբոքային և բակտերիոստատիկ ազդեցության, ԴՖՄՕ-ի՝ ռեզիդենտ բակտերիաներում և սնկերում ալիֆատիկ պոլիամինների սինթեզը ճնշելու ունակության վրա:

Փորձարարական կենդանիների մոտ առաջացրած վերքի մակերեսին ուսումնասիրվող պատրաստուկի կիրառման պայմաններում հաստատվել է, որ ինչպես «Էֆլորնիթինը», այնպես էլ «Էֆլորնիթին-Արմենիկում» դեղային համադրությունը համեմատաբար երկարատև է ներծծվում վերքի մակերեսից դեպի արյան հուն: Բացի այդ, կատարված հետազոտություններով հեղինակը ցույց է տվել, որ դեղային համադրության ստեղծումը գործնականում չի անդրադարձել «Արմենիկումի» կազմում ընդգրկված իոնացված յոդի կենսաբանական ակտիվության վրա, չի խախտվել յոդի ներծծման ինտենսիվությունը վերքի շրջանից արյան հուն, իսկ ԴՖՄՕ-ի ներծծման արագությունը վիճակագրորեն էապես նվազել է:

Դեղային համադրության կազմում ընդգրկված ԴՖՄՕ-ն արդեն վերքային բորբոքային պրոցեսի ամենավաղ փուլերում՝ դիտարկման 3-րդ օրը, ցուցաբերել է արտահայտված բակտերիոտոքսիկ ազդեցություն, որի արդյունքում տեղի է ունեցել վերքերի մաքրում այնտեղ պահպանվող գրամ-բացասական և գրամ-դրական միկրոօրգանիզմներից:

Դեղային համադրության ապլիկացիաները հանգեցնում են էքսուդատիվ ռեակցիաների նկատելի արգելակման վերքային էքսուդատում ֆագոցիտար և լիմֆոցիտար շարքերի կառուցվածքորեն պահպանված բջիջների գերակշռմամբ: Իսկ պատրաստուկի տեղային կիրառումը արդեն ամենավաղ փուլերում ուղեկցվել է վերքում ֆիբրոնեկտինի սինթեզի ուժեղացմամբ, ինչը հանգեցրել է պրոլիֆերատիվ գործընթացների վաղ ակտիվացմանը՝ գրանուլացիոն հյուսվածքի զարգացմանը՝ դիտարկման արդեն 3-րդ օրը:

Նոր պատրաստուկի ապլիկացիաների արդյունքում տեղային բորբոքային պրոցեսի համեմատաբար վաղ շրջանում՝ դիտարկման 5-րդ օրը, տեղի է ունեցել գրանուլացիոն հյուսվածքի լիարժեք տարբերակում դեպի հասուն շարակցական հյուսվածք, որը ամբողջությամբ փոխարինել է վերքային դեֆեկտը սուբստիտուցիայի մեխանիզմով: Այս մեխանիզմով վերքերի լավացման գործընթացում *in situ* զարգացած շարակցական հյուսվածքը եղել է կառուցվածքային առումով լիարժեք, քանի որ տեղային բորբոքային գործընթացի նույնիսկ համեմատաբար ուշ փուլում՝ դիտարկման 9-րդ օրը, այնտեղ չեն առաջացել ռեցիդիվներ և բարդություններ:

Դերմատոմիկոզով տառապող շների մաշկային վերքերի նոր պատրաստուկով բազմակի մշակումը ուղեկցվել է ֆիբրոպլաստիկ գործընթացների նկատելի ակտիվացմամբ, որոնց մեխանիզմում կարևոր դեր է հատկացվում վերքերի մաքրմանը պաթոգեն սնկերից և բակտերիաներից, ինչը ձեռք է բերվում *in situ* պահպանվող պոլիամին-կախյալ միկրոօրգանիզմներում պոլիամինների սինթեզի գործընթացների վրա ԴՖՍՕ-ի արտահայտված արգելակող ազդեցության շնորհիվ:

Աշխատանքի գիտական նորույթը

Վարակված վերքերի բուժման համար ատենախոսը գնացել է ոչ թե արդյունավետ բուժական միջոցների որոնման ավանդական ճանապարհով, այն է՝ վերքում երկարատև պահպանվող կայուն բակտերիաների և սնկերի նկատմամբ մանրէասպան, մանրէաստատիկ և սնկասպան ազդեցության վրա հիմնվելով, այլ առավել ռացիոնալ գիտամեթոդաբանական մոտեցմամբ, որը հիմնված է ներբակտերիալ և ներսնկային պոլիամին-կախյալ նյութափոխանակության ճնշման վրա, քանի որ բազմաթիվ վերքերում պահպանվող ռեզիդենտ միկրոօրգանիզմներ իրենց կենսագործունեության և բազմացման համար ալիֆատիկ պոլիամինների կարիք ունեն:

Հեղինակը իր հետազոտություններում առաջին անգամ մաշկային վերքերի բուժման նպատակով կիրառել է «Էֆլորնիտին-Արմենիկում» նոր դեղային համադրությունը:

Հետազոտությունների արդյունքում պարզվել է, որ փորձի վաղ փուլերում ռեզիդենտ բակտերիաներից և սնկերից զգալիորեն մաքրվում են աերոբ և դերմատոմիկոզային վերքերը՝ ԴՖՍՕ-ի կողմից պոլիամինների սինթեզի ճնշման շնորհիվ: Բացի այդ, արձանագրվել է էքսուդատիվ ռեակցիաների արգելակում, որը ուղեկցվել է ավարտուն ֆագոցիտոզի ակտիվացմամբ՝ միաժամանակ պահպանելով ֆագոցիտար, լեյկոցիտար ու լիմֆոցիտար բջիջների կառուցվածքային ամբողջականությունը:

Տեղային բորբոքային գործընթացի զարգացման ամենավաղ փուլերից նկատվել է ֆիբրոնեկտինի ուժեղացված սինթեզ, որը հանգեցրել է պրոլիֆերատիվ գործընթացների վաղ ակտիվացման և գրանուլյացիոն հյուսվածքի ձևավորման:

Գրանուլյացիոն հյուսվածքի համեմատաբար վաղ տարբերակումը դեպի շարակցական հյուսվածք ապահովել է վերքային դեֆեկտի լրացումը փոխարինման (սուբստիտուցիայի) մեխանիզմով:

Սուբստիտուցիայի տիպով վերքերի բուժումը վերքային գործընթացի համեմատաբար ուշ փուլերում չի ուղեկցվել այնպիսի հայտնի բարդություններով՝ ֆիբրոզով և սկլերոզով, որոնք հաճախ զարգանում են շարակցական հյուսվածքի դեֆորմացիայի օջախներում:

Աշխատանքի կիրառական նշանակությունը հաստատվում է այն հանգամանքով, որ ատենախոսի կողմից իրականացված համալիր

հետազոտությունների արդյունքում վերքերի բուժման նպատակով առաջարկվել է «Էֆլորնիտին-Արմենիկում» նոր դեղային համադրությունը, որը ստեղծվել է «Արալիմեդ» ՍՊԸ-ի (ք. Արմավյան) և Երևանի Մ. Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարանի գիտահետազոտական կենտրոնի բազաներում՝ միջազգային պահանջներին համապատասխան՝ դեղերի պատշաճ արտադրական գործունեության կանոնների պահպանմամբ:

Հատկանշական է, որ նշված երկու դեղերի գուգակցումը չի ազդել «Արմենիկում» մածուկի կազմում ընդգրկված իոնացված յոդի ֆունկցիոնալ ակտիվության վրա և չի խախտել արյան մեջ դրա ներծծման գործընթացը:

Կարևոր է նաև այն, որ ստացված նախակլինիկական արդյունքները լայն հեռանկարներ են բացում «Էֆլորնիտին-Արմենիկում» դեղային համադրության կենսաբանական ակտիվության հետագա ուսումնասիրության համար: Հետագայում, նախակլինիկական փորձարկման բոլոր անհրաժեշտ փուլերն իրականացնելուց հետո պատրաստուկը կարելի է առաջարկել տարբեր ծագման վերքերի պաթոգենետիկ համալիր բուժման նպատակով՝ որպես արդյունավետ միջոց:

Կիրառական նշանակությանը որպես լրացում և հայրենական դեղարտադրության զարգացման համատեքստում հարկ է նշել, որ նախակլինիկական հետազոտությունները պետք է ամբողջ ծավալով «Պատշաճ լաբորատոր գործունեության» կանոններին համապատասխան ավարտել, այնուհետև իրականացնել կլինիկական փորձարկումներ՝ սահմանված ստանդարտներին համապատասխան, որպեսզի «Էֆլորնիտին-Արմենիկում» դեղային համադրությունը ստանա կիրառման թույլտվություն և հաջողությամբ իրացվի ինչպես Հայաստանում, այպես էլ այլ երկրներում:

Հովհաննես Ղազարյանի ատենախոսական աշխատանքը գրված է հայերեն լեզվով, շարադրված է համակարգչային շարվածքով 148 էջի վրա և կազմված է ներածությունից, գրականության տեսությունից, հետազոտության նյութից և մեթոդներից, 3 գլխից բաղկացած հետազոտության արդյունքներից, յուրաքանչյուր գլխի ամփոփումից, ընդհանուր ամփոփումից, եզրակացություններից ու 202 սկզբնաղբյուր պարունակող գրականության ցանկից: Ստացված տվյալները լուսաբանվել են 13 աղյուսակներով և 24 նկարներով: Աշխատանքում ներկայացված գիտական արդյունքները արտացոլված են ատենախոսության թեմայով 8 հրապարակումներում:

Ատենախոսական հետազոտությունն առանձնանում է գիտագործնական բարձր արժեքով: Ատենախոսության վերաբերյալ սկզբունքային դիտողություններ չկան: Միայն նպատակահարմար է հեղինակի ուշադրությունը հրավիրել հետևյալ 2 հանգամանքների վրա.

1. Թեմայի արդիականության հիմնավորման մեջ բավականին հանգամանորեն ներկայացվել է դեղային համադրության մեջ L-դիֆտորմեթիլօրնիտինի ընտրությունը, սակայն Արմենիկումի ընտրության հիմնավորումը այստեղ

բացակայում է, չնայած այն հիմնավորված է գրականության ակնարկի 1.5 բաժնում:
Ըստ իս, ավելի նպատակահարմար կլիներ ներկայացնել միասին, թեկուզև հակիրճ,
թեմայի արդիականության մեջ:

2. Գրականության ցանկում առկա են որոշ վրիպակներ (5, 184, 194, 199 կետերում):

Սակայն, նշված դիտարկումները ամենևին չեն նսեմացնում աշխատանքի մեծ
կարևորությունը, դրա տեսական և գործնական նշանակությունը:

Այսպիսով, ատենախոսության հեղինակի կողմից առաջադրված
հետազոտության նպատակը լիովին իրագործվել է, հետազոտության խնդիրները՝
հաջողությամբ լուծվել են, գիտական եզրակացություններն ու առաջարկությունը
հիմնավորված են, անմիջականորեն բխում են իրականացված հետազոտության
արդյունքներից և լիովին համապատասխանում են առաջադրված խնդիրներին:

Ատենախոսության սեղմագիրը և հրատարակված հոդվածները լիովին
արտացոլում են աշխատանքի բովանդակությունը:

Եզրակացություն.

Այսպիսով, վերոշարադրյալը թույլ է տալիս եզրակացնել, որ Հովհաննես
Վաչագանի Ղազարյանի «Էֆլորնիթին-Արմենիկում դեղային համադրության
ազդեցությունը վերքային բորբոքային պրոցեսի վրա» թեմայով ատենախոսական
աշխատանքն ավարտուն գիտահետազոտական աշխատանք է, թեման արդիական է,
ունի գիտագործնական մեծ նշանակություն: Այն իր ծավալով և բովանդակությամբ
լիովին համապատասխանում է ԲԿԳԿ-ի կողմից թեկնածուական
ատենախոսություններին ներկայացվող պահանջներին, իսկ հեղինակը՝ Հովհաննես
Ղազարյանը արժանի է ԺԵ.00.01-«Դեղագիտություն» մասնագիտությամբ
դեղագործական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի շնորհմանը:

Պաշտոնական ընդդիմախոս՝

ԵՊՀ Ֆարմացիայի ինստիտուտի
դոցենտ, դեղագ. գիտ. թեկնածու

Ստորագրությունը հաստատում եմ
ԵՊՀ գիտքարտուղար, բ.գ.թ., դոց.



Ա.Ե. Սահակյան

Մ. Վ. Հովհաննիսյան

24.06.26 թ.